

НЕФРОЛОГИЯ NEPHROLOGY

Журнал «Нефрология» входит в «Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук (редакция 17.06.2011 года)».

SAINT PETERSBURG PAVLOV STATE
MEDICAL UNIVERSITY

NORTH-WEST NEPHROLOGY
AND DIALYSIS ASSOCIATION

SPC «NEPHRON»

NEPHROLOGY

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

ESTABLISHED IN NOVEMBER 1996

Editor-in-Chief

A.V.SMIRNOV

Vice Editors

V.A.Dobronravov, I.G.Kayukov, A.Sh. Rumyantsev

Editorial Board

S.Kh.Al-Shukri (executive editor of «Actual problems of urology»), A.L.Ariev (executive editor of «Geriatric nephrology»), M.M.Batyushin, V.L.Emanuel, V.M.Ermolenko, A.M.Essaian, V.V.Levanovich, N.A.Mukhin, A.V.Nabokov, N.D.Savenkova (executive editor of «Questions of pediatric nephrology»), E.M.Shilov, A.N.Shishkin, A.M.Shutov, O.D.Yagmourov, Ya.F.Zverev

Executive Secretary

I.I.Trofimenko

Executive managing editor

N.N.Gorskaya

Editorial advisory board

A.I.Gozhenko (Odessa, Ukraine), K.Ya.Gurevich (St.Petersburg, Russia), D.D.Ivanov (Kiev, Ukraine), T.V.Zhdanova (Ekaterinburg, Russia), A.J.Karabaeva (Alma-Ata, Kazakhstan), V.Kliem (Hanover-Muenden, Germany), O.B.Kuzmin (Orenburg, Russia), S.V.Lapin (St.Petersburg, Russia), B.G.Lukichev (St.Petersburg, Russia), O.A.Nagibovich (St.Petersburg, Russia), Yu.V.Natochin (St.Petersburg, Russia), D.N.Paskalev (Varna, Bulgaria), N.N.Smirnova (St.Petersburg, Russia), A.V. Sukalo (Minsk, Byelorussia), V.N.Tkachuk (St.Petersburg, Russia), N.A.Tomilina (Moscow, Russia), D.Tsakiris (Thessaloniki, Greece), A.F.Yampolsky (Krasnodar, Russia), I.V.Zimin (St.Petersburg, Russia)

Director of enlightening non-commercial
independent organisation «Nephrology»

A.G.KUCHER

«PUBLISHER
«LEVSHA. ST.PETERSBURG»

Volume 17 • № 3 • 2013

ST.PETERSBURG • 2013

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. акад. И.П.ПАВЛОВА

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ
НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

НПО «НЕФРОН»

НЕФРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В НОЯБРЕ 1996 года

Главный редактор
А.В.СМИРНОВ

Заместители главного редактора
В.А. Добронравов, И.Г. Каюков, А.Ш. Румянцев

Редакционная коллегия
С.Х.Аль-Шукри (ответственный редактор рубрики
«Актуальные проблемы урологии»), А.Л.Арьев (ответственный
редактор рубрики «Гериатрическая нефрология»),
М.М.Батюшин, В.М.Ермоленко, А.М.Есаян, Я.Ф.Зверев,
В.В.Леванович, Н.А.Мухин, А.В.Набоков, Н.Д.Савенкова
(ответственный редактор рубрики «Вопросы педиатрической
нефрологии»), Е.М.Шилов, А.Н.Шишкин,
А.М.Шутов, В.Л.Эмануэль, О.Д.Ягмуров

Ответственный секретарь
И.И.Трофименко

Зав. редакцией
Н.Н.Горская

Редакционный совет

А.И.Гоженко (Одесса, Украина), К.Я.Гуревич (Санкт-Петербург,
Россия), Т.В.Жданова (Екатеринбург, Россия), И.В.Зимин
(Санкт-Петербург, Россия), Д.Д.Иванов (Киев, Украина),
А.Ж.Карабаева (Алма-Ата, Казахстан), Ф.Клим (Ганновер-Мюнден,
Германия), О.Б.Кузьмин (Оренбург, Россия), С.В.Лапин
(Санкт-Петербург, Россия), Б.Г.Лукичев (Санкт-Петербург,
Россия), О.А.Нагибович (Санкт-Петербург, Россия), Ю.В.Наточин
(Санкт-Петербург, Россия), Д.Н.Паскалев (Варна, Болгария),
Н.Н.Смирнова (Санкт-Петербург, Россия), А.В. Сукало (Минск,
Белоруссия), Д.Тзакирис (Фессалоники, Греция), В.Н.Ткачук
(Санкт-Петербург, Россия), Н.А.Томилина (Москва, Россия),
А.Ф.Ямпольский (Краснодар, Россия)

Директор просветительской автономной
некоммерческой организации «Нефрология»
А.Г.КУЧЕР

«ИЗДАТЕЛЬСТВО
«ЛЕВША. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ»

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2013

Том 17 • № 3 • 2013

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ

Дорогие коллеги!

Напоминаем Вам, что наш журнал теперь выходит 6 раз в год.

Для Вас имеется новая возможность оформления подписки на наш журнал.

Вы можете пользоваться услугами для подписки 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 прежние:

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

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 И.А.Румянцева
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 07.05.2013. Подписан в печать 12.06.2013. Формат бумаги 60х90^{1/8}. Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 8. Тираж 650 экз.

Адрес редакции: 197101, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Нефрокорпус, журнал «Нефрология»
Тел.: (812) 346-01-65; факс: (812) 234-65-30
E-mail: journal@nephrolog.ru; интернет-сайт: <http://journal.nephrolog.ru>

Оригинал-макет и печать издательства «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, 2013

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.

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(ФАКУЛЬТЕТ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПЕРЕПОДГОТОВКИ)

П Л А Н

**сертификационных циклов повышения квалификации педиатров
по нефрологии «Актуальные вопросы педиатрической нефрологии» на 2013 год**

Контингент слушателей: педиатры и педиатры-нефрологи поликлиник,
нефрологических круглосуточных и дневных стационаров, центров.

Сроки проведения сертификационных циклов по педиатрической нефрологии ГБОУ ВПО СПбГПМУ
14.01 – 09.02.2013
14.01– 04.05.2013 (профессиональная переподготовка)
13.05 – 08.06.2013
09.09 – 05.10.2013
09.09 – 28.12.2013 (профессиональная переподготовка)
07.10 – 02.11.2013
01.11 – 14.12.2013

Индивидуальные курсы профессиональной переподготовки педиатров по нефрологии проводятся на базе нефрологического отделения клиники ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. Выдается диплом о профессиональной переподготовке педиатра по нефрологии.

Заявки просим присылать:

**194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, ГБОУ ВПО СПбГПМУ,
Деканат факультета, тел.: (812) 542-94-80**

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. акад. И.П. ПАВЛОВА**
**РАСПИСАНИЕ ЦИКЛОВ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБУЧЕНИЯ
НА КАФЕДРЕ НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА**
на 2013 год

№	Наименование цикла и контингент слушателей	Сроки проведения, продолжительность	Адрес проведения цикла	ФИО куратора
1	ТУ « <i>Клиническая нефрология и диализ</i> » Врачи нефрологических и диализных отделений	21.01 – 02.03	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Проф. И.Г. Каюков
2	ПП « <i>Нефрология</i> » Врачи нефрологических и диализных отделений, терапевты, анестезиологи, урологи, хирурги, педиатры	21.01 – 27.04	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Проф. И.Г. Каюков
3	ТУ « <i>Избранные вопросы терапии с основами нефрологии</i> » Участковые врачи, врачи общей практики, врачи скорой помощи, врачи терапевтических отделений	21.01 – 16.02	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Проф. И.Г. Каюков
4	ТУ « <i>Клиническая нефрология и диализ</i> » Врачи нефрологических и диализных отделений	18.03 – 27.04	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Доц. А.Н. Васильев
5	ПП « <i>Нефрология</i> » Врачи нефрологических и диализных отделений, терапевты, анестезиологи, урологи, хирурги, педиатры	18.03 – 22.06	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Доц. А.Н. Васильев
6	ТУ « <i>Избранные вопросы терапии с основами нефрологии</i> » Участковые врачи, врачи общей практики, врачи скорой помощи, врачи терапевтических отделений	18.03 – 13.04	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Доц. А.Н. Васильев
7	ТУ « <i>Сестринское дело в нефрологии и диализе</i> » Медицинские сестры отделений нефрологии и диализа	20.05 – 08.06	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Асс. А.А. Яковенко
8	ТУ « <i>Клиническая нефрология и диализ</i> » Врачи нефрологических и диализных отделений	16.09 – 26.10	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Асс. Ю.С. Михеева
9	ПП « <i>Нефрология</i> » Врачи нефрологических и диализных отделений, терапевты, анестезиологи, урологи, хирурги, педиатры	16.09 – 21.12	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Асс. Ю.С. Михеева
10	ТУ « <i>Избранные вопросы терапии с основами нефрологии</i> » Участковые врачи, врачи общей практики, врачи скорой помощи, врачи терапевтических отделений	16.09 – 12.10	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Асс. Ю.С. Михеева
11	ТУ « <i>Сестринское дело в нефрологии и диализе</i> » Медицинские сестры отделений нефрологии и диализа	25.11 – 14.12	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Асс. А.А. Яковенко

Обучение на циклах для сотрудников государственных и муниципальных учреждений бесплатное.

Кафедра проводит выездные циклы (с подтверждением сертификатов терапевта или нефролога) по заявкам администрации учреждений здравоохранения.

Кафедра проводит индивидуальные курсы повышения квалификации:

- ПП «Нефрология» (первичная специализация, 504 часа);
- ТУ «Биопсия почки: техника проведения» (144 часа);
- ТУ «Функциональные методы обследования в нефрологии» (для нефрологов и врачей-лаборантов, 144 часа).

Заявки на путевки просим присылать по адресу:

197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 17,
кафедра нефрологии и диализа.

Зав. кафедрой – профессор **Есаян Ашот Мовсесович**

Тел/факс: 812-234-91-91

E-mail: essaian.ashot@gmail.com

Профессор кафедры – **Каюков Иван Глебович**

Тел.: 812-346-39-26

E-mail: kaukov@nephrolog.ru

Зав. учебной частью – доцент **Яковенко Александр Александрович**

Тел.: 812-234-57-36

Интернет-сайт: <http://www.spbmedu.ru/content/view/407/407/>

Деканат факультета последипломного обучения, тел.: 812-499-71-09

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

КОША П., ХАРАМБА Ж., ЛЕКЛЕРК А.-Л.
Рекуррентные заболевания в педиатрической
почечной трансплантации

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

САВЕНКОВА Н.Д.
Стратегия терапии дебюта, рецидивирующего
и часто рецидивирующего гормоночувствительного
и гормонозависимого нефротического синдрома
с минимальными изменениями у детей

БАЙКО С.В., СУКАЛО А.В.
Протокол ведения детей после родственной
трансплантации почки

СТЕПАНОВА А.А.
Патология почек при ювенильном ревматоидном
артрите у детей

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования

СУКАЛО А.В., БАЙКО С.В.
Диализ и трансплантация почки у детей
в Республике Беларусь

УСМАНОВА И.З., КУЛИКОВА С.Н., КАЛЬМЕТЬЕВА Л.Р.,
ХАЙРУЛЛИНА Р.М.
Иммуногенетические аспекты пересадки почки
у детей, факторы риска и исходы
в долгосрочном периоде

АРУТЮНЯН С.С., САВЕНКОВА Н.Д.
Характеристика почечных и внепочечных проявлений
аутосомно-доминантного поликистоза почек у детей

ЗАЙКОВА Н.М.
Клиническое значение гидроксипролинурии у детей
с рефлюкс-нефропатией

СИТНИКОВА В.П., ПАШКОВА Ю.В., ПОПОВА И.Н.
Использование нового маркера для определения
скорости клубочковой фильтрации – цистатина С в
педиатрической практике

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

ЛЕВИАШВИЛИ Ж.Г., САВЕНКОВА Н.Д.,
ЛЕВИЧЕВА О.В., СНЕЖКОВА Е.А.
Катамнестическое наблюдение детей с синдромом
Bartter и Gitelman

САВОШ В.В., СУКАЛО А.В., ЛЕТКОВСКАЯ Т.А.,
КОЗЫРО И.А., ТУР Н.И.
Дисгенезия проксимальных канальцев почки:
случай из практики с благоприятным исходом

ЛЕВИАШВИЛИ Ж.Г., САВЕНКОВА Н.Д.,
СМИРНОВА М.М., СЫРЦОВА А.Р., КАРПОВА Т.В.
Метилмалоновая ацидемия у сибсов

LEADING ARTICLE

9 COCHAT P., HARAMBAT J., LECLERC A.-L.
Recurrent diseases in pediatric renal
transplantation

REVIEWS AND LECTURES

17 SAVENKOVA N.D.
Treatment strategy for initial of relapsing and frequent
relapsing steroid sensitive and steroid dependent
minimal change nephrotic syndrome in children

26 BAIKO S.V., SUKALO A.V.
Pediatric living-related kidney transplantation
protocol

33 STEPANOVA A.A.
Kidney pathology in juvenile rheumatoid arthritis
in children

ORIGINAL ARTICLES
Clinical investigations

46 SUKALO A.V., BAIKO S.V.
Pediatric dialysis and kidney transplantation in the
Republic of Belarus

54 USMANOVA I.Z., KULIKOVA S.N., KALMETJEVA L.R.,
KHAYRULLINA R.M.
Immunogenetic aspects of kidney transplantation
in children, risk factors and long-term outcomes

60 ARUTYUNYAN S.S., SAVENKOVA N.D.
Characteristics of renal end extrarenal manifestations of
autosomal dominant polycystic kidney disease in children

68 ZAIKOVA N.M.
Hydroxyprolinuria's clinical significance in children with
reflux-nephropathy

75 SITNIKOVA V.P., PASHKOVA Y.V., POPOVA I.N.
Using of new marker of glomerular filtration rate
evaluation – cystatin C in pediatric patients

PRACTICAL NOTES

80 LEVIASHVILI J.G., SAVENKOVA N.D., LEVISHEVA O.V.,
SNEZHKOVA E.A.
Follow up monitoring of children with Bartter and
Gitelman syndrome

88 SAVOSH V.V., SUKALO A.V., LETKOVSKAJA T.A.,
KOZYRO I.A., TUR N.I.
Renal proximal tubules dysgenesis: case history with
successful outcome

93 LEVIASHVILI J.G., SAVENKOVA N.D., SMIRNOVA M.M.,
SYRZOVA A.R., KARPOVA T.V.
Methylmalonic acidemia in siblings

© П.Коша, Ж.Харамба, А-Л.Леклерк, 2013
УДК 616.61-053.32-089.843-06

П. Коша¹, Ж. Харамба², А-Л. Леклерк¹

РЕКУРРЕНТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Pierre Cochat, Jérôme Harambat, Anne-Laure Leclerc

RECURRENT DISEASES IN PEDIATRIC RENAL TRANSPLANTATION

¹Centre de référence des maladies rénales rares, Service de Pédiatrie & 2.Epicime, Hôpital Femme Mère Enfant & Université de Lyon, Bron, France;

²Néphrologie pédiatrique, Hôpital des Enfants, CHU, Bordeaux, France

РЕФЕРАТ

Риск развития рекуррентного заболевания после трансплантации почки у детей относительно высокий и может привести к потере трансплантата в 7–8% случаев. Рецидив основного заболевания почек может быть связан с высоким риском потери трансплантата (фокальный и сегментарный гломерулосклероз, мембранопролиферативный гломерулонефрит, оксалоз, атипичный гемолитико-уремический синдром) или с низким риском потери трансплантата (IgA-нефропатия, СКВ, ANCA-ассоциированный гломерулонефрит). Рецидив также может повышать отсроченный риск потери трансплантата при таких заболеваниях, как инсулин-зависимый сахарный диабет и серповидно-клеточная анемия. В связи с этим необходимо применять соответствующую стратегию, например, проводить претрансплантационное генотипирование, адекватный отбор доноров, использовать специфическую иммуносупрессию и/или биотерапию, сочетанную трансплантацию почки и печени, а также другие. Это позволит значительно расширить лист ожидания за счет существенного снижения исключения пациентов из-за высокого развития рецидива. В будущем проблема рекуррентных заболеваний после трансплантации почки может решиться благодаря альтернативным методам лечения.

Ключевые слова: рекуррентные заболевания, трансплантация почки, ребенок, фокальный сегментарный гломерулосклероз, гемолитико-уремический синдром, мембранопролиферативный гломерулонефрит, системная красная волчанка, первичная гипероксалурия.

ABSTRACT

The risk of disease recurrence (DR) after renal transplantation (Tx) is relatively high in children and may lead to graft loss (GL) representing 7 to 8% of all graft failures. Recurrence of the prior disease may be associated with either a high risk of GL (focal and segmental glomerulosclerosis, membranoproliferative glomerulonephritis, oxalosis, atypical hemolytic uremic syndrome) or with a low risk of GL (IgA nephropathy, SLE, ANCA-associated glomerulonephritis). Recurrence may also increase delayed risk of GL at such diseases as insulin-dependent diabetes mellitus and sickle cell disease. Adequate strategies should therefore be added to kidney Tx, such as pre-Tx genotyping, adequate donor selection, specific immunosuppression and/or biotherapy, combined liver and kidney Tx, etc. This will allow significantly enlarge waiting list because very few patients would be excluded from kidney Tx because of a major risk of DR. In the future, the issue of DR after kidney Tx may be resolved due to alternative treatment methods.

Key words: Recurrent diseases; renal transplantation; child; focal segmental glomerulosclerosis; hemolytic uremic syndrome; membranoproliferative glomerulonephritis; systemic lupus erythematosus, primary hyperoxaluria.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки является методом выбора при лечении 5 стадии хронической болезни почек (ХБП) и терминальной стадии почечной недостаточности (тХПН). Рекуррентные заболевания более распространены среди детей, чем среди взрослых [1], что ведет к повышению заболеваемости пациентов, потери трансплантата, а иногда и смертности. В настоящее время общие потери трансплантата при остром отторжении сопоставимы с потерями трансплантата при рекуррент-

ном заболевании, в основном за счет первичной гломерулярной патологии. Относительный риск потери трансплантата от рекуррентных заболеваний и болезней de novo практически в 2 раза выше по сравнению с пациентами, не подверженными рецидивам, но изменения в протоколах иммуносупрессивной терапии за последние десятилетия существенно не повлияли на частоту рецидивов в посттрансплантационном периоде.

Спектр рекуррентных заболеваний достаточно широк и в целом зависит от основного заболевания (от полного рецидива заболевания, с различным риском потери трансплантата, до рецидива некоторых симптомов заболевания, табл. 1). Кроме

Pierre Cochat, MD Service de pédiatrie Hôpital Femme Mère Enfant 59 boulevard Pinel. 69677 Bron cedex, France; E-mail: pierre.cochat@chu-lyon.fr; Tel: +33 4 27856125

Таблица 1

Рецидивы первичного заболевания после первой почечной трансплантации [1–8]

Первичное заболевание	Рецидивы (%)	Потеря трансплантата от рекуррентного заболевания (%)
ФСГС	14–50	40–60
Атипичный ГУС	17 (MCP) – 90 (CFH, CFI)	10 (MCP) – 86 (CFH, CFI)
Типичный ГУС	0–1	0–1
МПГН 1-го типа	30–77	17–50
МПГН 2-го типа	66–100	25–61
Волчаночный нефрит	0–30	0–5
IgA-нефропатия (болезнь Берже)	32–60	3–7
Нефрит при васкулите Шенлейна–Геноха	31–100	8–10
Первичная гипероксалурия 1-го типа	90–100	80–100

Примечание. CFH – фактор комплемента H; CFI – фактор комплемента I; MCP – мембранный кофакторный протеин; MPGN – мембранопролиферативный гломерулонефрит.

того, некоторые почечные осложнения после трансплантации могут имитировать рецидив, но механизмы различные.

К сожалению, имеется лишь ограниченный объем данных, касающихся лечения посттрансплантационных рекуррентных заболеваний, и клиническая практика, как правило, основана на результатах нерандомизированных и неконтролируемых клинических исследований типа «случай–контроль» [1, 8].

Рецидив «полного букета» заболевания**Рекуррентные заболевания с высоким риском потери трансплантата**

- Нефротический синдром (НС)

Эпидемиология

От 10 до 15% детей с НС не отвечают на кортикостероиды, а среди детей с тХПН 10–15% дебютируют НС. Большинство из них страдают идиопатическим фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС). Риск рецидива при первой трансплантации составляет 14–50% с потерей трансплантата в 40–60% случаев, т. е. относительный риск недостаточности трансплантата от посттрансплантационного ФСГС в 2 раза больше по сравнению с нерекуррентными заболеваниями [1, 9, 10]. Риск рецидива при повторной трансплантации после потери первого трансплантата в связи с рецидивом составляет 60–100%. Некоторые факторы риска представлены в табл. 2.

Современный уровень знаний патофизиологии НС предполагает наличие двух вариантов синдрома – иммунологически и генетически опосредованный, с общей гистологической картиной (ФСГС), но различным риском развития рецидива.

Патофизиология

Риск рецидива высок в основном у пациентов с первичным идиопатическим ФСГС. Он обусловлен Т- и В-клеточной дисфункцией, а также

предполагаемыми циркулирующими факторами. В качестве последних в развитии ФСГС обсуждаются фактор некроза опухоли-альфа, растворимая форма рецептора урокиназы и т.д.; все они имеют одну мишень – подоцит и связанные с ними интегрины [12–14]. Возрастает число известных генов, вовлеченных в формирование структуры и функции подоцитов, но их роль в развитии ФСГС не полностью ясна. Однако показано, что у пациентов с генетическим заболеванием, вызывающим мутации подоцитов, рецидив не развивается [1, 15].

Клиническая картина

Клиническая картина рецидива включает в себя раннюю массивную протеинурию (часто уже в первых порциях мочи после трансплантации), а иногда и недостаточность трансплантата и артериальную гипертензию. ФСГС развивается вторично, вскоре после появления рекуррентной протеинурии.

Прогноз рекуррентного НС при отсутствии лечения неблагоприятный. В настоящее время не разработано общепринятой стратегии лечения, но предложены некоторые варианты, как, например, активное лечение, профилактические меры и неотложные мероприятия.

Общие подходы к трансплантации

Необходимо проведение следующих мероприятий:

- 1) установление точного диагноза;
- 2) анализ/хранение ДНК;
- 3) у пациентов с персистирующим НС профилактическая повторная трансплантация не рекомендуется из-за риска тромбоза обоих трансплантатов и поздней диагностики рецидива;
- 4) претрансплантационная двусторонняя нефрэктомия рекомендуется пациентам с персистирующей протеинурией [1].

При трансплантации почки имеется уникальная возможность предотвращения рецидива, поскольку

Таблица 2

**Факторы риска рецидива/потери трансплантата у пациентов
с гормонорезистентным НС [1, 9–11]**

Доказанный повышенный риск	Независимые/спорные факторы риска	Доказанный сниженный риск
Рецидив во время первой трансплантации ++ Начало заместительной почечной терапии в возрасте > 12 лет Реципиенты европеоидной и монголоидной расы Быстрое прогрессирование в тХПН (< 3 лет)	Пол Мезангиальная гиперклеточность Начало заболевания почек в возрасте старше 6 лет Наличие ФСГС-циркулирующего фактора Донор HLA типирование/совместимость Длительность диализной терапии до трансплантации Тип иммуносупрессивной терапии Использование индукционной терапии Билатеральная нефрэктомия собственных почек	Начало заместительной почечной терапии в возрасте < 6 лет Реципиенты афроамериканской расы Генетический и синдромальный НС

Примечание. тХПН – терминальная стадия хронической болезни почек; ФСГС – фокальный сегментарный гломерулосклероз.

иммунодепрессанты, которые были неэффективны в отношении собственных почек, могут предотвратить посттрансплантационный рецидив. Раннее иммунологическое вмешательство потенциально эффективно в плане предупреждения поражения клубочков трансплантата, в то время как их позднее применение при значительном повреждении клубочков приводит к лекарственной резистентности.

Активное лечение явного рецидива

Плазмаферез (около 10 сеансов в течение 2 нед, затем еженедельные сеансы на протяжении 2 мес, затем в соответствии с индивидуальным ответом) успешно проведен многим пациентам [1, 3, 9, 16]. Использование более сложных методов, таких как иммуноадсорбция, не имеет значительных преимуществ. Плазмаферез проводится в сочетании с циклофосфамидом или без него в среднем в течение 12 нед. При этом у 60% пациентов удается добиться полной ремиссии, и результаты лучше, когда плазмаферез начинается в течение первых 3–4 дней после трансплантации почки.

В рандомизированных контролируемых исследованиях у детей с первичным гормонорезистентным НС было показано, что циклоспорин (CsA) эффективен в плане индукции ремиссии, поскольку он действует на иммунологическую основу и подавляет влияние фактора клубочковой проницаемости [8], однако, он также может вызывать вазоконстрикцию. Высокие дозы CsA (per os или в виде непрерывной инфузии во избежание нефротоксических пиков для поддержания концентрации в крови 200–350 нг / мл) в течение от 1 до 3 нед показали обнадеживающие результаты. Высокая концентрации CsA в крови необходима, чтобы преодолеть эффект высокого содержания ЛПНП в сыворотке, которые связывают CsA, и таким образом снижают концентрацию свободного CsA. Тем не менее, некоторые пациенты в дальнейшем

нуждаются в плазмаферезе, для предупреждения CsA нефротоксичности. В долгосрочной перспективе около 60% пациентов достигают полной ремиссии. Использование CsA в качестве первой ступени терапии может ограничить эффективность плазмафереза.

Эффективность такролимуса при НС в отношении собственных почек недостаточна. Его эффективность при посттрансплантационном рекуррентном НС не продемонстрирована до сих пор, и некоторые пациенты с успешной посттрансплантационной стратегией раннего использования CsA перенесли поздний рецидив НС в период перехода с CsA на такролимус.

Антителоиндуцированная терапия с использованием либо тимоглобулина, либо базиликсимаба дала противоречивые результаты, но применение ритуксимаба – химерных моноклональных антител, которые действуют путем ингибирования CD₂₀-опосредованной В-клеточной пролиферации и дифференцировки – оказалось успешным у значительного числа пациентов с использованием как в комбинации с плазмаферезом, так и без него [3, 8, 17–21]. Педиатрические пациенты получали 375 мг/м² от 1 до 6 раз без существенных краткосрочных побочных эффектов, в целях достижения длительного угнетения В-CD₁₉ [22–23].

Профилактические меры

Профилактическое назначение CsA, плазмафереза и ритуксимаба необходимо проводить у живого донора до трансплантации; обнадеживающие результаты получены пока в небольшом количестве исследований [24–26]. Однако это лечения не рекомендовано при отсутствии других профилактических мер.

Неотложная терапия

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину-II, а также нестероидные противовоспалительные

препараты могут частично снизить протеинурию, существенно не влияя на выживаемость трансплантатов [1].

Предложены разнообразные альтернативные индивидуальные подходы к лечению, особенно в случае рецидива при повторной трансплантации, в том числе аферез липопротеинов низкой плотности [2]. Гемолитико-уремический синдром (ГУС)

Большинство детей с ГУС в настоящее время представлены «типичной» формой (благодаря шига-токсину кишечной палочки) с частотой тХПН 5–10%, но у 5–10% ГУС протекает атипично с высоким риском быстрого прогрессирования ХБП, так что атипичный ГУС является основным диагнозом у 2–5% детей с тХПН. В самом деле, более чем у 50% пациентов с атипичным ГУС отмечается быстрое прогрессирование в тХПН, и в целом регистрируются плохие результаты трансплантации почек. Однако атипичный ГУС – группа различных заболеваний, обусловленных дефицитом протеазы, расщепляющей фактор Виллебранда (ADAMTS-13), болезнями обмена веществ или различными нарушениями активации компонента. Аномалии системы комплемента выявлены в 50–70% случаев и включают в себя специфические мутации гена фактора Н (CFH, 20–30%), мембранного кофакторного протеина (MCP, 10–15%), фактора I (CFI, 10–15%), фактора В (CFB), C3 и тромбомодулина; только у одной трети пациентов нет никаких генетических мутаций [5, 27]. Кроме того, около 5–10% пациентов с атипичным ГУС связаны с наличием анти-ФН антител, что приводит к развитию вторичной формы ФН дефицита [5, 28]. Пациентам с атипичным ГУС следует определять компоненты системы комплемента, генотипировать и определять анти-ФН антитела до трансплантации почек для того, чтобы оценить риск возможного развития недостаточности трансплантата.

Недостаточность трансплантата развивается в основном из-за повреждения эндотелия, т.е. тромбоза сосудов и рецидива заболевания. Рекуррентные заболевания почек составляют <1% у детей с типичным ГУС в сравнении с 20–80% пациентов с атипичным ГУС [5, 27]. Среднее время до развития рецидива составляет около одного месяца или дольше, это может быть вызвано вирусной или бактериальной инфекцией, а также отторжением трансплантата. Несмотря на то, что выживаемость трансплантата значительно улучшилась за последние десять лет, пациенты, которые начинают заместительную почечную терапию в возрасте до 6 лет, имеют более высокий риск потери трансплантата вследствие рецидива [11]. Общее состояние и риск

посттрансплантационных рекуррентных заболеваний тесно связаны с подлежащим генотипом и обусловленным им патогенезом, и клинически симптомы рецидива обычно протекает тяжело.

Пациенты с ADAMTS-13 дефицитом имели либо неонатальное развитие ГУС, либо рекуррентный тромботический тромбоцитопенический пурпуроподобный синдром. Некоторым из них выполнена трансплантация, однако рецидивы заболевания почек возникали довольно часто; лучший прогноз отмечался при переливании свежезамороженной плазмы.

В случае мутации MCP ГУС обычно развивается у детей старше одного года, как рецидив в собственных почках. Пересаженная почка приносит нормальный MCP, так что риск рецидива составляет менее 20%, и возможность использования родственного донора не должна быть исключена при доказанной мутации MCP у реципиента и исключенной у донора (Loirat 08).

В случае CFH-, CFI- или CFB-мутации, клиническая картина характеризуется ранними симптомами в течение первых 3 мес жизни. Частота рецидивов у детей с дефицитом ФН составляет 66–80% и 77–93% из них теряют трансплантат, так что родственная трансплантация должна быть исключена [5, 29] (см. табл. 1). Сравнительно плохие результаты обнаружены у пациентов с мутацией фактора I: 80–88% рецидивов со 100% потерей трансплантата, очень немногим пациентам с CFB или C3-мутациями пересажены почки, и риск рецидива у них остается довольно высоким [1].

Атипичный ГУС с мутациями комплемента рассматривается как противопоказание к трансплантации почек. Тем не менее, агрессивное лечение с использованием плазмафереза и свежезамороженной плазмы демонстрирует интересные результаты [30], однако, пациенты после потери трансплантата, несмотря на плазматерапию, требуют либо длительного диализа, либо другого инновационного терапевтического решения. С этой целью, в частности, предложен человеческий плазменный ФН-концентрат, но для клинического использования он еще недоступен, в то время как недавнее использование человеческих анти-C5 моноклональных антител (экулизумаб) дало обнадеживающие результаты [4, 6, 27, 31]. Данное решение предложено в качестве профилактической меры или средства терапии посттрансплантационного рекуррентного атипичного ГУС [32, 33]. В большинстве случаев экулизумаб назначается 1 раз в 2 нед и не может быть отменен в случае отсутствия альтернативного лечения [34, 35]. В связи с тем, что синтез компо-

нентов системы комплемента происходит в печени, некоторым пациентам с тяжелыми формами ГУС была выполнена сочетанная трансплантация печени и почки (вместе с пред- и интраоперационной плазматерапией) с неоднозначными результатами, но показания для такого варианта трансплантации имеют ограничения для пациентов с CFI- и C3-мутациями из-за многообещающей терапии экулизумабом при мутации CFH [4–6].

Пациенты с анти-FH-аутоантителами также относятся к группе риска развития рецидива, но мониторинг антител в сочетании с плазмаферезом и ритуксимабом может быть успешным [5, 28].

- Мембранопролиферативный гломеруло-нефрит (MPGN)

MPGN 1-го типа в качестве первичного диагноза выявляют у 2% детей, которым была выполнена трансплантация почки. Частота рецидивов у детей составляет 30–77%, с развитием недостаточности трансплантата при рецидиве в 17–50% случаев (см. табл. 1). Развитие рекуррентного заболевания занимает от 0,5 до 2 лет, и первым признаком рецидива является протеинурия, достигающая уровня НС, что в дальнейшем может привести к потере трансплантата. Не существует очевидного успешного лечения, кроме отдельных успешных случаев применения плазмафереза или циклофосфида у взрослых.

МПГН 2-го типа является редкой формой комплемент-зависимого приобретенного заболевания почек, которое часто приводит к тХПН. Она, как известно, рецидивирует почти всегда, что приводит к потере трансплантата примерно у одной четверти пациентов (см. табл. 1). Риск рецидива и потери трансплантата не зависит ни от претрансплантационной клинической картины, ни от концентрации C_3 , но тесно связан с наличием протеинурии, которая является отличительной клинической чертой рецидива. Не существует эффективного лечения рекуррентного МПГН-2. Не сообщалось о рецидивах только у очень небольшого числа пациентов с МПГН 2-го типа, ассоциированных с липодистрофией.

- Мембранные нефропатии

У взрослых без очевидных факторов риска вероятность развития посттрансплантационного рецидива мембранных нефропатий приближается к 30% в течение 3 лет; при развитии таких рецидивов потеря трансплантата происходит у половины больных.

- Липопротеиновая гломерулопатия

Развитие тХПН из-за липопротеиновой гломерулопатии – исключительно редкий исход у детей. У взрослых риск посттрансплантационного рецидива

приближается к 100%, а риск потери трансплантата вследствие рецидива происходит у большинства пациентов. Ни специфическое лечение, ни профилактическая терапия не имеют значения, определенные результаты дает только липидснижающая терапия в сочетании с ингибиторами АПФ. В связи с этим родственная трансплантация не рекомендуется.

- Первичная гипероксалурия 1-го типа (PH-1)

PH-1 – аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное дефицитом печеночного пероксисомального аланина: глиоксилатной аминотрансферазы (AGT; кофактор: пиридоксальфосфат), которая катализирует превращение глиоксилата в глицин. Это приводит к избытку оксалата и массивной экскреции с мочой оксалата кальция. Мочекаменная болезнь приводит к прогрессированию ХБП, при этом нерастворимые оксалаты накапливаются в организме в основном в костной ткани и сосудах. Поскольку имеется метаболический дефект в печени, изолированная трансплантация почек не может его исправить, так что риск рецидива при отсутствии трансплантации печени составляет 90–100% (см. табл. 1). Сочетанная трансплантация печени и почек необходима большинству данных пациентов. Однако у больных с длительным периодом тХПН нормализация экскреции оксалата может поставить под угрозу почечный трансплантат, имитируя рецидив, несмотря на метаболическую коррекцию, связанную с сочетанной трансплантацией печени. Вот почему пациентам с PH-1 должна осуществиться трансплантация почки уже при ХБП IV ст. При длительном диализном лечении у некоторых пациентов хороший результат может быть получен при последовательной пересадке сначала печени, а затем почки для того, чтобы вывести оксалаты путем диализа до трансплантации почки [36]. У любого пациента диагноз должен быть подтвержден ДНК-анализом, прежде чем проводить любую процедуру пересадки органа. Действительно, некоторые пациенты могут иметь гипероксалурию без дефицита AGT, что ведет к диагностике PH-2, PH-3 или другого неизвестного типа PH, где стратегии трансплантации не были четко разграничены.

Рекуррентные заболевания с низким риском потери трансплантата

- IgA-нефропатия

У 25% пациентов с IgA-нефропатией развивается тХПН, и у 32–60% ожидается гистологически подтвержденный рецидив заболевания [1, 37]. Эти больные с рецидивами имеют клиническую картину персистирующей микрогематурии и протеинурии, и биопсия почечного трансплантата часто показывает мезангиопролиферативный гломеруло-

нефрит, а не просто образование мезангиальных депозитов IgA. Риск рецидива не коррелирует с состоянием донора, возрастом реципиента, его расой или полом; использование циклоспорина может ограничить риск рецидивов [37]. Более молодые взрослые пациенты кажутся наиболее предрасположенными к развитию рецидива, частота рецидивов у детей недостаточно документирована, хотя частота потери трансплантата от рекуррентного заболевания составляет 3–7% [1, 37]. У всех пациентов с рецидивирующей IgA-нефропатией протеинурия ассоциирована с прогрессирующей потерей функции трансплантата.

Частота рецидивов при нефропатии Шенлейна–Геноха у посттрансплантационных детей по протоколам биопсии достаточно велика (см. табл. 1). Существует повышенный риск рецидива заболевания в случае прогрессирования в тХПН и при использовании близкородственном донора, независимо от посттрансплантационной иммуносупрессивной терапии [1].

- Системная красная волчанка (СКВ)

Результаты трансплантации почек при СКВ достаточно успешны, так как нет значительного риска клинического рецидива (см. табл. 1). По некоторым наблюдениям имеются 30% гистологических отторжений и высокий риск тромботических осложнений (особенно у пациентов с антифосфолипидным синдромом). Такой общий благоприятный исход, вероятно, связан с адекватной иммуносупрессивной терапией, которая, в свою очередь, сдерживает прогрессирование СКВ [38]. Примерно у 3% детей с СКВ в Северной Америке развивается тХПН, в связи с чем выполняется трансплантация почек; выживаемость аллотрансплантата ничем не отличается от неволчаночных заболеваний почек, но выживаемость пациентов хуже.

- ANCA-ассоциированные васкулиты

Рецидив идиопатического олигоиммунного ANCA p-ассоциированного некротизирующего гломерулонефрита после почечной трансплантации встречается редко, благодаря адекватной иммуносупрессии, так что, в целом, результаты хорошие. В некоторых наблюдениях отмечается успешное сочетание циклофосфамида, кортикостероидов, а иногда и плазмафереза [39].

Гранулематоз Вегенера является очень редкой причиной потери трансплантата у детей. Опыт показал, что у взрослых при трансплантации почек риск потери трансплантата вследствие рецидива низкий, что сопоставимо с исходом при недиабетических первичных заболеваниях почек.

- Метилмалоновая ацидемия (ММА)

Трансплантация почек показала приемлемые результаты у небольшого числа пациентов с тХПН вследствие ММА. Тем не менее, системная ММА сохраняется после пересадки почки. Несмотря на диету с ограничением белка, системная продукция ММА сохраняется и после трансплантации почки, хотя концентрация ММА в плазме остается на более низком уровне, чем до трансплантации в соответствии с посттрансплантационной СКФ, но все же во много раз превышает концентрацию у здоровых людей.

Рекуррентные заболевания с долгосрочным риском потери трансплантата

Инсулин-зависимый сахарный диабет, серповидно-клеточная анемия, эндемическая / Балканская нефропатии

Некоторые заболевания почек могут привести к тХПН в позднем детском или раннем взрослом возрасте с высоким риском развития рецидива, до тех пор, пока сохраняется активность первичного заболевания. Такое развитие рекуррентного заболевания – отсроченное явление и всегда происходит в зрелом возрасте, спустя много лет после первой трансплантации почек.

Дефицит аденин-фосфорибозил-трансферазы

Очень немногие пациенты с дефицитом аденин-фосфорибозил-трансферазы и 2,8-дигидроксиаденин тубулоинтерстициальным поражением имеют клиническую картину тХПН «неизвестного происхождения» без предшествующей мочекаменной болезни. Некоторым из них осуществляют трансплантацию в более зрелом возрасте с риском посттрансплантационных рецидивов камнеобразования. Как только диагноз наконец установлен, необходимо проводить лечение аллопуринолом в сочетании с диетой с ограничением пуринов и гидратацией.

Рецидив / появление специфических особенностей основного заболевания

Большое количество наследственных заболеваний почек могут привести к тХПН и, следовательно, к необходимости трансплантации почек. В связи с особенностями их патогенеза, риска рецидива отсутствует, за исключением некоторых пациентов, у которых функция трансплантата может быть поставлена под угрозу образованием специфических аутоантител.

Генетические формы НС

- Протеинурия

В связи с конституциональными гломерулярными нарушениями нет риска рецидива основного заболевания при наследственном НС после трансплантации «новой почки». Это продемонстрировано у большинства пациентов с доминантным ФСГС и у пациентов с синдромным

НС (WT1-ассоциированный НС, болезнь Schimke, синдром Пирсона, синдром Galloway, болезнь Шарко–Мари–Тута). Однако некоторые пациенты с генетическим НС имеют протеинурию после трансплантации при отсутствии специфических проявлений основного заболевания, что может быть вызвано поражением клубочков антителами, с последующим повышением их проницаемости и протеинурии. Данное осложнение обнаружено у пациентов с финским типом НС (антинефриновые антитела у Maj/Maj гомозиготных пациентов) и рецессивным ФСГС (антиподоциновые антитела).

• Нефробластома

Пациенты с WT1-мутациями имеют повышенный риск развития рака в остаточной ткани, следовательно, органы-мишени должны быть удалены до Тх, т.е. рекомендуется двусторонняя нефрэктомия при Denys–Drash-синдроме и двусторонняя гонадэктомия при синдроме Frasier. В случае опухоли до трансплантации рекомендуется 1–2-летний промежуток времени между последним специфическим курсом лечения и трансплантацией.

Гломерулонефрит, связанный с образованием антител к базальной мембране клубочков (БМК)

Анти-БМК-антитела иногда обнаруживаются у пациентов с синдромом Альпорта после почечной аллотрансплантации. Необходимо отметить связь между высокими титрами анти-БМК-антител и сосудистым отторжением, следовательно необходима диагностика анти-БМК-антител при отторжении сосудов у больных с синдромом Альпорта.

Синдром Гудпасчера является редкой причиной ХПН у детей. Сообщалось о потере трансплантата от рекуррентного заболевания у взрослых, но рецидив анти-БМК-нефрита практически нигде не зафиксирован. Однако у некоторых пациентов с рекуррентным фульминантным анти-БМК-нефритом (с антителами к базальной мембране) снова обнаруживаются циркулирующие анти-БМК-антитела во время рецидива.

Вовлечение трансплантата как следствие аномалий нижних мочевых путей

Нормальный мочевой пузырь действует как резервуар мочи достаточного объема, низкого давления, который непрерывен, стерил и опустошается свободно и полностью. Когда данные условия не соблюдены, восходящая инфекция может достигнуть почек и рецидивировать после пересадки почки. Необходимо определять аномалии мочевого пузыря уродинамически до трансплантации.

В большинстве исследований как у взрослых, так и у детей, пациенты с патологией мочевого пузыря (клапаны задней уретры) или нарушением

мочеиспускания имеют худшую функцию трансплантата по сравнению с больными с первичными заболеваниями почек, однако выживаемость трансплантата в этих группах не имеет значительных различий. Дисфункция трансплантата иногда может быть связана как с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей, так и ненормальной динамикой давления в мочевом пузыре, поэтому рекомендуются ограниченные хирургические вмешательства до трансплантации и антибиотикопрофилактика после.

Отличия от рецидива

Поражения de novo могут возникнуть и имитировать рецидив заболевания, например, ФСГС, мембранозный гломерулонефрит, тромботические микроангиопатии, IgA-нефропатию и даже диабетическую нефропатию [1, 6]. Тем не менее, эти поражения возникают независимо от основного заболевания и могут быть диагностированы.

При некоторых редких наследственных заболеваниях можно обнаружить изолированные специфические отложения, например, кристаллы цистина в интерстициальной ткани у пациентов с нефропатическим цистинозом или GL3 у пациентов с болезнью Фабри. Хотя и нет риска рецидива основного заболевания в трансплантате, трансплантация почки не может скорректировать метаболический дефект в других органах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рекуррентные заболевания являются в настоящее время одним из наиболее сложных вопросов в педиатрической трансплантации почки. Тем не менее, потеря трансплантата и заболеваемость пациентов снизятся при более тщательном учете особенностей патогенеза основного заболевания, более точной оценке риска и усовершенствовании индивидуальной стратегии лечения. Необходимо проводить анализ ДНК, а соответствующий материал сохранять для исследований и оставлять его доступным при посттрансплантационном рецидиве. При необходимости надо использовать специфические трансплантационные стратегии, проводить более тщательный отбор доноров, выполнять сочетанную трансплантацию печени и почек, плазмаферез, использовать специфические протоколы иммуносупрессии, специфические моноклональные антитела и т.п. Это позволит снизить число пациентов, исключенных из листа ожидания трансплантации почки только из-за большой вероятности рекуррентного заболевания и повторных потерь трансплантата. В ближайшем будущем проблема рекуррентных заболеваний после трансплантации

почки может решаться более успешно из-за новых подходов к альтернативе трансплантации органов, например, биотерапии, клеточной терапии, генной терапии, применении молекул-шаперонов и др. Использование международных реестров и баз данных сыграет огромную роль в любом проекте, в том числе в интервенционных исследованиях.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Cochat P, Fargue S, Mestrallet G, et al. Disease recurrence in paediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 2097-2108
2. Dall'Amico R, Ghiggeri G, Carraro M, et al. Prediction and treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after transplantation in children. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 1048-1055
3. Hickson LJ, Gera M, Amer H, et al. Kidney transplantation for primary focal segmental glomerulosclerosis: outcomes and response to therapy for recurrence. *Transplantation* 2009; 87: 1232-1239
4. Kavanagh D, Richards A, Goodship T, Jalanko H. Transplantation in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36: 653-659
5. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Hemolytic uremic syndrome recurrence after renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2008; 12: 619-629
6. Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2010; 10: 1517-1523
7. Samuel JP, Bell CS, Molony DA, et al. Long-term outcome of renal transplantation patients with Henoch-Schönlein purpura. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2034-2040
8. Vinai M, Waber P, Seikaly MG. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in renal allograft: An in-depth review. *Pediatr Transplant* 2010; 14: 314-325
9. Fine RN. Recurrence of nephrotic syndrome/focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 496-502
10. Van Stralen KJ, Verrina E, Belingheri M, et al. Graft loss among kidney diseases with a high risk of post-transplant disease recurrence: the size of the problem in pediatric transplantation. *Nephrol Dial Transplant* (accepted)
11. Baum M, Ho M, Stablein D, et al. Outcome of renal transplantation in adolescents with focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Transplant* 2002; 6: 488-492
12. Saleem MA. The phenomenon of focal segmental glomerulosclerosis post-transplantation – a one-hit wonder? *Pediatr Nephrol* 2012 (Epub)
13. Shankland SJ, Pollak MR. A suPAR circulating factor causes kidney disease. *Nature Med* 2011; 17: 926-927
14. Wei C, El Hindi S, Li J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nature Med* 2011; 17: 952-961
15. Becker-Cohen R, Bruschi M, Rinat C, et al. Recurrent nephrotic syndrome in homozygous truncating *NPHS2* mutation is not due to anti-podocin antibodies. *Am J Transplant* 2007; 7: 256-260
16. Mahesh S, Del Rio M, Feuerstein D, et al. Demographics and response to therapeutic plasma exchange in pediatric renal transplantation for focal glomerulosclerosis: a single center experience. *Pediatr Transplantation* 2008; 12: 682-688
17. Apeland T, Hartmann A. Rituximab therapy in early recurrent focal segmental sclerosis after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2091-2094
18. Grenda R, Jarmuzek W, Piatosa B, Rubik J. Long-term effect of rituximab in maintaining remission of recurrent and plasmapheresis-dependent nephrotic syndrome post-renal transplantation – Case report. *Pediatr Transplantation* 2011; 15: e121-125
19. Hristea D, Hadaya K, Marangon N, et al. Successful treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation by plasmapheresis and rituximab. *Transplant Int* 2007; 20: 102-105
20. Meyer TN, Thaïs F, Stahl RAK. Immunoabsorption with rituximab therapy in a second living-related kidney transplant patient with recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Transplant Int* 2007; 20: 1066-1071
21. Okamoto M, Koshino K, Sakai K, et al. A case of recurrent focal segmental glomerulosclerosis involving massive proteinuria (> 50 g/day) immediately after renal transplantation. *Clin Transplant* 2011; 25: 53-58
22. Bayrakci US, Baskin E, Sakalli H, et al. Rituximab for post-transplant recurrences of FSGS. *Pediatr Transplant* 2009; 13: 240-243
23. Stewart ZA, Shetty R, Nair R, et al. Case report: successful treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis with a novel rituximab regimen. *Transplant Proc* 2011; 43: 3994-3996
24. Cochat P, Ranchin B. Is there a need for a multicenter study to determine the optimal approach to recurrent nephrotic syndrome following renal transplantation? *Pediatr Transplantation* 2001; 5: 394-397
25. Couloures K, Pepkowitz SH, Goldfinger D, et al. Preventing recurrence of focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation: a case report. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 962-965
26. Gonzalez E, Ettenger R, Rianthavorn P, et al. Preemptive plasmapheresis and recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplantation* 2011; 15: 495-501
27. Fremeaux-Bacchi V. Treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in the era of eculizumab. *Clin Kidney J* 2012; 5: 4-6
28. Kwon T, Dragon-Durey MA, Macher MA, et al. Successful pre-transplant management of a patient with anti-factor H autoantibodies-associated haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2088-2090
29. Zimmerhackl LB, Besbas N, Jungraithmayr T, et al. Epidemiology, clinical presentation, and pathophysiology of atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 113-120
30. Hirt-Minkowski P, Schaub S, Mayr M, et al. Haemolytic uremic syndrome caused by factor H mutation: is single kidney transplantation under intensive plasmapheresis an option? *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3548-3551
31. Durán CE, Blasco M, Maduell F, Campistol JM. Rescue therapy with eculizumab in a transplant recipient with atypical hemolytic-uremic syndrome. *Clin Kidney J* 2012; 5: 28-30
32. Nester C, Stewart Z, Myers D, et al. Pre-emptive eculizumab and plasmapheresis in atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1488-1494
33. Weitz M, Amon O, Bassler D, et al. Prophylactic eculizumab prior to kidney transplantation for atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1325-1329
34. Al-Akash SI, Stephen Almond P, Savell Jr VH, et al. Eculizumab induces long-term remission in recurrent post-transplant HUS with C3 gene mutation. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 613-619
35. Châtelet V, Lobbedez T, Fremeaux-Bacchi V, et al. Eculizumab: safety and efficacy after 17 months of treatment in a renal transplant patient with recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome: case report. *Transplant Proc* 2010; 42: 4353-4355
36. Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, et al. Primary hyperoxaluria type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1729-1736
37. Ortiz F, Gelpi R, Koskinen P, et al. IgA nephropathy recurs early in the graft when assessed by protocol biopsy. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2553-2558
38. Moroni G, Tandardini F, Gallali B, et al. The long-term prognosis of renal transplantation in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 903-911
39. Elmedehem A, Adu D, Savage COS. Relapse rate and outcome of ANCA-associated small vessel vasculitis after transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1001-1004

Поступила в редакцию 17.04.2013 г.

Принята в печать 05.06.2013 г.

© Н.Д.Савенкова, 2013
УДК 616.61-008.6

Н.Д. Савенкова¹

СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ ДЕБЮТА, РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО И ЧАСТО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО И ГОРМОНОЗАВИСИМОГО НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА С МИНИМАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ У ДЕТЕЙ

N.D. Savenkova

TREATMENT STRATEGY FOR INITIAL OF RELAPSING AND FREQUENT RELAPSING STEROID SENSITIVE AND STEROID DEPENDENT MINIMAL CHANGE NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN

¹ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕФЕРАТ

Представлена стратегия преднизолонотерапии дебюта, кортикостероидной и цитостатической терапии рецидивирующего и часто рецидивирующего, стероидчувствительного, стероидзависимого, со стероидной токсичностью нефротического синдрома с минимальными изменениями (НСМИ) у детей по данным отечественной и зарубежной литературы. Обсуждена цитостатическая терапия алкилирующими соединениями (хлорбутин, циклофосфан), ингибиторами синтеза кальциейрина (циклоспорин А), ингибиторами синтеза нуклеотидов (мизорибин, микофенолат мофетил) НСМИ у детей. С прогрессом наших научных знаний и многолетнего опыта «золотой стандарт терапии» в отношении выбора иммуносупрессивного препарата, дозы и продолжительности лечения при НСМИ у детей меняется.

Ключевые слова: гормоночувствительный и гормонозависимый, рецидивирующий и часто рецидивирующий нефротический синдром с минимальными изменениями, терапия, дети.

ABSTRACT

According to the native and foreign literature Strategy of corticosteroid and cytostatic treatment of relapsing and frequent relapsing steroid sensitive and steroid dependent (with steroid toxicity) minimal change nephritic syndrome (MCNS) in children on the onset stage is presented. Administating details of alkylate compounds (chlorbutin, cyclophosphan), calcineurin synthesis inhibitors (cyclosporine A), nucleotide synthesis inhibitors (mizoribine, micophenolate mofetil) of MCNS in children was discussed. Clinical experience and new scientific findings stipulated change tactic of choice of immunosuppressive preparation, its dosage and treatment duration in MCNS in children.

Key words: steroid-sensitive and steroid-dependent, relapsing and frequently relapsing minimal change nephrotic syndrome, therapy, children.

ВВЕДЕНИЕ

В МКБ нефротический синдром с минимальными изменениями (НСМИ) рассматривается в классе 14 и подклассе N04 [1].

НСМИ преобладает в структуре первичного НС у детей (80%), характеризуется [2–15]:

1) началом заболевания с 1 до 7 лет в 80%, с 7 до 14 лет в 20%, чаще у мальчиков (2:1); у детей, имеющих клинические проявления аллергии и сенсibilизацию к аллергенам или латентную сенсibilизацию в 75–80%;

2) симптомокомплексом чистого НС (протеину-

рия 1 г/м²/сут или 40 мг/м²/час, мочевого протеин/креатининовый индекс более 0,2 г/ммоль, гипоальбуминемия, равная или менее 25 г/л, диспротеинемия, гиперлипидемия типов 2 а, б, отеки);

3) отсутствием гематурии, артериальной гипертензии и нарушения функции почек;

4) гормоночувствительностью и наступлением полной клинико-лабораторной ремиссии в дебюте и рецидиве;

5) минимальными изменениями по результатам светооптической и электронной микроскопии;

6) дебютом с исходом в ремиссию без рецидивов (20–30%), рецидивирующим и часто рецидивирующим течением (70–80%);

Савенкова Н.Д. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Литовская ул., д. 2. E mail: Savenkova@NS12254.spb.edu

7) благоприятным прогнозом с исходом в клиническое выздоровление в большинстве случаев.

Гистологическое исследование демонстрирует при светооптической микроскопии: клубочки нормальных размеров с нормальными капиллярными петлями, отсутствие мезангиальной пролиферации и расширения мезангиума [2, 4, 5, 6, 8, 9, 10]. Иммунофлюоресцентное исследование не выявляет отложений IgM, IgG, IgA [4, 5, 8, 9, 10]. Электронная микроскопия устанавливает уплощение, отделение ножек подоцитов от ГБМ, villous трансформацию ножек и отсутствие смыкания [4–10]. Сама ГБМ не изменена. Ультраструктурное исследование выявляет снижение количества щелевых диафрагм и нефрина в них, отсутствие линейного изображения щелевой диафрагмы [6, 7].

Ассоциация HLA B12, DR7 антигенов и атопии выявлена у детей с НСМИ [12,13,16–18]. У детей с НСМИ устанавливают клинические проявления аллергии, повышение специфических IgE и общего IgE, Th-2-зависимого цитокина IL-4, дисфункцию Т-регуляторных клеток [9,14,18–22]. В исследовании показано преобладание Th-2-типа иммунного ответа при НС у детей, имеющих гипериммуноглобулинемию IgE и/или сенсibilизацию к аллергенам, что обуславливает частые рецидивы [22]. Отмечена «сезонность» рецидивов НС у детей с респираторной аллергией и сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам [19]. На то, что дебют и рецидивы НСМИ у детей часто ассоциированы с инфекцией и атопией, указывают многие авторы [8–14,18–20,22]. У пациентов с нефропатией с минимальными изменениями подоциты экспрессируют IL-4R α - и IL-4R2-рецепторы, активация которых играет роль в повреждении подоцитов [6]. М. Shimada и соавт. (2011) предполагают при Minimal change disease двойное иммунное нарушение подоцитов: первое – прямая стимуляция подоцитов вирусной, бактериальной инфекцией, аллергенами, Т-клеточными цитокинами; второе – неэффективная регуляция повышенной экспрессии CD80 вследствие Т-клеточной дисфункции или нарушенной ауторегуляции подоцитов [20].

Терминология. НСМИ в отечественной и зарубежной приведена в таблице. В кодах МКБ [1] не выделен гормончувствительный и идиопатический НС, но в литературе используют терминологию «идиопатический НС/Idiopathic nephrotic syndrome», «стероидо-чувствительный НС/ Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome [8–10, 11, 16, 23].

Диагностика. В соответствии с рекомендациями ISKDC, APN, отечественной школы педиатров-нефрологов, диагноз НСМИ устанавливают у детей

(1–14 лет) на основании клиники чистого НС, сохраненной функции почек, гормончувствительности, не прибегая к биопсии почки. Проведение биопсии почки обосновано детям с первым эпизодом НС и сохраненной почечной функцией в случае гормонорезистентности (1–5%) и при последующих гормонорезистентных, реже зависимых рецидивах [2, 3, 8–15, 23–25].

Согласно рекомендациям ISKDC, APN, отечественной школы педиатров-нефрологов, первоначальную кортикостероидную терапию следует начинать у детей 1–14 лет с чистым НС (при отсутствии гематурии, артериальной гипертензии, нарушения функции почек), не прибегая к биопсии почки [2, 3, 8–15, 23–25].

Педиатрическими нефрологическими школами разработана стратегия лечения дебюта, рецидивирующего и часто рецидивирующего, гормонозависимого и гормонорезистентного, со стероидной токсичностью НС у детей.

Кортикостероидная терапия НСМИ. Лечение дебюта НСМИ. При первоначальной терапии НС у детей стандартизированная максимальная доза преднизолона составляет 2 мг/кг/сут или 60 мг/м²/сут (не более 60–80 мг/сут), продолжительностью 4–6 нед [3, 8–15, 23–28]. При преднизолонотерапии детям с НС обязательно назначают препараты калия, кальция, витамина D₃.

Стандартизированная максимальная доза преднизолона при НС у детей в соответствии с рекомендациями ISKDC, APN и отечественной школой педиатров-нефрологов составляет 60 мг/м²/сут или 2 мг/кг/сут (не более 60–80 мг/сут) [3, 8–15, 23–26]. В отечественной практике в дебюте НС у детей используется расчет максимальной дозы преднизолона 2 мг/кг/сут, но не более 60 мг/сут [12–15, 19].

Предложен альтернативный вариант максимальной дозы 40 мг/м²/сут. Контролируемое исследование K.Satomura (2000) демонстрирует у детей с НСМИ эффективность максимальной дозы преднизолона, сниженной до 40 мг/м²/сут [цит по 14].

ISKDC рекомендовали стандартизированный курс первоначальной кортикостероидной терапии НС у детей: (60 мг/м²/сут) (но не более 60–80 мг/сут) по 20 мг/м²/сут 3 раза в день – 4 нед, далее 40 мг/м² через день – 4 нед, общей продолжительностью 8 недель [3].

APN (1988), J.Brodehl (1990), проанализировав у детей с НСМИ частоту рецидивов при продолжительности первоначальной кортикостероидной терапии 4, 8, 12 нед, обнаружили рецидивы НС при 4-, 8-, 12-недельных курсах в 81, 61, 36%

Таблица

Терминология нефротического синдрома с минимальными изменениями

В отечественной литературе	В зарубежной литературе
НС с минимальными изменениями	Minimal change nephrotic syndrome
Гормоночувствительный НС	Minimal-lesion nephrosis
Гормонозависимый НС	Minimal change disease
Липоидный нефроз	Minimal change lesion
Идиопатический НС	Idiopathic nephrotic syndrome
Чистый НС	Steroid-responsive idiopathic nephrotic syndrome
Гломерулярная болезнь с минимальными изменениями	Steroid -Sensitive Nephrosis
Гломерулопатия с НС с минимальными изменениями	Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome
Гломерулонефрит с НС с минимальными изменениями	Lipoid nephrosis
НС с атопией	Nephros lipoidique epithelial cell disease
Атопический НС	Foot process disease
	Foot processes type
	Minimal lesion glomerulonephritis
	Nil disease

соответственно, полученный результат является серьезным аргументом в защиту терапии продолжительностью 3 мес [23, 24, 25, 26]. APN (1990), J.Brodehl (1991), H.Ehrich (1993), пересмотрев прежние положения, в согласованных протоколах рекомендуют детям в дебюте НС стандартизованную начальную преднизолонотерапию продолжительностью 12 нед: преднизолон 60 мг/(м²хсут) (не более 60–80 мг/сут) в течение 6 нед, затем 40 мг/(м²х48ч) в течение 6 нед [24–26].

По нашим данным, в дебюте НС у 188 детей (возраст 3,5 ± 0,2 года) нормализация анализов мочи отмечена на 1–2-й неделях преднизолонотерапии (в максимальной дозе 2мг/кг/сут) в 88,9%, продолжительность первоначальной терапии варьировала от 2 до 12 мес [12]. В сравнительном исследовании показано, что в течение 1 года после терапии дебюта НС преднизолоном продолжительностью 3 мес у детей возникали рецидивы в 28%, 2 мес – в 60% [12].

Режим терапии дебюта НСМИ по P. Niauted (2004): преднизолон 60 мг/м²/сут до 3 последовательных отрицательных анализов мочи на белок, затем 40 мг/м² через день до нормализации уровня альбумина в крови [10], по J. Bargman (1999) преднизолон 60 мг/(м²/сут) в течение 6 нед, затем 40 мг/(м²/48 ч) в течение 6 нед [27].

M. Lande, M. Leonard (2000) продемонстрировали различные подходы 105 педиатров USA и Канады к продолжительности начальной кортикостероидной терапии НС: из них 49% использовали 8 нед, а 21% – 12 нед, 30% – другие режимы [29]. D.S.Gipson и соавт. (2009) в согласованных протоколах уже рекомендуют продолжительность терапии преднизолоном дебюта НС у детей в течение 12 нед [30].

N. Teeninga и соавт. (2012) при сравнительном исследовании режимов начальной преднизолонотерапии 3 мес и 6 мес не отметили преимуществ

клинического исхода гормоночувствительного НС у детей в результате продолжительной терапии [31].

Ремиссию НС у детей констатируют при отсутствии протеинурии (0 или менее 4 мг/ч/м²) в 3 последовательных анализах суточной мочи и при уровне альбумина в крови 35 г/л и более [3, 8–15, 23–28].

Рекомендации: в дебюте НС у детей преднизолонотерапию следует проводить продолжительностью 3 мес, что доказано в рамках контролируемых исследований нефрологическими школами [8–12, 14, 25–27, 30, 31].

В результате преднизолонотерапии дебюта НС у детей констатируют гормоночувствительность в 95–99%, гормонорезистентность в 1–5%. Исход гормоночувствительного НС у детей в полную клинко-лабораторную ремиссию устанавливают в 95–99%, из них без последующих рецидивов в 20–30%, рецидивирующее и часто рецидивирующее течение в 70–80% (рисунок).

Гормонорезистентность в дебюте НСМИ у детей встречается в 1–5% случаев. При первоначальной гормонорезистентности НС прибегают к биопсии почки и назначению цитостатической терапии [8–15, 27]. В случаях, когда гормонорезистентность в дебюте НСМИ у детей может быть обусловлена инфекцией (вирусной Herpes типов 1,4,5, бактериальной, микотической), клиническими проявлениями аллергии, в результате их целенаправленной терапии, исключения контакта с аллергенами восстанавливается гормоночувствительность и достигается ремиссия [12, 14].

Лечение рецидива НСМИ

Рецидив НС у детей диагностируют при появлении протеинурии более 40 мг/ч/м² в течение 3 последовательных дней. При рецидиве НСМИ у детей терапию преднизолоном начинают с максимальной дозы 60 мг/м²/сут или 2 мг/кг/сут до отсутствия протеинурии в 3 последовательных анализах суточ-

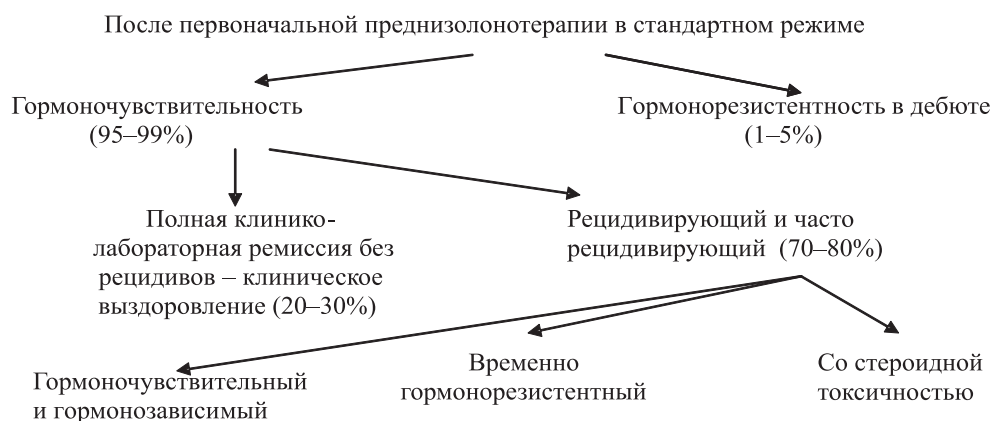
Нефротический синдром (чистый, с сохранной функцией почек) у детей

Рисунок. Исход НСМИ у детей после первоначальной кортикостероидной терапии.

ной мочи, затем в альтернирующем режиме (40 мг/м²/сут) 1,5–1,3 мг/кг продолжительностью 4 нед или до ремиссии [3, 8–15, 24–27]. В альтернативном варианте терапии рецидива НС максимальная доза преднизолона составляет 1 мг/кг/сут.

Лечение рецидивирующего и часто рецидивирующего, стероидозависимого и стероидорезистентного НСМИ.

При рецидивирующем НС возникают менее 2 рецидивов в 6 мес или менее 3 рецидивов в год. Под часто рецидивирующим НС у детей следует понимать возникновение 2 и более рецидивов в течение 6 мес или 3 и более рецидивов в течение одного года после или на фоне кортикостероидной терапии [8–15, 24–28].

При рецидивирующем и часто рецидивирующем, но гормоночувствительном НСМИ у детей (при отсутствии стероидной токсичности) рекомендуют изолированную преднизолонотерапию, так же как при рецидиве продолжительностью 2–3 мес [8–15, 24–28, 32]. А. Clark, Т.М. Barratt (1998) рекомендуют при первых 2 рецидивах НС преднизолон 60 мг/м²/сут – до ремиссии, затем 40 мг/м²/48 час – 4 нед [32].

У пациентов с часто рецидивирующим НС и сенсibilизацией к аллергенам мы применяем терапию преднизолоном в дозе 1,0–0,5 мг/кг/48 ч (через день однократной дозой), продолжительностью 3–6 мес, как это рекомендуют А. Clark, Т.М. Barratt (1998) [32]. Считаем, что при этом режиме преднизолонотерапии (при отсутствии стероидной токсичности) дети с часто рецидивирующим НС, ассоциированным с атопией, защищены от рецидивов [12, 32].

Стероидная зависимость. Под стероидной зависимостью понимают возникновение двух рецидивов во время преднизолонотерапии, при

снижении или через 2 нед после ее отмены [8–15, 24–28, 32, 33]. R. Andersen и соавт. (2010) показано, что ранний возраст детей к моменту дебюта НС и мужской пол ассоциированы с повышенным риском развития часто рецидивирующего течения и стероидной зависимости [33]. Частые рецидивы и стероидная зависимость НС характерны для детей, имеющих клинические проявления аллергии, повышение общего IgE, специфических IgE, Th-2 зависимого цитокина IL-4 в ремиссии [14, 18–22].

Стероидорезистентность. Под стероидорезистентностью понимают отсутствие нормализации анализов мочи и наступления ремиссии НС при лечении преднизолоном в максимальной дозе 2 мг/кг/сут или 60 мг/м²/сут в течение 4–8 нед [8–15, 24–28, 32, 33].

У пациентов с часто рецидивирующим НС в случаях развития гормонорезистентности нередко устанавливают клинические проявления аллергии и повышение специфических IgE к аллергенам, активные вирусные, бактериальные, микотические инфекции, нарушения микробиоты кишечника, в результате целенаправленной их терапии отмечают восстановление гормоночувствительности и исход в ремиссию НС. Весьма эффективные иммуномодуляторы с противовирусной активностью (препараты интерферонов) и синтетические (левамизол, полиоксидоний) у детей с гормонорезистентным рецидивом НС, ассоциированным с инфекцией [12, 14, 19]. При гормонорезистентности в дебюте и рецидивах НС у детей показана биопсия почки, обследование на активную герпес-вирусную инфекцию типов 1, 4, 5 до назначения цитостатиков.

Согласно общепринятым рекомендациям APN, ISKDC, отечественных и зарубежных школ педиатров-нефрологов, цитостатическую терапию детям с рецидивирующим и часто рецидивирующим

щим НСМИ следует применять при стероидной токсичности, зависимости, резистентности.

Цитостатическая терапия НСМИ. У детей с НС цитостатическую терапию рекомендуют при гормонорезистентности в дебюте, часто рецидивирующем течении, развитии стероидной зависимости, риске и развитии стероидной токсичности (стероидные диабет, остеопороз, задержка роста, катаракта, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, психоэмоциональные нарушения-энцефалопатия и др.), тяжелых рецидивах с гиповолемией и тромбозами, частых рецидивах при преднизолонотерапии более 0,5 мг/кг через день плюс стероидная токсичность, при преднизолонотерапии 1,0 мг/кг/через день [8–15, 27, 32, 34, 36–45]. У детей с НСМИ применяют цитостатики: алкилирующие соединения, ингибитор синтеза кальцийнейрина, ингибиторы синтеза нуклеотидов.

Алкилирующие агенты

В XX веке было принято считать алкилирующие агенты (хлорбутин 0,15–0,3 мг/кг/сут, циклофосфамид 2,0–2,5 мг/кг/сут продолжительностью 8–12 нед) препаратами первого выбора у детей с часто рецидивирующим НСМИ при развитии гормонозависимости, -резистентности и -токсичности [8–15, 16, 25, 27, 32, 34–38]. Доза и продолжительность терапии хлорбутином и циклофосфамидом у детей с НСМИ стандартизирована [8–15, 16, 25, 27, 32, 34–38]. При частых рецидивах НС без стероидной зависимости, но со стероидной токсичностью рекомендуют терапию алкилирующими агентами 8 нед, при стероидной зависимости и токсичности – 12 нед [25]. Эффективность терапии алкилирующими агентами у детей НСМИ оценена в рамках контролируемых исследований: продолжительность ремиссии в течение 2 лет после терапии хлорбутином в 100%–30%, циклофосфамом в 67–30% [8, 11, 12, 16, 19, 34–38]. У детей со стероидозависимым НС, леченных циклофосфамидом, отмечают ремиссию продолжительностью 2 года в 30% [36], 2 года – в 42%, 5 лет – в 31% [39], 10 лет – в 21,6% [40]. Побочные эффекты и осложнения алкилирующих агентов: угнетение гемопоэза, тошнота, холестаз, токсический гепатит, геморрагический цистит, алоpecia, фиброз легких, снижение иммунитета, гонадотоксичность.

Процент последующих рецидивов и осложнения алкилирующих агентов ограничивают их повторное применение при стероидозависимом НС у детей [12, 14, 15, 34].

М. Van Husen, M.J. Kemper (2011) отмечают, что лечение алкилирующими агентами все еще применяется при стероидозависимом НС у детей из-за

его сравнительно низкой стоимости и доступности, но их токсичность и низкий процент ремиссии по сравнению с другими цитостатиками являются важным аспектом [34].

Ингибитор синтеза кальцийнейрина – циклоспорин А. Циклоспорин А применяется при часто рецидивирующем, гормонозависимом, со стероидной токсичностью НС у детей [8–15, 39, 41–47].

А. Tejani (1988) у 6 детей с часто рецидивирующим НСМИ при терапии циклоспорином А в дозе 7 мг/кг в течение 8 нед наблюдали исход в ремиссию [41]. Доза циклоспоринона, назначаемая детям с НСМИ, варьирует от 6,0 до 2,5 мг/кг/сут [8–15, 41–47]. Лечение циклоспорином при НС начинают в дозе 5 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема в течение 3 мес, далее в дозе 2,5 мг/кг/сут до 9 мес [45]. Эффективность терапии циклоспорином НСМИ у детей оценена в рамках контролируемых исследований: ремиссия сохраняется после терапии в течение 2 лет в 25–100% [42–45, 48]. Побочные эффекты и осложнения терапии циклоспорином (гиперплазия десен, гастроинтестинальные нарушения, артериальная гипертензия, гепатотоксичность, нефротоксичность) [8–10, 14, 15, 45, 48].

S. Rinaldi и соавт. (2005) представили результаты клинко-гистологического исследования при стероидозависимом НСМИ у 15 детей, леченных циклоспорином А в начальной дозе дозе 4,4 мг/кг (3,6–4,9 мг/кг) с концентрацией в крови (162–346 нг/мл). Результаты биопсии почки, проведенной 15 пациентам через 0,6–3,3 года (2,3 года), показали у 9 хронические минимальные тубулоинтерстициальные изменения [44].

Циклоспориновая зависимость, острая и хроническая нефротоксичность ставят вопрос о подборе минимальных терапевтических доз циклоспоринона А при НСМИ у детей. Исследование Н. Matsumoto и соавт. (2001) подтверждает быструю ремиссию НСМИ у 11 взрослых пациентов, индуцированную очень низкими дозами циклоспоринона от 1,5 до 3,1 мг/кг (в среднем 2,4 мг/кг), через 44 дня в режиме монотерапии циклоспорином [46].

W. Wang и соавт. (2012) отметили полную ремиссию часто рецидивирующего, стероидозависимого НС у 14 из 16 детей, леченных циклоспорином А (3–4 мг/кг/сут, с концентрацией в крови 100–150 нг/мл), полная ремиссия в течение 5 лет сохранялась у 10 из 14 детей [47].

Считаем, что назначение циклоспоринона А в более низких дозах (2,5 мг/кг) в течение 3–6 мес позволит свести к минимуму риск нефротоксичности и более широко его применять у детей с НСМИ.

Ингибитор синтеза нуклеотидов – мизорибин.

Сообщения представлены в японской литературе с 1992 года, многолетний опыт лечения мизорибином (в дозе 2–5 мг/кг, продолжительностью 6–12 мес) при часто рецидивирующем и стероидозависимом НСМИ у детей обобщен М. Honda (2002). Результаты проведенных исследований демонстрируют уменьшение числа рецидивов НСМИ у детей, леченных мизорибином [49, 50].

Ингибитор синтеза нуклеотидов – микофенолат мофетил (ММФ).

ММФ нашел применение при часто рецидивирующем и стероидозависимом НС у детей, так как дает хороший эффект, не требует мониторинга концентрации в крови, отсутствует почечная и печеночная токсичность. Об этом свидетельствуют публикации с результатами исследования эффективности ММФ у детей с НС [8–10, 14, 15, 34, 48, 51–55].

Многоцентровое исследование эффективности терапии ММФ (в дозе 600 мг/м² в течение 24 нед) у 32 детей со стероидозависимым (19%) и часто рецидивирующим (81%) НС проведено R. Hogg и соавт. (2003). В одном случае констатирована нейтропения. Из 32 детей, леченных ММФ, отмечены у 24 (75%) ремиссия в течение 6 мес, у 8 (25%) рецидив на терапии, у 12 (37%) рецидив после отмены [53].

G.M. Barletta и соавт. (2003) оценили эффективность терапии ММФ 1200 мг/м² у 10 пациентов с НС с циклоспориновой зависимостью (токсичностью у 5) и у 4 детей с НС со стероидозависимостью, получавших ранее циклофосфамид. В течение года после терапии ММФ из 14 детей с НС отмечены у 5 ремиссия, у 9 снижение частоты рецидивов [54].

G.G. Vallejo и соавт. (2010) 13 детям со стероидозависимым НС назначали ММФ в более низкой дозе 450–700 мг/м²/сут продолжительностью 12 мес, что позволило достигнуть полной ремиссии у 8 и отменить преднизолон [55].

S. Banerjee и соавт. (2013) сообщили о лечении 46 детей с тяжелым стероидозависимым, со стероидной токсичностью НС ММФ в дозе 20–30 мг/кг/сут (после терапии левамизолом 2,5 мг/кг, циклофосфамидом 2–3 мг/кг/сут 8–12 нед и ингибитором синтеза нуклеотидов) [56]. В процессе терапии ММФ у 46 детей возникали диарея, гастроинтестинальные симптомы (3), нейтропения (1), повышение печеночных трансаминаз (1). Через 1 год после терапии ММФ из 46 детей у 20 (43%) полная чувствительность, у 12 (26%) частичная, у 14 (30%) с ФСГС без эффекта. Авторы сделали вывод, что у стероидозависимых пациентов продолжительная терапия ММФ более предпочтительна,

чем потенциально нефротоксичным ингибитором кальцийнейрина [56].

Следует обратить внимание на то, что доза (450–1200 мг/м²) и продолжительность терапии ММФ при НСМИ у детей различаются по данным авторов [11, 15, 53–56].

A. Tendron и соавт. (2002) указывают на возможную гемато-, гастроинтестино-, пульмоно-токсичность ММФ [57]. Побочные действия, связанные с приемом майфортика и ММФ, проявляются лейкопенией, анемией, тромбоцитопенией, диареей, метеоризмом, вздутием живота.

Нами отмечены рецидивы гормоночувствительного, стероидозависимого и со стероидной токсичностью НС после терапии хлорбутином и/или циклоспорином, ММФ в 100% у детей, имеющих клинические проявления аллергии и/или сенсибилизацию к аллергенам, гипериммуноглобулинемию IgE. Поэтому с целью исключения воздействия аллергенов важное значение придаем элиминационным мероприятиям при наличии у детей с НС пищевой, бытовой, эпидермальной, пылевой сенсибилизации [14].

Моноклональные антитела к CD20 – поверхностному антигену В-лимфоцитов

M.J. Kemper и соавт. (2007) на конгрессе IPNA представили результаты терапии АТ к CD20 – ритуксимабом (Rituximabum) у детей с НСМИ [58]. Авторы исследовали эффективность лечения ритуксимабом в дозе 375 мг/м²/ внутривенно 1 раз в неделю в течение 4 нед у 6 детей со стероидочувствительным, стероидозависимым и стероидотоксичным, часто рецидивирующим НСМИ (в ремиссии, индуцированной стероидами). Из 6 пациентов с НСМИ, леченных ритуксимабом, у 4 сохранялась длительная ремиссия, у 2 достигнута ремиссия после повторного курса [58].

A. Sellier-Leclerc и соавт. [59] исследовали эффективность терапии ритуксимабом (375 мг/м², 3 внутривенные инфузии) у 22 детей со стероидочувствительным и зависимым НС, из них с минимальными изменениями у 18, с ФСГС у 2 (по гистологии 1). До терапии ритуксимабом 22 пациента с НС получали циклоспорин (15), такролимус (7), циклофосфамид в кумулятивной дозе 150 мг/кг (15). В момент терапии ритуксимабом 22 пациента получали преднизолон (40,1±4 мг/м²/сут), 19 – микофенолат, 13 – циклоспорин, 7 – такролимус. Токсичность ритуксимаба у пациентов проявлялась цитокиновым шоком у 2 и тяжелой нейтропенией у 1 пациента. Полное угнетение В-клеток (< 5 В-клеток/мм³), отмеченное после введения ритуксимаба, сохранялось от 3 до 15 мес

у всех пациентов. При повторной биопсии авторы получили результаты: минимальные изменения у 6 пациентов, ФСГС (5–30% гломерул) – у 10, интерстициальный фиброз – у 10. В результате лечения ритуксимабом 22 пациентов с НС достигнута ремиссия у 13 (с повторной инфузией у 11), у 9 рецидивы, у 9 отмечено В-клеточное восстановление [59].

S.Fujinaga и соавт. [60] у 10 пациентов с НСМИ, имеющих рецидивы после терапии преднизолоном и циклоспорином, мизорибином (1), циклофосфамидом (5), микофенолат мофетилем (5), проводили однократную внутривенную инфузию ритуксимаба (375 мг/м²/сут). У 5 пациентов с циклоспорин-индуцированной нефротоксичностью после инфузии ритуксимаба отменен циклоспорин, у 5 детей терапия продолжена. Применение ритуксимаба привело к значительному снижению средней дозы преднизолона у всех пациентов. Сделан вывод, что однократная инфузия ритуксимаба может быть использована при стероидозависимом НСМИ у детей как терапия без серьезных побочных эффектов. Авторы подчеркивают, что использование этого агента при НСМИ у детей является нестандартной терапией, требуется доказательное контролируемое исследование эффективности терапии ритуксимабом НСМИ у детей [60].

A.Ptytula, K. Iijima, K.Kamei и соавт. (2010) [61] в рамках международного многоцентрового исследования оценили эффективность терапии ритуксимабом (375 мг/м² 1 раз в неделю, 4 внутривенные инфузии или 750 мг/м² через 2 нед, 2 инфузии) у 70 детей с рефрактерным НС, из них у 28 с часто рецидивирующим и стероидозависимым НСМИ. У 21 из 28 пациентов с НСМИ, получающих ритуксимаб, выявлены снижение CD19 менее 1% от общего количества лимфоцитов, у 8 острая реакция (лихорадка, боль в животе, диарея, рвота, кожная сыпь, бронхоспазм, тахикардия, артериальная гипертензия), у 1 гипогаммаглобулинемия. Авторы подчеркивают, что важные вопросы «Как рано надо начинать терапию? В каком режиме дозирования? Какие показания для первичного и повторного проведения терапии ритуксимабом у детей с НСМИ?» все еще остаются без ответа [61].

D. Haffner, D. Fischer (2009), S. Fujinaga и соавт. (2010), A. Musielak и соавт. (2011) пришли к заключению, что применение ритуксимаба у детей оправдано при НС, рефрактерном к стандартной иммуносупрессивной терапии [60, 62, 63], однако протоколов терапии ритуксимабом при педиатрическом НСМИ не разработано [61]. Показания к применению ритуксимаба, доза и продолжительность

терапии ритуксимабом у детей с НСМИ должны быть сформулированы на основании доказательных контролируемых клинических исследований [60–63].

Назначая терапию ритуксимабом, важно оценить степень риска для детей с НС с минимальными изменениями, так как его применение приводит к истощению пула В-клеток, гипои иммуноглобулинемии, реакциям гиперчувствительности и развитию инфекционных осложнений.

Детям со стероидозависимым, -токсичным, -резистентным НС с минимальными изменениями следует определять строгие показания к назначению иммуносупрессивного препарата, который должен иметь высокую избирательность действия на иммунокомпетентные клетки, направленное действие только на клетки, принимающие специфическое участие в иммунном ответе, большой интервал между токсическим и терапевтическим эффектом. В связи с этим особый интерес для педиатров-нефрологов представляет концепция M. Shimada и соавт. (2011) о двойном иммунном нарушении подоцитов при НСМИ, которая ставит на обсуждение новый вопрос терапии [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные отечественной и зарубежной литературы свидетельствуют о том, что разработана современная стратегия преднизолонотерапии дебюта, глюкокортикоидной и цитостатической терапии рецидивирующего и часто рецидивирующего, стероидочувствительного, стероиднозависимого, со стероидной токсичностью НСМИ у детей. У детей с рецидивирующим и часто рецидивирующим, гормонозависимым и со стероидной токсичностью НСМИ применяют цитостатики: алкилирующие соединения (хлорбутин, циклофосфан), ингибиторы синтеза кальцийнейрина (циклоспорин А), ингибиторы синтеза нуклеотидов (мизорибин, микофенолат мофетил). Но «золотой стандарт терапии» в отношении выбора иммуносупрессивного препарата, дозы и продолжительности лечения при НСМИ у детей с прогрессом наших научных знаний и многолетнего опыта меняется.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (X пересмотр ВОЗ, 1995, Женева). Класс XIV. Раздел болезней мочеполовой системы (N00-N99)
2. International study of kidney disease in children. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int* 1978;13:159–163
3. International study of kidney disease in children. The

primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 1981; 98: 561–564

4. Churg J, Sobin LH. Renal disease (classification and atlas of glomerular disease). Igaku-Shoin, Tokyo-New York, 1982; 359

5. Fogo A. Renal Pathology. In Pediatric Nephrology. Senior Editor E. Avner. IPNA. Springer-Verlag 2009; Vol 1: 565–598

6. Pavenstadt H, Kriz W. and Kretzler M. Cell Biology of Glomerular Podocyte. *Physiol Rev* 2003; 15:253–307

7. Patrakka J, Jahdenkari, Koskimies O, Holmberg C, Wartiovaara J, Jalanko H. The number of podocyte slit diaphragms is decreased in minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr res* 2002; 52:349–355

8. Gbadegesin R. and Smoyer W. Nephrotic Syndrome. Comprehensive Pediatric Nephrology. Editors D.Geary, F. Schaefer. MOSBY 2008; 205–218

9. Hodson E, Alecsander S, and Graf N. Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome/ In Comprehensive Pediatric Nephrology. Editors D.Geary, F. Schaefer. MOSBY 2008; 239–256

10. Niauted P. Steroid-Sensitive Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children. In Pediatric Nephrology. Editors E.Avner, W.Harmon, P.Niauted. LIPPINCOTT-WILLIAMS-WILKINS, 2004: 544–556

11. Niauted P, Boyer O. Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Clinical Aspects. In Pediatric Nephrology, 6- th edition. Editors E. Avner, W.Harmon, N.Yoshikawa. IPNA. Springer-Verlag, 2009; 1:667–702

12. Савенкова НД, Папаян АВ. Нефротический синдром в практике педиатра. Эскулап, СПб., 1999; 256

13. Игнатова МС, Шатохина ОВ. Диагностика и лечение нефротического синдрома у детей. Руководство для врачей. М: ООО «Медицинское информационное агенство», 2009; 300

14. Савенкова НД, Папаян АВ, Батракова ИВ. Нефротический синдром с минимальными изменениями у детей. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. Левша. Санкт-Петербург, СПб., 2008; 279–302

15. Цыгин АН. Нефротический синдром. Детская нефрология. Под ред Э. Лоймана, А.Н.Цыгина, А.А.Саркисяна. Литтерра, М., 2010; 123–140

16. Cambon-Thomsen A, Bouisson F, Abbai M et al. HLA and B12 in idiopathic nephrotic syndrome of children. Differences between steroid sensitive and steroid resistant patients. *Pathol Biol* 1986; 34: 725–730

17. Konrad M, Mytilineos J, Ruder H, Opelz G et al: HLA-DR 7 predicts the response to alkylating agents in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:16–19

18. Папаян АВ, Серга АП. Иммунопатология нефротического синдрома при гломерулонефрите с минимальными изменениями (липоидный нефроз). *Педиатрия* 1985; 11: 66–69

19. Батракова ИВ, Савенкова НД. Особенности течения нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей с повышением специфических IgE. Материалы X съезда педиатров России. Москва, 8–10 февраля, 2005. *Вопросы современной педиатрии*. 2005; 4:23

20. Shimada M, Araya C, Rivald C et al. Minimal change disease: a «two-hit» podocyte immune disorder? *Pediatr Nephrol* 2011; 26:645–649

21. Tain YL, Chen TY, Yang KD. Implication of serum Ig E in childhood nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18 (12): 1211–1221

22. Тур ИИ, Савенкова НД, Назаров ПГ и др. Сравнительное исследование IgE-антител, IFN γ - и IL-4 у детей с нефротическим синдромом с минимальными изменениями и atopическим дерматитом. *Нефрология* 2007; 4:69–74

23. Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie Short versus standart prednisolone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* 1988; 1: 380–383

24. Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Neophrologie. Minimal change nephrotic syndrome: long prednisone versus standard prednisone therapy. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 60

25. Brodehl J. Conventional therapy for idiopathic nephrotic syndrome in children *Clin Nephrol* 1991; 35(1): 8–15

26. Ehrich JHH, Brodehl J. Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. Long versus standard prednisone therapy for initial of idiopathic nephrotic syndrome in children *Eur J Pediatr* 1993; 152: 357–361

27. Bargman JM. Management of minimal lesion glomerulonephritis Evidence-based recommendations. *Kidney int* 1999; 70 (55): 3–16

28. A Report of the International Study of Kidney Disease in Children. Early identification of frequent relapsers among children with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 1982; 101:514–518

29. Lande MB, Leonard MB Variability among pediatric nephrologists in the initial therapy of nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 766–769

30. Gipson DS, Massengill SF, Yao L et al. Management of childhood onset nephritic syndrome. *Pediatrics* 2009; 124: 747–756

31. Teeninga N, Kist-Van Holthe JE, Van Rusvuk N et al. Effect of extended Prednisolone treatment from threetosix monts, with equal cumulative doses, on childhood nephritic syndrome: A national-wide randomized controlled trial. Abstracts. The 45th Annual Meeting of the ESPN, on September 6th–8th 2012, Krakow, Poland. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:1637

32. Clark A, Barratt TM. Steroid-responsive nephrotic syndrome. Edited by T.M. Barratt, E.D. Avner, WE Harman. Pediatric nephrology. LIPPINCOTT-WILLIAMS-WILKINS, 1998; 731–747

33. Andersen RF, Thragt N, Noergard K et al (2010) Early age at debut is a predictor of steroid-dependetn and frequent relapsing nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1299–1304

34. Van Husen M, Kemper MJ. New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 881–892

35. Vester U, Kranz B. Cyclophosphamide in steroid-sensitive nephrotic syndrome outcome and outlook. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 661–664

36. Kemper J, Altrogge H, Ludwig K et al. Unfavorable response to cyclophosphamide in steroid-dependent nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 772–775

37. Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie: Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: Comparison of eight week with 12 week course. *Arch Dis Child* 1987; 62: 1102–1106

38. Grup W, Makker SP, Ingelfinger JR: Chlorambucil treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1976; 295: 746–749

39. Azib S, Macher M, Kwon T et al. Cyclophosphamide in steroid dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 927–932

40. Zagury A, Louse A, de Oliveira et al. Long- term follow-up after cyclophosphamide therapy in steroid dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 915–920

41. Tejani A, Buttk, Trechtman H. Cyclosporin A induced remission of frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 1988; 33:729–734

42. Tanaka H, Yoshikawa N, Kitano Y. Long-term Cyclosporin treatment in children with steroid dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 7: 249–252

43. Батракова ИВ, Савенкова НД. Цитостатическая терапия нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей. *Нефрология* 2004; 2:98–105

44. Rinaldi S, Sesto A, Barsotti P et al. Cyclosporine therapy monitored with abbreviated area under curve in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 25–29

45. Игнатова МС, Турпитко ОЮ, Харина ЕА, Обухова ВА. Результаты многоцентрового изучения эффективности циклоsporина А при нефротическом синдроме у детей. *Педиатрия* 2008; 87:93–97

46. Matsumoto H, Hakao T, Okada T et al. Initial remission inducing effect of very low-dose cyclosporin monotherapy for minimal-change nephrotic syndrome in Japanese adults. *Clin Nephrol* 2001; 55(2): 143–148

47. Wang W, Xia Y, Mao J et al. Treatment of tacrolimus or

cyclosporine A in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 2073-2079

48. Ulinski T, Bruno Ranchin, Marie-Helene Said et al. Switch from cyclosporin A (Cy A) to mycophenolate mofetil improves kidney function in children with nephrotic syndrome and Cy A-induced nephrotoxicity. Abstracts book from the World Congress of Nephrology June 8-12, 2003 Berlin. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (suppl 4): 261

49. Honda M. Nephrotic syndrome and mizoribine in children. *Pediatrics International* (2002) 44: 196-198

50. Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N et al. Single daily high-dose mizoribine therapy for children with steroid-dependent nephrotic syndrome prior to cyclosporin administration. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 479-483

51. Novak L, Frank R, Vento S et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20(9) 1265-1268

52. Caropreso MR, Ferreti AV, Margieri G et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(Suppl 4): 65

53. Hogg R, Fizgibbons L, Bruick J et al. Multicenter trial of mycophenolate mofetil (MMF) in children with steroid dependent (SD) or frequently relapsing (FR) nephrotic syndrome (NS). Report of the southwest pediatric nephrology study group. Abstract book from the World Congress of Nephrology. June 8-12, Berlin (2003). *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl. 4): 261

54. Barletta GM, Smoyer WE, Bunchmann TE et al. Use of mycophenolate mofetil in steroid-dependent and-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:833-837

55. Vallejo GG, Liern MM, De Reyes VV et al. Enteric Coated Mycophenolate Sodium in Patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. Congress Abstracts the 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association. August 29- Sep-

tember 2, 2010, New York. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:1886

56. Banerjee S, Pahari A, Sengupta J, Patnaik S. Outcome of severe steroid-dependent nephrotic syndrome treated with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2013; 28:93-97

57. Tendron A, Gouyon J, Decramer S. In utero exposure to immunosuppressive drugs: experimental and clinical studies *Pediatr Nephro*. 2002; 17(2): 121-130

58. Kemper MJ, Moeller C, Rink N, Van Husen M, Muller-Wiefel D. Treatment of Refractory Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome (SSNS) with Rituximab. Abstracts the 14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association. 31 August-4 September 2007, Budapest, Hungary. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1445

59. Sellier-Leclerc A-L, Macher M-A, Loirat C. et al. Rituximab in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1109-1115

60. Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N et al. Single infusion of Rituximab for persistent steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome after long term cyclosporine. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 539-544

61. Prytula A, Iijima K, Kamei K et al. Rituximab in refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:461-468

62. Musielak A, Silska M, Lipkowska K et al. Rituximab as a non-standard immunosuppressive therapy in children with nephrotic syndrome – a single pediatric nephrology center experience. Abstracts the 44-th Annual Scientific Meeting of the European Society for Paediatric Nephrology. 14-17 September 2011, Cavtat-Dubrovnik. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:1646

63. Haffner D, Fischer D. Nephrotic syndrome and rituximab: facts and perspectives. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:1433-1438

Поступила в редакцию 08.04.2013 г.

Принята в печать 05.06.2013 г.

© С.В.Байко, А.В.Сукало, 2013
УДК 611.61-089.843-053.32

С.В. Байко¹, А.В. Сукало¹

ПРОТОКОЛ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ ПОСЛЕ РОДСТВЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

S.V. Baiko, A.V. Sukalo

PEDIATRIC LIVING-RELATED KIDNEY TRANSPLANTATION PROTOCOL

¹Республиканский центр детской нефрологии и почечной заместительной терапии, кафедра детских болезней №1 Белорусского государственного медицинского университета, г.Минск, Беларусь

РЕФЕРАТ

Применение протокола лечения позволяет оптимизировать и адекватно контролировать программу терапии ребенка после трансплантации почки. В данной статье отражены все этапы подготовки и лечения детей в до, пери- и ранний постоперационный период.

Ключевые слова: родственная трансплантация почки, дети, протокол обследования и лечения.

ABSTRACT

Using of treatment protocol allow to optimize and adequately control the program of child therapy after kidney transplantation. Present article express all stages of preparation and treatment of children before, during and early postoperative period of time.

Key words: living-related kidney transplantation, children, protocol of examination and treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Наличие протокола ведения детей до-, во время и в ранний период после трансплантации почки должно значительно облегчить планирование необходимых обследований и назначений медикаментозных препаратов. Кроме того, он позволит контролировать выполнение всех этих назначений.

На сегодняшний день доказано, что четкое соблюдение протоколов наблюдения за реципиентом почечного трансплантата на различных этапах терапии позволяет добиться максимальной длительности функционирования пересаженной почки.

ЗА НЕДЕЛЮ ДО ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Перечень необходимых исследований и назначений медикаментов:

1. Исследования крови:

- 10 мл крови для проведения окончательного кросс-матч теста;
- биохимический анализ: Na^+ , K^+ , мочевины, креатинин, кальций, фосфор, альбумин;
- общий анализ крови;
- коагулограмма;

- серологические исследования на цитомегаловирус и вирус Эпштейн–Барра (для ранее серонегативных пациентов)

2. Медикаменты:

- **такролимус (програф)** 0,1 мг/кг 2 раза в день или его пролонгированная форма (**адваграф**) 0,2 мг/кг 1 раз в день per os в течение 3 дней до трансплантации.

ДЕНЬ ПРОВЕДЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ (D0)

1. Большое внимание должно быть уделено исключению каких-либо инфекций, которые значительно могут повысить риск неудачи операции. Например, может возникнуть необходимость по cito провести бактериоскопию мочи для исключения инфекции мочевых путей, а также должны быть исключены ОРИ и острые кишечные инфекции.

2. Очень тщательно должен оцениваться гидробаланс ребенка и в случае наличия периферических отеков необходимо сравнить вес пациента на момент осмотра после последнего сеанса гемодиализа или приема в блоке перитонеального диализа. Обязательным является измерение артериального давления с оценкой его значений по центильным таблицам.

3. Площадь поверхности тела больного долж-

Байко С.В. 220020, Беларусь, г.Минск, ул. Нарочанская, д. 17, Республиканский центр детской нефрологии и почечной заместительной терапии, УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска, тел.: +375172506272; e-mail: baiko@yandex.ru

на быть рассчитана и записана в историю болезни (приложение 1).

4. Проведение бактериоскопии мочи по cito (если диагностическая полоска положительна на лейкоциты и нитриты или клинически есть подозрение на инфекцию мочевыводящих путей).

5. Проведение бактериоскопии диализата и подсчёт клеток по cito у больных на перитонеальном диализе.

6. В день операции ребёнок не должен пить и есть. Необходимость проведения инфузионной терапии до операции определяет реаниматолог и консультант-нефролог.

7. Некоторые пациенты могут нуждаться в проведении диализа до трансплантации в случае избыточной перегрузки жидкостью и/или электролитных нарушениях:

→ лечение гиперкалиемии при $K^+ > 5,5$ ммоль/л:

- калийсвязывающие смолы (kaexalate, resonium, sorbisterit) 1 г/кг per os;

- сальбутамол 4 мкг/кг внутривенно за 20 мин (противопоказан при артериальной гипертензии) или его ингаляция 2–4 мг с помощью небулайзера;

- может потребоваться диализ.

→ при необходимости может быть проведен автоматический перитонеальный диализ (у больных на ПД) с использованием обычных объёмов с частыми обменами и необходимых концентраций растворов (необходимо обсудить с консультантом-нефрологом);

→ если реципиенту требуется предоперационный гемодиализ с использованием гепарина, то его проведение должно закончиться за 4 ч до начала трансплантации, особенно если планируется эпидуральная анестезия. После гемодиализа за 1 ч до оперативного вмешательства необходимо определить АЧТВ и количество тромбоцитов периферической крови. Анестезиолог должен быть обязательно проинформирован о предоперационном гемодиализе.

8. Оценить данные коагулограммы и фибринолитического профиля, включающего уровни антитромбина III, протеинов S и C, фактора V Лейдена, полиморфизм протромбина; наличие антител к кардиолипину. В случае наличия отклонений вышеперечисленных факторов показаны консультация гематолога и коррекция программы антикоагулянтной терапии.

9. Необходимо получить согласие родителей на проведение операции.

10. Если ребенок имеет центральный венозный катетер (ЦВК) до проведения операции, то перед подачей его в операционную палатной медсестре

необходимо удалить высокие дозы гепарина из просветов ЦВК.

Медикаменты

1. **Метилпреднизолон** 600 мг/м², внутривенная инфузия в течение 1 ч за 1–2 ч до операции.

2. **Такролимус (програф)** 0,15 мг/кг или его пролонгированная форма (**адваграф**) 0,3 мг/кг per os.

3. **Микофенолат мофетил** 300 мг/м² per os.

4. Если реципиент ЦМВ-негативный получает почку от ЦМВ-позитивного донора, то требуется инфузия **цимевена** в дозе 1,25 мг/кг или **ацикловира** 5 мг/кг внутривенно – за 4–5 ч до проведения операции.

5. **Базиликсимаб (симулект)** назначается за 2 ч до предстоящей операции в виде внутривенной инфузии в хорошо перфузируемую периферическую вену. Препарат разводится на 5% глюкозе или 0,9% раствора NaCl, max. концентрация 20 мг/50 мл, вводится за 20–30 мин. Вторая доза – через 4 дня после операции (табл. 1).

Таблица 1

Доза и кратность назначения симулекта

Вес ребёнка	Доза симулекта	Кратность назначения
< 35 кг	10 мг	1-я доза за 2 ч до трансплантации
> 35 кг	20 мг	2-я доза через 4 дня после операции

В ОПЕРАЦИОННОЙ

Медикаменты

1. **Цефотаксим** 30 мг/кг болюс внутривенно (может быть использован другой антибиотик в зависимости от результатов посевов и чувствительности к АБ).

2. **Физиологический раствор NaCl** 300 мл/м²/ч (объём инфузионной терапии и выбор инфузионных растворов определяются врачом-анестезиологом-реаниматологом);

3. **Дофамин** 5–7 мкг/кг/мин титрование (по показаниям).

4. Подкожно вводится **эноксапарин натрия (клексан)** 0,5 мг/кг/ на введение или **гепарин** 1500 ЕД: если масса тела у донора < 20 кг, если имеются аномалии со стороны сосудов трансплантата (2–3 артерии или вены и др.), при врожденной тромбофилии. В последующем в зависимости от фибринолитического профиля может быть назначен **эноксапарин натрия (клексан)** 0,5 мг/кг/ на введение 1–2 раза в день или **гепарин** 100–200 ЕД/кг/сут (на 4 введения) – 14 дней.

Непосредственно перед реперфузией (цель: ЦВД 10–15 см вод. ст.):

- **фуросемид** 4 мг/кг внутривенно или **маннитол**

20% 0,5–1 г/кг (при наличии гипоальбуминемии может использоваться инфузия 20% альбумина 1 г/кг, в случае анемии при уровне гемоглобина менее 80 г/л – переливание лейкодеплецированной эритроцитарной массы 20 мл/кг).

После реперфузии:

- NaHCO_3 1–2 ммоль/кг.

Инфузия, ЦВД: предпочтение следует отдавать постановке 3-просветного центрального венозного катетера. Интраоперационное ЦВД следует поддерживать на уровне 5–8 см H_2O , используя болюсы 6% ХАЕС-стерила по 5 мл/кг или других коллоидов. Очень важно обеспечивать адекватное ЦВД до снятия зажимов с почечных сосудов.

Если катетеризация центральной вены проводилась непосредственно перед операцией – обязателен R-контроль нахождения ЦВК.

РАННИЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД (ДЕНЬ 0)

По возвращении из операционной – может потребоваться R-контроль положения ЦВК и исключения отека лёгких, особенно у пациентов с отсроченной функцией трансплантата.

Исследования

1. Общий анализ крови.
2. Биохимический анализ крови: общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, калий, натрий, хлор, магний, фосфор.
3. КЩС.
4. УЗИ доплер сосудов трансплантата должен быть проведён как можно раньше после поступления пациента в ОИТР и контролироваться через день для подтверждения хорошего кровотока в органе.

Инфузионная терапия

1. Диурез на 100% замещается **0,45%** раствором NaCl .
2. Неощутимые потери компенсируются инфузией 10% глюкозы из расчёта 15 мл/кг/сут (+ дополнительные объёмы при гипертермии и других потерях).
3. Промывание центрального венозного катетера осуществляются с помощью 0,45% раствора NaCl .
4. Центральное венозное давление (ЦВД) необходимо поддерживать на уровне 5–8 см водного столба, используя инфузии 6% ХАЕС-стерила или других плазмозамещающих растворов 5 мл/кг в течение часа. Повторять инфузию каждый час, если ЦВД ниже 5 см H_2O . Если ЦВД остается ниже 5 см H_2O , несмотря на инфузию 6% ХАЕС-стерила, следует обратиться к консультанту.

Разница между периферической и централь-

ной температурой тела (являющаяся индикатором периферической вазоконстрикции) должна поддерживаться $< 2^\circ\text{C}$ с помощью инфузии 6% ХАЕС-стерила или других плазмозамещающих растворов 5 мл/кг.

Диурез должен поддерживаться > 1 мл/кг/ч с помощью болюсов 6% ХАЕС-стерила. В случае снижения диуреза менее 1 мл/кг/ч при ЦВД 8 см H_2O и более может использоваться 20% маннитол (или другой осмотический диуретик) 1 г/кг или фуросемид (2–4 мг/кг в/в или его титрование в дозе 1 мг/кг/ч).

Медикаменты (день 1)

1. **Такролимус (програф)** 0,15 мг/кг 2 раза в день или его пролонгированная форма (**адваграф**) 0,3 мг/кг 1 раз в день *per os* (в случае развития побочных эффектов или при наличии других значимых причин препараты такролимуса могут быть заменены на циклоспорин А или эверолимус).
2. **Микофенолат мофетил** по 300 мг/м² 2 раза в день *per os* (в случае развития побочных эффектов или при наличии других значимых причин данный препарат может быть заменен на натриевую соль микофеноловой кислоты или азатиоприн).
3. **Преднизолон** 60 мг/м² (max 60 мг) 1 раз в день утром *per os*.
4. **Цефотаксим** 90 мг/кг/сут 3 раза в день в/в 5–7 дней или другой антибиотик в зависимости от результатов посева.
5. **Ко-тримоксазол** 12 мг/кг 1 раз в день на ночь, при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 15–30 мл/мин/1,73 м² доза должна быть уменьшена в 2 раза, при снижении СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м² прием не рекомендуется (табл. 2).

Таблица 2

Доза ко-тримоксазола у пациентов после операции

Масса тела (кг) пациента	Доза ко-тримоксазола (мг)
10–15	240
15–30	360
30–60	480
Более 60	960

6. **Нистатин** 10 000 ЕД/кг 3–4 раза в день *per os* или **флюконазол** (при его использовании требуется снижение дозы такролимуса на 10% – с обязательным контролем уровней последнего в крови; при СКФ менее 50 мл/мин/м² дозу флюконазола необходимо уменьшить в 2 раза) 3–6 мг/кг в день – 1 день, затем по 3 мг/кг через день (max 100 мг/день).

7. **Ранитидин** 2–3 мг/кг 2 раза в день per os, вне зависимости от приема пищи, max 300 мг/сут (при СКФ менее 50 мл/мин/м² дозу необходимо уменьшить в 2 раза) или **омепразол** 0,7–1,4 мг/кг: по 10 мг у детей с массой тела 10–25 кг и по 20 мг – при массе >25 кг 1 раз в день за 30–40 мин до завтрака, у пациентов со снижением СКФ коррекция дозировки не требуется.

8. В зависимости от фибринолитического профиля **эноксапарин натрия (клексан)** 0,5 мг/кг/ на введение 1–2 раза в день или **гепарин** 100–200 ЕД/кг/сут (на 4 введения) до 14 дней.

9. **Аспирин** 1–3 мг/кг/день – 1 раз в день: дети с массой 10–15 кг – 18,75 мг/день, 16–50 кг – 37,5 мг/день, >50 кг – 75 мг/день (после окончания курса эноксапарина натрия или гепарина).

В зависимости от иммунологической совместимости пары реципиент–донор и возраста реципиента могут использоваться иные протоколы иммуносупрессивной терапии по согласованию с консультантом нефрологом.

Другие медикаменты

1. **Валганцикловир (вальцит)** per os (во всех случаях, кроме случаев, когда донор серонегативный (далее – D-)/ реципиент серонегативный (далее – R-) по цитомегаловирусу (далее – ЦМВ) – доза в зависимости от клиренса по креатинину:

Расчёт дозы смотри приложение 2.

Длительность терапии: для D+/ R+, D-/ R+ – 100 дней; для D+/ R- – 200 дней.

Для D-/ R- – **ацикловир** по 200 мг 4 раза в день (если СКФ 10–25 мл/мин/1,73м² – 3 раза в день, <10 мл/мин/1,73м² – 2 раза в день) – 30 дней.

В случае отсутствия информации о ЦМВ статусе донора – реципиенту должна проводиться профилактика валганцикловиром (вальцитом): при R+ – по протоколу D+/ R+, D-/ R+ – 100 дней; при R- реципиент должен рассматриваться как имеющий высокий риск развития ЦМВ-инфекции и получать терапию по протоколу D+/ R- – 200 дней.

2. **Изониазид** 10 мг/кг до max дозы 200 мг/сут per os + **пиридоксин** 10 мг/сут per os (в случае отсутствия вакцинации БЦЖ и для пациентов, у которых результатом туберкулинового теста до операции была папула ≥ 5 мм или везикула любого размера, или явления лимфангита).

Гипотензивные препараты для приёма внутрь (в соответствии с рекомендациями производителей)

1. **Нифедипин** 0,2–0,3 мг/кг на 2–4 приёма (max 3 мг/кг/день до 90 мг/день).

2. **α - и β -адреноблокатор (лабетолол)** <12 лет 1–2 мг/кг x 3–4 раза/день; >12 лет 50–100 мг 2 раза в день, повышая дозу до max 2,4 г/день (3–4 раза в день).

3. **Атенолол (метопролол)** 0,5–2 мг/кг 1 раз в день.

4. **Изосорбита динитрат** 5–20 мг 4 раза в день.

5. **Миноксидил** 1–2 мг/кг/сут 4 раза в день.

6. **Амлодипин** 0,1–0,2 мг/кг/сут 1–2 раза в день, при необходимости увеличение дозы в течение 1–2 нед до 0,4 мг/кг/сут (max 10 мг/день);

7. **Доксазозин** 6–12 лет: по 0,5 мг 1 раз в день на ночь с повышением дозы еженедельно до max 2–4 мг/день 12–18 лет: по 1 мг 1 раз в день на ночь с повышением дозы через 1–2 нед до 2 мг/день, а затем до 4 мг/день (max до 16 мг/день).

8. **Эналаприл / лозартан** исключаются до стабилизации уровней креатинина в крови.

Парентеральные гипотензивные препараты:

1. **α - и β -адреноблокатор (лабетолол)** – 0,5–3 мг/кг/ч титрование.

2. **Нитропруссид Na** – 0,5–8 мкг/кг/мин титрование.

3. **Гидралазин** – 10–50 мкг/кг/ч титрование.

4. **Нифедипин (адалат)** – 0,63–1,25 мг/ч (6,3–12,5 мл/ч) титрование.

5. **Нитроглицерин (перлинганит)** титрование: начальная доза 0,25–0,5 мкг/кг/мин, затем дозу постепенно повышают на 1 мкг/кг/мин с интервалом 20–60 мин, поддерживающая доза 1–3 мкг/кг/мин, максимальная доза 10 мкг/кг/мин.

ДЕНЬ 1 (D1) И ПОСЛЕДУЮЩИЕ

Инфузионная терапия: инфузионная терапия, как правило, требуется 12–18 ч после операции, поскольку большинство детей к этому времени начинают усваивать пищу через рот (оценивать по восстановлению перистальтики кишечника). Замещение неощутимых потерь может быть прекращено в течение 48 ч.

Определение ЦВД необходимо проводить регулярно в течение первых 48 ч после трансплантации, а у некоторых пациентов может потребоваться его контроль и дальше.

Дважды в день должен оцениваться гидробаланс и вес пациента.

100% замещение ночного диуреза следует проводить, по крайней мере, первые 3 ночи.

Исследования

1. Общий анализ мочи – ежедневно.

2. Общий анализ крови – ежедневно.

3. Биохимический анализ крови: электролиты (K⁺, Na⁺, Cl⁻), креатинин и мочевины каждые 8–12 ч

первые 2–3 дня; альбумин, кальций, фосфор, магний, АлАТ, билирубин – ежедневно.

4. КЩС каждые 8–12 ч первые 2–3 дня.

5. 12-часовой уровень прографа или 24-часовой уровень адваграфа в крови начинает исследоваться через 3–5 дней после операции, затем ежедневно (до стабилизации уровней).

Иммуносупрессия

1. **Микофенолат мофетил** по 300 мг/м² 2 раза в день per os.

2. **Такролимус (програф)** 0,1–0,3 мг/кг/день на 2 приема или его пролонгированная форма 0,1–0,3 мг/кг 1 раз в день per os:

☐ целевые уровни в крови 10–12 мкг/л – первый месяц после операции;

☐ 8–10 мкг/л – 2–3 мес;

3. **Базиликсимаб (симулект)** через 4 дня после операции (табл. 3).

Таблица 3

Доза симулекта у детей после операции

Масса тела ребёнка, кг	Доза симулекта, мг
< 35	10
> 35	20

4. **Преднизолон** (предпочтительнее **метилпреднизолон**), 5 мг преднизолона (1 таблетка)=4 мг метилпреднизолона (1 таблетка) (табл. 4).

Таблица 4

Доза преднизолона (мг/м²/сут) у детей после операции

Время после трансплантации	Доза преднизолона, мг/м ² /сут однократно утром после завтрака
2–7-й день	40
2–4-я недели	30

Другие препараты

1. **Цефотаксим** 90 мг/кг/сут 3 раза в день в/в 5–7 дней или другой антибиотик в зависимости от результатов посева.

2. **Ранитидин** или **омепразол** отменяется через 1 мес, в случае наличия диспепсии может быть продолжен.

3. **Нистатин** или **флюконазол** отменяются через 1 мес, могут быть возобновлены при назначении курса антибиотиков или усилении иммуносупрессии.

4. **Валганцикловир** или **ацикловир** – дозы и длительность применения зависят от ЦМВ статуса донора и реципиента (см. выше).

5. **Ко-тримоксазол** применяется 3–6 мес после трансплантации, при усилении иммуносупрессивной терапии может быть возобновлен.

6. **Препараты магния и фосфора** для коррекции электролитного состава крови назначаются в зависимости от их уровня в крови.

7. **Изониазид + пиридоксин** должны быть продолжены до 1 года в группах риска развития туберкулёза (см. выше).

ВЫПИСКА

Родителям детей необходимо подробно рассказать о назначаемых препаратах, их дозировках и частоте приема.

Медикаменты

1. **Микофенолат мофетил** по 300 мг/м² 2 раза в день per os.

2. **Такролимус (програф)** 0,1–0,3 мг/кг/день на 2 приема или его пролонгированная форма (**адваграф**) 0,1–0,3 мг/кг 1 раз в день per os:

☐ целевые уровни в крови 10–12 мкг/л – первый месяц после операции;

☐ 8–10 мкг/л – 2–3-й месяц;

☐ 6–8 мкг/л – 4–6-й месяц;

☐ 4–6 мкг/л – после 6 мес.

3. **Преднизолон** (предпочтительнее **метилпреднизолон**), 5 мг преднизолона (1 таблетка)=4 мг метилпреднизолона (1 таблетка) (табл. 5).

Таблица 5

Доза преднизолона у детей после трансплантации почки

Время после трансплантации	Доза преднизолона, мг/м ² /сут, однократно утром после завтрака
2–4-я недели	30
5–6-я недели	20
7–8-я недели	15
9–12-я недели	10
13-я неделя и далее	10 через день
После 1 года	Возможна отмена

8. **Ранитидин** или **омепразол** отменяется через 1 мес, в случае наличия диспепсии может быть продолжен.

9. **Нистатин** при выписке отменяется, может быть возобновлен при назначении курса антибиотиков или усилении иммуносупрессии.

10. **Валганцикловир** или **ацикловир** – дозы и длительность применения зависят от ЦМВ-статуса донора и реципиента (см. выше), доза **валганцикловира** рассчитывается см. приложение 2.

11. **Ко-тримоксазол** 12 мг/кг/сут 1 раз в день per os в течение 3–6 мес после операции, может быть продолжен при усилении иммуносупрессивной терапии.

12. **Глицерофосфат натрия, препараты магния** или другие препараты для коррекции электролитного состава крови назначаются в зависимости от их уровня в крови.

13. **Аспирин** (в группах риска развития тромбозов) необходимо продолжить до 3 мес после операции.

14. **Изониазид** 10 мг/кг до тех дозы 200 мг/сут + **пиридоксин** 10 мг/сут *per os* должны быть продолжены до 1 года в группах риска развития туберкулёза (см. выше).

Таблица 6

График наблюдения за пациентом после выписки

Неделя 1–4-я	3 раза в неделю
Неделя 5–8-я	2 раза в неделю
Неделя 9–12-я	Еженедельно
Неделя 13-я	1 раз в 2 нед с уменьшением осмотров до 1 раза в месяц к 6 мес

График наблюдения (табл. 6) всегда может быть изменён в случае ухудшения состояния ребёнка.

НЕФРОБИОПСИЯ

Показания для проведения нефробиопсии трансплантированной почки.

Пациенту может быть проведена одна протоколная нефробиопсия через 3–4 мес или год после трансплантации по рекомендации консультанта-нефролога с целью коррекции иммуносупрессивной терапии по её результатам:

□ **Подострое отторжение:** увеличить дозу **микофенолата мофетила** до 600 мг/м² 2 раза в день, доза **такролимуса** остается прежней. Необходимо обсудить возможность повторной нефробиопсии.

□ **Токсичность ингибиторов кальциневрина:** увеличить дозу **микофенолата мофетила** до 600 мг/м² 2 раза в день, дозу **такролимуса** уменьшить до уровня его в крови 3–5 мкг/л.

Другие показания

1. У пациентов с первично-нефункционирующим трансплантатом, когда не наблюдается снижения уровней креатинина к 3-му дню после операции. Проведение нефробиопсии на 5–7-й день.

2. Биопсия проводится также в том случае, если отмечалось начальное снижение уровней креатинина без дальнейшего его снижения ниже 100–150 мкмоль/л.

3. Все трансплантаты должны быть пробиоптированы в случае **необъяснимого** повышения уровня креатинина более чем на 20–40% от уровня предыду-

щего дня (после исключения острого пиелонефрита трансплантата и других инфекций ЦМВ и т.д.).

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ОТТОРЖЕНИЯ

Острое клеточное отторжение (инфильтрация интерстиция и канальцев)

Лечение включает назначение метилпреднизолона 300 мг/м²/сут внутривенно в течение 6 дней до суммарной дозы 1800 мг/м²/сут. Преднизолон *per os* следует временно отменить на период его в/в применения, последующая схема определяется после обсуждения с консультантом. Преднизолон 3 мг/кг/сут в течение 3 дней может использоваться как начальная терапия у реципиентов через 6 мес после трансплантации.

Острое (клеточно-опосредованное) сосудистое отторжение

Лечение включает назначение метилпреднизолона 300 мг/м²/сут внутривенно в течение 6 дней до суммарной дозы 1800 мг/м²/сут. Преднизолон *per os* следует временно отменить на период его в/в применения, последующая схема определяется после обсуждения с консультантом. Преднизолон 3 мг/кг/сут в течение 3 дней может использоваться как начальная терапия у реципиентов через 6 мес после трансплантации.

Стероидрезистентное отторжение

Лечение будет зависеть от состояния ребёнка и может в себя включать тимоглобулин/ АТГ / ОКТЗ.

Гуморальное отторжение

Лечение будет зависеть от состояния ребёнка. На сегодняшний день применяется **плазмаферез** и/или **иммуноглобулин** 0,5 г/кг/день в течение 4 дней, или **ритуксимаб**.

В СЛУЧАЕ НЕОЖИДАННОГО ПОВЫШЕНИЯ КРЕАТИНИНА КРОВИ

Проведение ряда анализов и исследований **по cito!** – бактериоскопия мочи, общий анализ мочи, кровь на вирусологию (ЦМВ и ВЭБ, если ранее негативны), УЗИ почек с доплерографией. Проведение нефробиопсии при подозрении на острое отторжение.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

1. Расчет площади поверхности тела ребенка

$$S \text{ (м}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Рост (см)} \times \text{масса тела (кг)}}{3600}} \text{ (формула Мостеллера)}$$

Формула D. Dubois:

$$S \text{ (м}^2\text{)} = 0,007184 \times \text{масса тела}^{0,425} \text{ (кг)} \times \text{рост}^{0,725} \text{ (см)}$$

Интернет-калькулятор:

<http://www.klinrek.ru/calcs/bsac.htm>

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Способ применения и дозировка валганцикловира (вальцита) у детей

Для профилактики цитомегаловирусной инфекции для детей от 4 мес до 16 лет, перенесших трансплантацию почек, рекомендуют прием вальцита один раз в день. Расчёт детской дозы основан на данных площади поверхности тела (S , м^2), скорость клубочковой фильтрации (СКФ), вычисленного по видоизмененной формуле Шварца:

$$\text{Детская доза (мг)} = 7 \times S \times \text{СКФ}.$$

Если вычисленная по формуле Шварца СКФ превышает 150 мл/мин/1,73 м^2 , в формуле для расчёта дозы у детей должно быть использовано максимальное значение 150 мл/мин/1,73 м^2 .

Расчет S (м^2) – представлен в приложении 1.

Расчёт СКФ по формуле Шварца:

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73м}^2\text{)} = \frac{K \times \text{рост (см)}}{\text{креатинин крови (мг/дл)}}$$

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73м}^2\text{)} = \frac{K \times \text{рост (см)} \times 88,4}{\text{креатинин сыворотки (мкмоль/л)}}$$

(1 мг/дл креатинина = 88,4 мкмоль/л креатинина).

где значение K :

$K = 0,45$ для пациентов в возрасте 4 мес – 2 года;

$K = 0,55$ для мальчиков 2–13 лет и девочек 2–16 лет;

$K = 0,7$ для мальчиков 13–16 лет.

С учётом того, что минимальная делимая доза лекарственного средства составляет 25 мг (0,5 мл), рассчитанная по формуле доза лекарственного средства округляется в сторону увеличения до ближайшего значения, кратного 25 мг. Если рассчитанная доза превышает 900 мг, то максимальная доза при назначении составляет 900 мг.

Вальцит в форме раствора для приема внутрь более предпочтителен, поскольку представляется возможность применения дозы, вычисленной по приведенной выше формуле. Однако и для таблетированной формы вальцита данная формула может быть использована, если вычисленные дозы находятся в пределах 10% от дозы, содержащейся в таблетке 450 мг. Например, если вычисленная доза вальцита находится в пределах 405–495 мг, то может быть принята таблетка 450 мг.

Для маленьких детей, в некоторых случаях, может применяться вальцит через день.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. LIVE RELATED KIDNEY TRANSPLANT PROTOCOL from THE BIRMINGHAM CHILDREN'S HOSPITAL RENAL UNIT, April 2010 / Ed. Dr. D. Milford (not published, with permission of Dr. D. Milford)
2. Pape LOG, Ehrich JHH, Sasse MA. A single center clinical experience in intensive care management of 104 pediatric renal transplantation between 1998 and 2002. *Pediatric Transplantation* 2004; 8: 39-43
3. Rees L, Webb NJA, Brogan PA. *Pediatric nephrology*. Oxford university press, 2007; 503-553
4. Fine RN, Webber SA, Olthoff KM et al. *Pediatric Solid Organ Transplantation*. Blackwell Publishing Ltd, Oxford, 2007: 139-190.
5. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; 9 [Suppl 3]; 1-157
6. Trompeter R, Filler G, Webb NJA et al. Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporin microemulsion in renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 141–149
7. Grenda R, Watson A, Trompeter R et al. A Randomized Trial to Assess the Impact of Early Steroid Withdrawal on Growth in Pediatric Renal Transplantation: The TWIST Study. *American Journal of Transplantation* 2010; 10: 828–836
8. BNF for children. BMJ group, RPS group, RCPCH publications Ltd, 2008: 1-930

Поступила в редакцию 17.04.2013 г.

Принята в печать 05.06.2013 г.

© А.А. Степанова, 2013
УДК [616.72-002:616.61]-053.32

А.А. Степанова¹

ПАТОЛОГИЯ ПОЧЕК ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ У ДЕТЕЙ

A.A. Stepanova

KIDNEY PATHOLOGY IN JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS IN CHILDREN

¹Кафедра факультетской педиатрии ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России

РЕФЕРАТ

В обзоре литературы обобщены особенности амилоидной нефропатии при ревматоидном артрите у детей и взрослых пациентов, обсуждено диагностическое значение белка-предшественника амилоида SAA в крови.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, поражение почек, АА-амилоидоз, сывороточный белок-предшественник амилоида SAA, дети.

ABSTRACT

Literature review summarize features of amyloid nephropathy in children and adult patients with rheumatoid arthritis, discuss the diagnostic value of the serum amyloid precursor protein (SAA) levels in blood.

Key words: juvenile rheumatoid arthritis, kidney injury, AA amyloidosis, serum amyloid precursor protein SAA, children.

Современные представления о ювенильном ревматоидном артрите

В последние годы редко предметом специального обсуждения являлись особенности амилоидной нефропатии при ревматоидном артрите (РА) в детском возрасте, большинство работ посвящено изучению нефропатии у взрослых пациентов [1–3].

Целью обзора литературы является обобщение имеющихся сведений о частоте и особенностях поражения почек при ювенильном ревматоидном артрите.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) представляет собой системное хроническое заболевание соединительной ткани с преимущественно аутоиммунным патогенезом, развивающееся у детей до 16 лет, характерным проявлением которого является артрит. Патологический процесс приводит к деструкции поражённых суставов и сочетается у ряда больных с выраженными внесуставными проявлениями [4–6].

В Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10) ювенильный ревматоидный артрит включен в рубрику M08:

- M08.0 – Юношеский (ювенильный) ревматоидный артрит (РФ+ и РФ-),

- M08.2 – Юношеский (ювенильный) артрит с системным началом,

- M08.3 – Юношеский (ювенильный) полиартрит (серонегативный),

- M08.4 – Пауциартикулярный юношеский (ювенильный) артрит,

- M08.8 – другие ювенильные артриты,

- M08.9 – Юношеский артрит неустановленный.

В настоящее время в практике ревматологических школ разных стран существуют три термина и соответствующие им классификации, которые можно рассматривать как эквиваленты друг друга (табл. 1): ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) (термин, предложенный Американской коллегией ревматологов, American College of Rheumatology, ACR), ювенильный хронический артрит (ЮХА) (Европейская лига против ревматизма, European League Against Rheumatism, EULAR), ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) (Международная лига ревматологических ассоциаций, International League of Associations for Rheumatology, ILAR) [4, 6–8].

Значимым сходством трёх классификаций является выделение основных клинических вариантов артрита, значительно отличающихся по течению и исходам: системная форма, полиартикулярный вариант (поражение более 4 суставов), олигоарти-

Степанова А.А. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ГБОУ ВПО СПбГПМУ, E-mail: savenkova.n.spb@mail.ru, ariwka@list.ru. Тел. (812) 416-52-86

Таблица 1

Классификации ювенильных хронических артритов
(Насонов Е.Л., 2011)

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) (Американская коллегия ревматологов, ACR)	Ювенильный хронический артрит (ЮХА) (Европейская лига против ревматизма, EULAR)	Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) (Международная лига ревматологических ассоциаций, ILAR)
Системный	ЮХА системный	Системный
Полиартикулярный	ЮХА полиартикулярный	Полиартикулярный: РФ* отрицательный РФ* положительный
Олиго(пауци)арттикулярный	ЮХА олиго(пауци)арттикулярный	Олигоарттикулярный: персистирующий распространяющийся
	Ювенильный ревматоидный артрит (РФ* положительный)	Псориатический артрит
	Ювенильный псориатический артрит	Артрит, сочетающийся с энтезитом
	Ювенильный анкилозирующий спондилит	Неклассифицированные артриты

РФ* – ревматоидный фактор.

кулярный вариант (поражение 1–4 суставов) [7–9]. Согласно классификации, принятой в 1997 г. в городе Дурбан (Durban), выделяют два субварианта олигоартрита: персистирующий олигоартрит – артрит с поражением 1–4 суставов за весь период болезни, распространяющийся олигоартрит – поражение 5 и более суставов после 6 мес болезни [5].

В отечественной педиатрической ревматологии применяется термин ювенильный ревматоидный артрит, для постановки диагноза используются Восточно-Европейские диагностические критерии ЮРА, которые включают в себя 16 клинико-рентгенологических и лабораторных признаков [4, 7, 8, 10]. К основным клиническим признакам относятся: артрит продолжительностью более 3 мес, артрит второго сустава, возникающий через 3 мес и более после поражения первого, симметричность поражения мелких суставов, выпот в полости сустава, контрактура сустава, тендосиновит или бурсит, мышечная атрофия, утренняя скованность, ревматоидное поражение глаз, ревматоидные узелки [4, 7, 8, 10].

Характеризуя активность ЮРА, выделяют четыре ее степени: 0, I (минимальная), II (средняя) и III (максимальная). Для их определения используется совокупность показателей воспалительного процесса, каждый из которых оценивается в баллах. Степень активности процесса определяется суммой баллов: I степень – 8 баллов; II – 9–16 баллов; III – 17–24 балла [5, 8, 9].

«Активный» артрит («активная болезнь») определяется как наличие одного или нескольких суставов с признаками воспаления в виде отека/выпота, болезненности и ограничения функции на фоне лечения. «Неактивный» артрит («неак-

тивная болезнь») – это отсутствие всех клинико-лабораторных признаков суставного воспаления и увеита, совпадающее с нулевой активностью визуально-аналоговой шкалы. Для оценки ремиссии используются критерии Американской коллегии ревматологов, включающие ряд клинико-лабораторных показателей. Ремиссия диагностируется при наличии минимум 5 критериев в течение 2 мес на фоне проводимого лечения [5, 11].

Одним наиболее характерных лабораторных показателей при РА является увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), наблюдающееся у 90% больных и в тяжелых случаях достигающее 60–80 мм/ч. Также установлено, что хорошим показателем активности заболевания, отражающим ее динамику, является фибриноген крови, увеличение которого иногда до 0,01 г/л (вместо 0,005 г/л в норме) может наблюдаться в острых и тяжелых случаях болезни [12]. Исследование N.G. Arvidsson и соавт. (1998) выявило выраженную корреляцию между СОЭ и уровнем фибриногена крови ($p=0,000004$) у пациентов с РА, на основании полученных данных авторы рекомендуют проводить определение концентрации фибриногена вместо исследования СОЭ при оценке динамики активности РА, что позволит сделать эту оценку более специфичной, так как на показатель СОЭ могут оказать влияние факторы, не связанные с воспалительным процессом при РА [13].

В наблюдениях зафиксировано, что изменения белковых фракций пропорциональны тяжести ревматоидного процесса и хорошо отражают его динамику. Высокая и стойкая гипергаммаглобулинемия чрезвычайно характерна для хронического прогрессирующего течения РА и говорит о его активности [4, 12].

С-реактивный белок (СРБ), являющийся показателем «острой» фазы ревматоидного процесса, в норме отсутствует в крови и быстро появляется при наличии любого острого воспалительного или деструктивного процесса, таким образом, не являясь специфическим только для РА. Однако показано, что при обострениях ревматоидного артрита СРБ определяется в крови у 77% больных, и его количественные колебания отражают динамику ревматоидного процесса, но при затихании ревматоидного процесса СРБ быстро исчезает из крови [12].

Лечение ЮРА направлено на подавление иммунопатологической активности процесса, замедление процессов деструкции суставного хряща, предупреждение развития осложнений заболевания, а также сохранение функциональной способности больного, улучшение качества его жизни [7, 14, 15, 16]. Медикаментозная терапия ЮРА включает в себя симптоматическую [нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и глюкокортикоиды] и патогенетическую терапию (иммуносупрессивные препараты, часто называемые в литературе «базисными противовоспалительными препаратами») [4, 8, 15, 16]. Согласно классификации, принятой на 5-м заседании Международной лиги по борьбе с ревматизмом ВОЗ (1993 г.), противоревматические препараты подразделяются на модифицирующие симптомы заболевания (НПВС, глюкокортикоиды) и модифицирующие течение заболевания, к которым относятся нецитостатические препараты (сульфосалазин, D-пеницилламин, соли золота), цитостатические препараты (метотрексат, циклофосфамид, хлорамбуцил и др.) и генно-инженерные биологические препараты (инфликсимаб, ритуксимаб, адалимумаб и др.) [5, 14, 15].

В настоящее время перспективным методом терапии ЮРА является применение генно-инженерных биологических препаратов (антитела к фактору некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерлейкину-1 (IL-1), интерлейкину-6 (IL-6)), демонстрирующих значительный положительный результат в случаях, когда применение других вариантов медикаментозной терапии ЮРА недостаточно эффективно [5, 14, 15, 17, 18]. Однако N.K. Kwang (2010) обращает внимание на то, что на сегодняшний день отсутствуют надёжные долгосрочные данные о безопасности применения генно-инженерных биологических препаратов в педиатрической ревматологии, имеющих доказательства недостаточно, чтобы делать окончательные выводы о соотношении рисков и преимуществ использования генно-инженерных биологических препаратов в лечении ЮРА у детей [16]. Наблюдение,

описанное S. Ito и соавт. (2010), демонстрирует выраженный положительный эффект ингибитора ФНО-альфа этанерцепта, назначенного для лечения ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) через 6 мес после дебюта пациенту 12 лет с сопутствующим нефротическим синдромом (НС), диагностированным в возрасте 3 лет, гормонозависимым, часто рецидивирующим. На фоне терапии этанерцептом не наблюдалось рецидивов ни ЮИА, ни НС в течение 3 лет. Авторы объясняют подобный эффект препарата на патологический процесс в почках тем, что в патогенезе НС определённую роль играет повышение концентрации ФНО-альфа [17].

Патология почек при ювенильном ревматоидном артрите

Поражение суставного аппарата при ЮРА нередко сочетается с экстраартикулярными проявлениями. Частота такого характера течения ЮРА достигает 90% [19, 20]. Одним из наиболее значимых внесуставных проявлений ЮРА является поражение почек [3, 19].

Частота патологии почек при РА составляет от 13 до 73% [3, 19, 21–23].

Многие исследователи отмечают, что морфологические признаки поражения почки при РА встречаются значительно чаще (60–70% больных с РА), чем клинически диагностируемые симптомы ревматоидной нефропатии (10–30%) [1, 3, 19, 24].

Поражение почек при ревматоидном артрите у детей и взрослых может протекать: по типу гломерулонефрита как проявление васкулита [10, 12, 25], по типу амилоидной нефропатии [10, 26–29], в виде мембранозной нефропатии как осложнение терапии НПВС (ибупрофеном, набуметоном, напроксеном, диклофенаком) [3, 10, 21, 22, 26].

Проведённый M. Voers и соавт. (1987) анализ результатов аутопсий 132 пациентов с РА показал, что в 90% случаев у больных диагностирован нефросклероз, в 41% – неспецифические изменения тубулоинтерстициальной ткани почки; в 43% препаратов выявлено поражение гломерулярного аппарата почки в виде экстракапиллярного гломерулонефрита, мембранозного либо мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита, фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС), в 11% диагностирован амилоидоз почек, в 6% – ренальный васкулит, в 3,8% – специфические тубулоинтерстициальные изменения (тубулоинтерстициальный нефрит, тубулярный некроз) [19].

H.J. Helin и соавт. (1995) проанализировали результаты биопсии почек у 110 пациентов с РА с клиническими проявлениями нефропатии. Наибо-

лее частым морфологическим вариантом патологии почек явился мезангиальный гломерулонефрит, обнаруженный в 40 образцах; амилоидоз выявлен в биоптатах 33 пациентов, у большинства из которых клинически диагностирован нефротический синдром; мембранозный гломерулонефрит выявлен в 19 биоптатах, очаговый пролиферативный гломерулонефрит – в 4, минимальные изменения – в 3, интерстициальный нефрит – в 1. Авторы прослеживают четкую связь мембранозного гломерулонефрита с терапией D-пеницилламином или препаратами золота, тогда как развитие мезангиального гломерулонефрита ассоциируют с течением основного заболевания [21].

М.З. Каневская и соавт. (2003) с целью изучения вариантов поражения почек у больных с РА обследовали 580 длительно наблюдавшихся взрослых пациентов с РА. По клинико-лабораторным, инструментальным и морфологическим данным поражение почек выявлено у 268 (46,2%) наблюдаемых больных. У 35 пациентов диагностированы различные варианты гломерулонефрита (ГН): у 27 – мезангиопролиферативный, у 5 – мембранозный, у 3 – мезангиокапиллярный; 12 из них длительно принимали препараты золота или D-пеницилламина, поэтому диагностировать истинный ревматоидный ГН возможно у 23 больных. Помимо ГН, у 28 пациентов выявлен амилоидоз почек, у 19 – минимальные морфологические изменения, у 4 – интерстициальный или тубулоинтерстициальный нефрит, у 4 – пиелонефрит и у 3 – артериолосклеротический нефросклероз. Из 41 больного с диагностированным пиелонефритом у 16 выявлен амилоидоз, у 10 – ГН, у 6 – минимальные морфологические изменения, у 3 – тубулоинтерстициальный нефрит, только у 4 пациентов – пиелонефрит. Авторы также обращают внимание на то, что у большинства больных выраженность морфологических проявлений патологии почек превышает клиническую [1].

Ревматоидный гломерулонефрит развивается при высокой активности процесса и характеризуется изолированным мочевым синдромом, исчезающим после купирования обострения РА, или хроническим гломерулонефритом со стойкой протеинурией, микрогематурией, повышением артериального давления, отеками, нарушением функции почек [3,12,25].

Имеются данные о редком случае развития фибриллярного гломерулонефрита (мезангиальная пролиферация с фибриллярными депозитами со средним диаметром 20 нм по данным биопсии) с гипокомплементемией, не чувствительного к иммуносупрессивной терапии [30].

Y. Koseki и соавт. (2001) демонстрируют результаты наблюдения 235 пациентов с длительностью РА менее 1 года. За время наблюдения (в среднем 42 мес) у 17 пациентов выявлена персистирующая протеинурия, у 43 – персистирующая гематурия, у 14 – повышение уровня креатинина в крови. Установлено, что у 14 из 17 больных с протеинурией и у 8 из 14 пациентов с повышенным уровнем креатинина данные симптомы обусловлены приемом лекарственных препаратов и при их отмене симптомы исчезали. Зависимости появления изолированной гематурии от приема препаратов у обследованных больных не выявлено; установлено, что у большинства пациентов возникновение гематурии связано с повышением активности РА [31]. Противоположные результаты представлены в исследовании D. Daousis и соавт. (2010), диагностировавших нарушение функции почек в соответствии с показателями скорости клубочковой фильтрации у 80,5% из 400 обследованных взрослых пациентов с РА. В результате анализа полученных данных авторы установили достоверную ассоциацию между снижением функции почек и наличием дислипидемии, повышенным уровнем мочевой кислоты в крови и наличием внесуставных проявлений основного заболевания у обследованных пациентов, в то время как достоверной связи между нарушением функции почек и активностью, длительностью РА, использованием в настоящее время либо в анамнезе нефротоксичных препаратов у пациентов не установлено [32].

Выраженные клинические проявления поражения почек на фоне течения ЮРА в детском возрасте встречаются реже, чем у взрослых пациентов с РА, однако проблема патологии почек при ЮРА у детей существует, что находит отражение в ряде работ.

A. Gedalia и соавт. (2001) демонстрируют 2 варианта поражения почек у детей с ЮРА, развившегося через 1 год после дебюта основного заболевания. В первом случае у пациентки 14 лет с протеинурией, гематурией, без нарушения функции почек, по данным биопсии почки, диагностирован фокально-сегментарный гломерулосклероз, в динамике наблюдалось быстрое прогрессирование процесса в терминальную почечную недостаточность, несмотря на агрессивную иммуносупрессивную терапию. Второй случай демонстрирует развитие мезангиального гломерулонефрита, клинически проявившегося микрогематурией, на фоне ЮРА с системным дебютом; терапия низкими дозами метотрексата оказалась достаточной для достижения ремиссии [33].

S. Varma (2010) описан случай развития фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС), диа-

гностированного, по данным биопсии почки, у пациентки 17 лет с ЮРА с давностью течения 4 года. Начата терапия высокими дозами преднизолона (60 мг/сут), метотрексатом, продолжена ранее назначенная терапия гидроксихлорохином. После 4-месячного курса иммуносупрессивной терапии отмечена значительная положительная динамика в виде нормализации клинико-биохимических показателей. Автор обращает внимание на то, что в данном случае нельзя исключить возможность развития ФСГС в результате приёма НПВС, так как до поступления в стационар пациентка получала ацетаминофен и индометацин. ЮРА рассматривается как возможный причинный фактор развития ФСГС, так как оба заболевания имеют сходство иммунопатогенетических механизмов, но отмечено, что данное предположение требует более глубокого рассмотрения [34].

М. Reed и соавт. (1993) отмечают наличие у детей с ЮРА гиперкальциурии и остеопении. При уменьшении активности воспалительного процесса наблюдалось снижение уровня гиперкальциурии и уменьшение степени остеопении [35].

Г.М. Батын и соавт. (1997) в своём исследовании обращают внимание на наличие нарушений иммунного статуса у пациентов с ЮРА с поражением почек. В ходе исследования у 21 из 119 обследованных больных с ЮРА выявлено ревматоидное поражение почек: у 2 детей – амилоидоз почек, у 11 – интерстициальный нефрит, у 8 – гломерулонефрит. У всех пациентов этой группы отмечено тяжёлое течение и высокая активность основного заболевания. При определении иммунного статуса у пациентов с ЮРА с поражением почек выявлено снижение уровня Т-лимфоцитов, Т-супрессоров, повышение уровня иммуноглобулинов G, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [36].

Протеинурию или НС при ЮРА у детей объясняют развитием мембранозной нефропатии при использовании в терапии НПВС, проявлениями ревматоидного васкулита, развитием ревматоидного амилоидоза почек [26,37]. В.А. Насонова и соавт. (1989) указывают, что мембранозный и мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит обнаруживается преимущественно у больных молодого возраста с небольшой давностью ревматоидного артрита (иногда уже в течение первого года болезни), с высокой активностью и быстрым прогрессированием заболевания. Описанный в наблюдениях авторов очаговый нефрит характеризуется мочевым синдромом, главным образом в виде микрогематурии и незначительной протеинурии без гипертензии и отеков. Он возникает в период

обострения артрита и затихает в период ремиссии. В редких случаях может наблюдаться диффузный гломерулонефрит с исходом в нефросклероз с развитием почечной недостаточности [12].

Лекарственная нефропатия при ювенильном ревматоидном артрите

Актуальной темой в настоящее время остаётся проблема патологии почек, связанной с воздействием препаратов, применяемых в терапии РА. Лекарственная нефропатия, развивающаяся у больных с РА на фоне лечения НПВС, препаратами золота, D-пеницилламином, циклоспорином, может возникнуть в самом начале терапии или чаще через несколько недель [3,21,22].

По мнению J. Whitworth и соавт. (2000) поражение почек при ревматоидном артрите чаще всего связано с неблагоприятным воздействием НПВС или развитием «анальгетической нефропатии» [38]. Некоторые авторы также отмечают, что использование препаратов солей золота (особенно при парентеральном введении) и пеницилламина у ряда пациентов вызывает развитие мембранозной нефропатии, которая обычно регрессирует после отмены соответствующего препарата [37,38].

R. Sharma и соавт. (2012) описали случай развития синдрома Гудпасчера как результат индукции анти-миелопероксидазных антинейтрофильных цитоплазматических антител у пациента с РА на фоне терапии пеницилламином в течение 7 лет, что является редким осложнением при данном методе лечения РА. В результате проведённой пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфамидом произошло восстановление функции почек и лёгких [39].

М.В. Stokes и соавт. (2005) наблюдали 5 случаев развития гломерулонефрита у пациентов с РА на фоне терапии ингибиторами ФНО-альфа. У 2 больных, по данным биопсии, диагностирован пролиферативный люпус-нефрит, у 2 – некротизирующий гломерулонефрит с полулуниями, у 1 – мембранозный гломерулонефрит, ассоциированный с иммунокомплексным ренальным васкулитом. Патогенетическая роль ингибиторов ФНО-альфа в развитии патологии почек у этих пациентов подтверждается улучшением клинических и лабораторных показателей после отмены препарата и начала иммуносупрессивной терапии [40].

В диагностике характера поражения почек при РА наибольшую значимость имеет морфологическое исследование биоптатов почки, слизистой оболочки прямой кишки [10, 41].

К. Karstila и соавт. (2007) оценили динамику течения и исход ревматоидной нефропатии, диа-

гностированной 13 лет назад у 103 пациентов с РА, а также проанализировали катамнез 102 больных с РА без поражения почек, составивших контрольную группу в первоначальном исследовании. Установлено, что у пациентов с ревматоидной нефропатией, первоначальным клиническим проявлением которой явилась протеинурия (изолированная или в сочетании с гематурией или нарушением функции почек), более высока вероятность развития и прогрессирования хронической почечной недостаточности, чем у больных с изолированной гематурией или изолированным нарушением функции почек. Необходимость заместительной почечной терапии возникла у 10 из 103 пациентов (9,7%) с ревматоидной нефропатией, у 9 из них первоначально выявлена протеинурия. У 6 из 103 пациентов (5,8%) поражение почек явилось причиной смерти, в контрольной группе ни одного подобного случая не выявлено. У 28% пациентов контрольной группы к настоящему времени выявлена патология почек, 2% больных из контрольной группы назначена диализная терапия [23].

Ревматоидный амилоидоз почек

Большинство авторов, изучающих проблему патологии почек при РА у детей и взрослых, выделяют вторичный АА-амилоидоз как тяжёлый вариант поражения почек, так как именно данный процесс чаще других приводит к развитию почечной недостаточности [2, 10, 14, 30, 42]. В последнее десятилетие, благодаря появлению новых методов терапии хронических воспалительных заболеваний, частота встречаемости АА-амилоидоза несколько уменьшилась [43, 44].

А. Al-Ghamdi и соавт. (2009), анализируя особенности внесуставных проявлений РА у 98 пациентов, установили, что амилоидоз почек развился у 6% больных [20].

Р. Koivuniemi и соавт. (2008), анализируя данные аутопсии 369 взрослых пациентов с РА и контрольной группы из 370 пациентов без РА, установили, что амилоидоз явился причиной смерти у 9,5% пациентов с РА и не был причиной смерти ни у одного из пациентов без РА. Авторы отмечают, что больные с РА и амилоидозом умирали в более молодом возрасте, чем пациенты с РА без амилоидоза [45].

Амилоидоз характеризуется системным или локальным отложением в тканях нерастворимого фибриллярного гликопротеида – амилоида, что приводит к сдавлению окружающих тканей и развитию их атрофии [43,46].

Современная классификация амилоидоза основана на природе специфического фибриллярного

белка и характере соответствующего плазменного белка-предшественника, который формирует фибриллярные депозиты в тканях. В зависимости от сывороточного предшественника принято выделять различные типы амилоидоза [43, 46, 47]. Вторичный амилоидоз при хронических воспалительных заболеваниях характеризуется основным белком АА, сывороточным белком-предшественником SAA.

С клинических позиций целесообразно разделение амилоидоза на системные (генерализованные) и локальные формы. Среди системных форм амилоидоза выделяют АА-, AL-, ATTR- и Ab2M- (диализный) амилоидоз [43].

Амилоидоз при РА относится в подавляющем большинстве случаев к вторичному АА-типу [14 48].

Отмечено, что вторичный амилоидоз при РА развивается медленнее, чем естественное течение при первичном амилоидозе [38].

В настоящее время в соответствии с данными многочисленных международных исследований ЮРА считается одной из основных причин развития вторичного АА-амилоидоза почек [5, 10, 14, 43, 49–51].

S. Tuglular и соавт. (2002), анализируя этиологию и клинические проявления 287 случаев вторичного амилоидоза в Турции, выявили, что в 4% случаев развитие амилоидоза произошло на фоне течения РА, отёки и протеинурия в 88% всех случаев амилоидоза являлись клиническими проявлениями заболевания, что указывает на преобладание поражения почек при вторичном амилоидозе [49].

G. Chevreil и соавт. (2001) оценили данные 6930 биопсий почки, проведённых с 1977 по 1999 г. у взрослых пациентов во Франции, и установили, что в 53 (0,76%) из рассмотренных биоптатов диагностирован АА-амилоидоз почки. При анализе данных катамнеза обследованных пациентов выявлено, что в 15 из 53 случаев (28,3%) АА-амилоидоз развился на фоне течения РА [52]. Подобное исследование провели Z. Potysova и соавт. (2009), проанализировав результаты 2128 биопсий почки, проводимых пациентам нефрологической клиники в Чехии с 1995 по 2006 г. АА-амилоидоз почек диагностирован в 46 из рассмотренных биоптатов (2,2%); у 18 из 46 пациентов с АА-амилоидозом (39%) основным заболеванием явился РА, у 2 больных (4%) – ЮХА [51].

Исследование K. Immonen и соавт. (2010) показывает, что частота развития терминальной почечной недостаточности при вторичном амилоидозе на фоне хронического артрита уменьшается: до 2003

года в среднем 100 пациентов каждые 4 года начинали получать заместительную почечную терапию, с 2003 по 2006 год выявлено только 50 пациентов, нуждающихся в назначении заместительной терапии. Очевидной причиной такой положительной динамики авторы считают назначение эффективной противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии, ведущей к успешному подавлению активного иммунновоспалительного процесса [44].

В патогенезе АА-амилоидоза ведущее значение придают амилоидогенным свойствам сывороточного белка-предшественника амилоида. Белок фибрилл амилоида при АА-амилоидозе образуется макрофагами из сывороточного белка-предшественника-SAA в результате его неполного расщепления. SAA – синтезируемый в гепатоцитах печени белок острой фазы, относящийся к альфа-глобулинам, в норме присутствующий в крови [47, 53, 54].

По данным клинических исследований, нормальная концентрация SAA в сыворотке крови не превышает 10–15 мг/л [55,56]. Установлено, что у детей и подростков разных возрастных групп нет различия концентраций SAA в крови [56]. В процессе острофазного ответа под действием провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, IL-1, IL-6) усиливается биосинтез SAA в печени и его концентрация в сыворотке крови может повыситься в 100–1000 раз [57].

На рисунке представлены основные патогенетические механизмы амилоидогенеза при АА-амилоидозе.

В экспериментальных исследованиях показано, что SAA, как белок острой фазы воспаления и маркер активности воспалительного процесса, можно сравнивать с СРБ [13, 58, 59]. По результатам наблюдений установлено, что SAA характеризуется более выраженной чувствительностью реакции в случае наличия минимального воспалительного процесса, на фоне которого отсутствует повышение активности других маркеров воспаления, применяемых для оценки динамики процесса в стандартной клинической практике (таких как лейкоцитарная формула, СОЭ, СРБ и др.), и диагностируется 0 степень активности заболевания [54, 58]. G. Cunnae и соавт. (2000) в своём исследовании установили, что уровень SAA у взрослых пациентов с РА имеет наиболее сильную корреляцию с клиническими показателями активности заболевания в сравнении с СРБ и СОЭ [58]. B. Targońska-Stępniaк и соавт. (2010) в ходе исследования влияния длительной терапии ингибитором синтеза метаболитов лефлуномидом на концентрацию SAA в крови у взрослых

пациентов с РА выявили, что после значительного снижения уровня SAA в первые 6 мес терапии вновь произошло повышение концентрации SAA в крови пациентов, в то время как другие показатели активности РА (СРБ, СОЭ, уровень гемоглобина, альбумина в крови), понизившись в первые месяцы терапии, оставались на стабильно низком уровне до конца наблюдения. Авторы подчёркивают, что исследование только «рутинных параметров» активности заболевания недостаточно для адекватной оценки интенсивности хронического воспалительного процесса [60].

В условиях хронического воспалительного процесса (РА и другие системные воспалительные заболевания) происходит усиленный синтез SAA и его концентрация в крови длительное время поддерживается на высоком уровне, при этом инициируется процесс образования фибрилл АА-амилоида в тканях, что может привести к развитию вторичного АА-амилоидоза, наиболее частым и существенным проявлением которого является поражение почек [57,61,62].

Т. Yamada и соавт. (2010) предполагают, что важным фактором в процессе амилоидогенеза является низкая прочность связи определённых молекулярных изоформ белка SAA (SAA1.3) с липопротеидом высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови, что приводит к неправильной



Основные патогенетические звенья АА-амилоидогенеза Obici L., Raimondi S., Lavatelli F. et al., 2009 [57].

«упаковке» структуры SAA и формированию фибрилл амилоида [63]. В.В. Рамеев и соавт. (2009) также обращают внимание на то, что, помимо хронического воспалительного процесса, в механизме амилоидогенеза важную роль играет циркуляция в крови генетически изменённых амилоидогенных форм белка-предшественника SAA (преимущественно SAA1-изотипа) [54]. N. Mady и соавт. (2007) утверждают, что вероятность развития АА-амилоидоза зависит также от выраженности нарушений фагоцитарной функции макрофагов, в вакуолях которых после фагоцитоза белка SAA начинается сборка фибрилл АА-амилоида. После гибели макрофага зачатки амилоидной фибриллы попадают в интерстиций, становясь субстанцией для дальнейшего наращивания амилоида в ткани [64].

В исследованиях, подтверждающих роль SAA как одного из чувствительных маркеров активности системного воспалительного процесса, особо подчеркнута выраженная вариабельность показателей концентрации SAA в крови пациентов с РА [55,58,59,62,65]. G. Cunnane и соавт. (2000) показали, что уровень SAA у взрослых пациентов с РА значительно превышает показатели SAA при других типах артрита [58]. В ближайшее десятилетие проведены несколько лабораторных исследований с целью выявления роли острофазного белка SAA в регуляции межклеточных взаимодействий, ангиогенеза при развитии РА [65–67]. M. Connolly и соавт. (2011) подтвердили наличие цитокиноподобных свойств у белка SAA и выявили механизм его влияния на ультраструктурные клеточные перестройки в фибробластах синовиальной ткани и клетках эндотелия микроциркуляторного русла при РА [65].

Среди органов-мишеней при вторичном АА-амилоидозе наиболее часто наблюдается поражение почек, являющееся в большинстве случаев основным клиническим проявлением заболевания [43]. В клинической картине ревматоидного амилоидоза почек выделяют несколько стадий: латентная, протеинурическая, стойкий нефротический синдром (нефротическая) с прогрессированием в хроническую почечную недостаточность (азотемическая или уремическая) [14, 47, 51].

По полученным нами результатам, повышение концентрации SAA в сыворотке крови у 60 пациентов с ЮРА выявлено в 93,3%. При проведении обследования у 29 из 60 детей (48,3%) диагностирована протеинурия, из них у 28 пациентов суточная протеинурия не достигала степени нефротического синдрома. У 1 больной с диагностированным ранее

по данным биопсии, ревматоидным амилоидозом почек с нефротическим синдромом при длительном течении системной формы ЮРА максимальная концентрация SAA в крови составляла 828 мг/л. Установлена статистически достоверная связь уровня SAA в крови и протеинурии у пациентов с ЮРА: концентрация SAA в крови больных с ЮРА, имеющих протеинурию ($378,8 \pm 36,7$ мг/л), достоверно выше, чем ($205,7 \pm 44,3$ мг/л) у пациентов с ЮРА, не имеющих протеинурии. Пациентам с ЮРА, имеющим протеинурию и повышенную концентрацию SAA в крови, целесообразно проведение биопсии почки с целью ранней морфологической диагностики вторичного АА-амилоидоза почек или мембранозной нефропатии, ассоциированной с терапией нестероидными противовоспалительными препаратами [68].

В клинических проявлениях ревматоидного амилоидоза почек наиболее ранней является латентная стадия, характеризующаяся транзиторной протеинурией, которая может быть не выявлена при однократном нефрологическом обследовании пациента с артритом [52,69]. Это согласуется с данными R. Koivuniemi и соавт. (2008), которые в результате исследования 369 образцов материала аутопсии взрослых пациентов с РА установили, что только в 56% у пациентов с диагностированным, по данным аутопсии, ревматоидным амилоидозом почек ранее выявлялась протеинурия, а амилоидоз диагностирован до аутопсии лишь в 37% случаев [45]. По клиническим наблюдениям отмечают, что признаком начала латентной стадии АА-амилоидоза могут быть при стабильном течении ЮРА нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ, гиперпротеинемия, диспротеинемия с увеличением концентрации α^2 -, β - и γ -глобулинов [46].

Отмечено, что протеинурия без изменения мочевого осадка, но сопровождающаяся диспротеинемией, гиперхолестеринемией и резким увеличением СОЭ, не соответствующим степени активности ревматоидного артрита, свидетельствует о возможном наличии вторичного АА-амилоидоза почек [14].

Клиническими особенностями амилоидной нефропатии являются последовательный переход стадии умеренной протеинурии в нефротический синдром и почечную недостаточность, а также сохраняющийся при развитии почечной недостаточности нефротический синдром [14,46].

T. Kuroda и соавт. (2012), анализируя данные биопсии почки у 64 пациентов с ревматоидным амилоидозом почек, отмечают, что амилоидное поражение ткани почки часто сочетается с наличием

мезангиопролиферативного гломерулонефрита и мембранозной нефропатии [70].

Диагностика АА-амилоидоза почек

Диагноз вторичного АА-амилоидоза, предполагаемый по клиническим признакам, подтверждается морфологически при изучении материала, полученного при биопсии тканей [43,54]. Наиболее достоверным методом является исследование биоптатов почки. Частота выявления амилоидоза в этом случае достигает 90–100% [46,47]. Как альтернативный метод используется проведение биопсии слизистой оболочки прямой кишки, но частота выявления АА-амилоидоза в этом случае составляет 50–80%, что связывают с более поздним вовлечением кишечника в патологический процесс [43,46]. М. Yilmaz и соавт. (2012) провели биопсию различных отделов желудочно-кишечного тракта в двух группах пациентов – 42 больных с предполагаемым по клиническим признакам амилоидозом почек, которым невозможно проведение биопсии почки (группа 1), и 36 пациентов с АА-амилоидозом, подтверждённым по результатам биопсии почки (группа 2). На основании полученных результатов, биопсия дуоденального отдела тонкой кишки рассматривается как чувствительный метод диагностики, имеющий высокую корреляцию с АА-амилоидозом почек, так как амилоидные депозиты в биоптатах дуоденального отдела выявлены у 100% пациентов 1-й группы и у 97% обследованных 2-й группы [41]. Сведения об информативности биопсии различных тканей с целью диагностики АА-амилоидоза отражены и в более ранней работе М.А. Gertz и соавт. (1991), установивших, что у 64 пациентов с морфологически подтверждённым вторичным АА-амилоидозом биопсия почки оказалась положительна в 100% случаев, биопсия слизистой оболочки желудка – в 94%, слизистой оболочки прямой кишки – в 82% [42].

Исследование Т. Kuroda и соавт. (2012) выявило отсутствие корреляции между объёмом депозитов АА-амилоида в ткани почки по результатам биопсии и уровнем протеинурии у 68 взрослых пациентов с ревматоидным АА-амилоидозом, однако, в данном исследовании выявлена значительная корреляция между распространённостью амилоидных депозитов в почке и показателями функции почек, особенно клиренсом эндогенного креатинина [70].

Н. Hamberg и соавт. (2010), описывая результаты аутопсии 4 пациентов с системным амилоидозом, у 2 из которых диагностирован ревматоидный АА-амилоидоз, выявили, что во всех случаях в почках наблюдались выраженные скопления амилоидных депозитов с преобладающей локализацией ами-

лоида в мозговом слое ткани почки, в то время как клубочки почек оказались преимущественно интактны. На основании собственного исследования и данных подобных работ, авторы указывают на необходимость обратить внимание на то, что локализация почечных депозитов при системном амилоидозе может ограничиваться глубокими слоями мозгового слоя почек, не попадающими в состав почечного биоптата, что не позволит своевременно морфологически диагностировать амилоидоз [71].

Большинством исследователей вторичный АА-амилоидоз рассматривается как вариант поражения почек при длительном течении ревматоидного артрита [14,47,53]. По другим публикациям, ревматоидный амилоидоз может развиваться как через несколько месяцев от начала основного заболевания, так и через 15–25 лет [28,72]. Существует мнение, что вероятность возникновения АА-амилоидоза увеличивается при давности основного заболевания более 5 лет [28, 46, 72].

И.А. Саркисова (2006) при обследовании 30 взрослых пациентов с диагностированным ревматоидным АА-амилоидозом установила, что в 77% случаев протеинурия, являющаяся первым клиническим признаком АА-амилоидоза, выявлена в первые 15 лет течения ревматоидного артрита. Частота вторичного АА-амилоидоза оказалась выше при более тяжёлом течении ревматоидного артрита [14]. Результаты катамнестического исследования М. Voers и соавт. (1987) демонстрируют, что у пациентов с выявленным, по данным аутопсии, амилоидозом почек наблюдалось более длительное течение ревматоидного артрита, чем у пациентов без амилоидоза, и наиболее частыми клиническими проявлениями ревматоидного амилоидоза почек являлись протеинурия и уремия [19].

Лечение АА-амилоидоза. Лечение вторичного АА-амилоидоза заключается в терапии предрасполагающего заболевания и воздействии на этапы АА-амилоидогенеза [47,73,74]. В практике ревматологических школ разных стран в настоящее время как перспективный метод профилактики и лечения АА-амилоидоза при ЮРА рассматривается применение селективных ингибиторов ФНО-альфа (инфликсимаб, голимумаб, этанерцепт) в виде монотерапии или в сочетании с метотрексатом [43,62,73,74]. Исследование М. Perry и соавт. (2008) демонстрирует значительное снижение концентрации SAA в крови на фоне терапии этанерцептом у 7 из 9 взрослых пациентов с вторичным ревматоидным амилоидозом [74]. Сходные результаты показало исследование Т. Kuroda и соавт. (2009), зафиксировавших значительное снижение уровня

СРБ и SAA в крови, а также явное уменьшение объёма амилоидных депозитов по данным биопсии слизистой оболочки желудка и улучшение показателей функции почек у пациентов с ревматоидным амилоидозом за время терапии ингибиторами ФНО-альфа (этанерцепт, инфликсимаб) [75].

В наблюдении Т. Kuroda и соавт. (2012) оценили эффективность терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ингибиторами ФНО-альфа, ингибиторами IL-6) у взрослых пациентов с диагностированным ревматоидным АА-амилоидозом, сравнив динамику течения заболевания у 53 больных, получавших биологическую терапию, и 80 пациентов, которым не проводилась терапия биологическими агентами. Установлено, что выживаемость пациентов в 1-й группе значительно выше, чем больных во 2-й группе, в течение периода наблюдения возникла необходимость назначения заместительной почечной терапии гемодиализом; 9 пациентам 1-й группы (17%) и у 33-х пациентов 2-й группы (41,3%) [76].

Рекомендуют колхицин, антиамилоидный эффект которого связывают с воздействием на многие этапы амилоидогенеза. Необходимо пожизненное проведение терапии колхицином [10,77].

S. Murata и соавт. (2010) в экспериментальном исследовании на мышах демонстрируют значительный ингибирующий эффект антител к IL-1b на процесс отложения депозитов АА-амилоида в тканях. Также исследователи отмечают значительное снижение концентрации в крови белка-предшественника амилоида SAA и IL-6 при введении анти-IL-1b-антител. На основании полученных результатов, авторы предполагают, что анти-IL-1b антитела могут стать новым препаратом в терапии АА-амилоидоза [78].

B. Kluge-Beckerman и M. D. Benson (2010) исследовали антисмысловые олигонуклеотиды (antisense oligonucleotides – ASO), состоящие из 20 нуклеотидов, как средство для специфического подавления продукции SAA и как следствие замедления процесса отложения амилоида в тканях. ASO, введенные методом подкожной инъекции, локализуются в печени, где гибридизируются со специфической мРНК и нарушают продукцию синтезируемого в печени белка-мишени, такого как SAA. Экспериментальное исследование на мышах показало уменьшение отложений амилоида в печени через 4 нед после начала введения ASO [79].

Заместительная почечная терапия методом трансплантации почки рассматривается как возможный вариант эффективной помощи пациентам с АА-амилоидозом [80]. T.N. Wien и соавт. (2010)

проанализировали катамнез 89 пациентов с АА-амилоидозом, которым проведена трансплантация почки. Исследование показало, что только в 13% случаев потеря трансплантата связана с повторным отложением амилоидных депозитов в трансплантате, пятилетняя выживаемость пациентов составила 70%, а среди умерших больных 76% к моменту смерти имели функционирующий трансплантат. Авторы полагают, что трансплантация почки является эффективным методом заместительной почечной терапии больных с АА-амилоидозом [80].

Прогноз амилоидной нефропатии

Прогноз амилоидной нефропатии с нефротическим синдромом при ревматоидном артрите серьезный [26,29,81].

Т. Kuroda и соавт. (2006) проанализировали катамнез 80 взрослых пациентов с диагностированным ревматоидным АА-амилоидозом, 39 из которых получали заместительную почечную терапию (гемодиализ). 5-летняя выживаемость как всех пациентов, так и больных, получающих гемодиализ, составила 50%, 10-летняя выживаемость – менее 25% [82].

А.Н. Шишкин и соавт. (2000) выделяют наиболее информативные прогностические критерии вторичного амилоидоза: продолжительность нефротического синдрома, уровень клубочковой фильтрации, уровень β_2 -микроглобулина, возраст пациента, степень атрофии канальцев [27].

Установлено, что прогноз амилоидной нефропатии при ревматоидном артрите зависит от длительности протеинурической стадии и является менее благоприятным при относительно кратковременном течении этой стадии (до 3 лет) [14].

Важное значение для оценки прогноза вторичного АА-амилоидоза представляют результаты исследования J.D. Gillmore и соавт. (2001), сопоставивших данные ежемесячной оценки уровня SAA в крови у 80 пациентов с вторичным АА-амилоидозом со степенью нарушения функции органов, вовлечённых в амилоидный процесс, и десятилетней выживаемостью наблюдаемых пациентов. В результате исследования выявлено, что прогноз АА-амилоидоза значительно более благоприятный у пациентов с концентрацией SAA, не превышающей 10 мг/л в течение длительного времени. У таких пациентов функция поражённых органов улучшалась либо оставалась стабильной в течение всего периода наблюдения, 10-летняя выживаемость в данной группе составила 90%, тогда как у пациентов с концентрацией SAA в крови, длительно превышающей 50 мг/л, наблюдалось

постоянное прогрессирование патологического процесса, и 10-летняя выживаемость в этой группе составила 40% [81]. Результаты этого наблюдения согласуются с данными более позднего исследования Н. Lachmann и соавт. (2007), оценивших взаимосвязь концентраций SAA в крови, клинических проявлений AA-амилоидоза и выживаемости у 374 пациентов с диагностированным AA-амилоидозом. Авторы установили, что риск летального исхода у пациентов с концентрацией SAA в крови более 155 мг/л в 17,7 раза выше, чем у больных с уровнем SAA менее 4 мг/л, и в 4 раза выше, чем у пациентов с концентрацией SAA 4–9 мг/л. За период наблюдения, составивший в среднем 86 мес, из числа больных со средней концентрацией SAA менее 10 мг/л у 60% установлено уменьшение объёма амилоидных депозитов и лучший показатель выживаемости [28]. В.В. Рамеев и соавт. (2009), на основании результатов оценки сроков развития нефротического синдрома при различных концентрациях SAA в крови у пациентов с вторичным AA-амилоидозом, указывают, что уровень SAA может рассматриваться как информативный показатель риска прогрессирования AA-амилоидоза [54].

Т. Ueno и соавт. (2012), на основании результатов ретроспективного исследования случаев тяжёлого вторичного AA-амилоидоза на фоне РА, указывают на то, что, независимо от степени тяжести имеющихся гистологических изменений, интенсивное терапевтическое вмешательство, включающее строгий контроль над воспалительным процессом и контроль гипертензии, может изменить прогноз амилоидоза, предполагаемый по данным гистологического исследования [83].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный обзор литературы показывает, что патология почек у детей и взрослых пациентов с ревматоидным артритом характеризуется гломерулонефритом, мембранозной нефропатией, индуцированной НПВС, амилоидной нефропатией.

С целью ранней диагностики ревматоидного вторичного AA-амилоидоза рекомендовано определение у больных концентрации белка-предшественника амилоида SAA в крови.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Каневская МЗ, Варшавский ВА. К проблеме ревматоидной нефропатии. *Тер арх* 2003; 75(5): 24–29
2. Koivuniemi R, Paimela L, Leirisalo-Repo M. Causes of death in patients with rheumatoid arthritis from 1971 to 1991 with special reference to autopsy. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 1443–1447
3. Pathan E, Joshi VR. Rheumatoid Arthritis and The Kidney. *JAPI* 2004; 52: 488–494
4. Алексеева ЕИ, Шахбазян ИВ. Ювенильный ревматоидный артрит. В: Самсыгина ГА, Щербакова МО, ред. *Кардиология и ревматология детского возраста*. ИД Медпрактика-М, М., 2004; 744
5. Алексеева ЕИ, Литвицкий ПФ. *Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения*. ВЕДИ, М., 2007; 308
6. Youn-Soo Hahn, Joong-Gon Kim. Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. *Korean J Pediatr* 2010; 53(11): 921–930
7. Новик ГА, Абакумова ЛН, Летенкова НМ и др. Ювенильные артриты – опыт диагностики и лечения. *Лечащий врач* 2008; 4: 23–27
8. Насонов ЕЛ, ред. *Ревматология: Клинические рекомендации*. ГЭОТАР-Медиа, М., 2011; 752
9. Воронцов ИМ, Дубко МФ, Летенкова НМ и др. Ювенильные артриты. Опыт диагностики, клинического группирования и терапии. *Вестник Педиатрической академии* 2004; 13–19
10. Папаян АВ, Савенкова НД, ред. *Клиническая нефрология детского возраста*. Левша. Санкт-Петербург, СПб., 2008; 600
11. Wallace CA. Current management of juvenile idiopathic arthritis. *Practice & Research Clinical Rheumatology* 2006; 20(2): 279–300
12. Насонова ВА., Астапенко МГ. *Клиническая ревматология: руководство*. Медицина, М., 1989; 590
13. Arvidsson NG, Gudbjörnsson B, Hållgren R, Larsson A. Concordant message of different inflammatory markers in patients with rheumatoid arthritis. *Ups J Med Sci* 1998; 103(1): 35–42
14. Саркисова ИА. Ревматоидный артрит как ведущая причина развития вторичного AA-амилоидоза (Обзор литературы). *Нефрология и диализ* 2006; 8(1): 15–26
15. Sokka T, Envalds M, Pincus T. Treatment of rheumatoid arthritis: a global perspective on the use of antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol* 2008; 18: 228–239
16. Kwang NK. Treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Korean J Pediatr* 2010; 53(11): 936–941
17. Ito S, Tsutsumi A, Harada T et al. Long-term remission of nephrotic syndrome with etanercept for concomitant juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 2175–2177
18. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R et al. Long-term efficacy and safety of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: findings from an open-label treatment extension. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 718–722
19. Boers M, Croonen AM, Dijkmans BAC et al. Renal findings in rheumatoid arthritis: clinical aspects of 132 necropsies. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 658–663
20. Al-Ghamdi A, Attar S. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: a hospital-based study. *Ann Saudi Med* 2009; 29(3): 189–193
21. Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, Pasternack AI. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(2): 242–247
22. Nakano M, Ueno M, Nishi S et al. Analysis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clinical nephrology* 1998; 50(3): 154–160
23. Karstila K, Korpela M, Sihvonen S, Mustonen J. Prognosis of clinical renal disease and incidence of new renal findings in patients with rheumatoid arthritis: follow-up of a population-based study. *Clin Rheumatol* 2007; 26(12): 2089–2095
24. Пономарева ЕЮ, Никитина НМ. Поражение почек при ревматоидном артрите. *Нефрология* 2004; 8, приложение 2: 145–146
25. Harper L, Cockwell P, Howie AJ et al. Focal segmental necrotizing glomerulonephritis in rheumatoid arthritis. *Q J Med* 1997; 90: 125–132
26. Савенкова НД, Папаян АВ. *Нефротический синдром в практике педиатра*. Эскулап, СПб, 1999; 256
27. Шишкин АН, Янченко ДЕ, Козлов ВВ. Прогностические критерии и выживаемость у больных с вторичным амилоидозом почек. *Нефрология* 2000; 4: 15–21

28. Lachmann H, Gilbertson J, Gallimore R. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2361-2371
29. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА и др. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации. *Нефрология* 2012; 16(1): 89-115
30. Suzuki S, Konta T, Koizumi R et al. Fibrillary glomerulonephritis with hypocomplementemia. *Internal medicine* 2003; 42(8): 719-722
31. Koseki Y, Terai C, Moriguchi M et al. A prospective study of renal disease in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 327-331
32. Daoussis D, Panoulas VF, Antonopoulos I et al. Cardiovascular risk factors and not disease activity, severity or therapy associate with renal dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(3): 517-521
33. Gedalia A, Mendez EA, Craver R et al. Renal involvement in juvenile rheumatoid arthritis: report of two cases. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 153-156
34. Varma S. Juvenile rheumatoid arthritis with focal segmental glomerulosclerosis: a rare association. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 2189-2190
35. Reed AM, Haugen M, Pachman LM et al. The repair of osteopenia in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1993; 122: 693-696
36. Батын ГМ, Кожарская ЛГ, Юшко ВД и др. Особенности иммунного статуса больных ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) с поражением почек. *Материалы Всероссийской научно-практической конференции «проблемы детской нефрологии», посвященной 75-летию НИИ педиатрии РАМН (Москва 15-16 октября 1997). М., 1997: 25*
37. Pedersen LM, Nordin H, Svensson B, Bliddal H. Microalbuminuria in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 189-192
38. Витворт ДжА, Лоренс Дж Р, ред. *Руководство по нефрологии*. Перевод с англ. Под ред. Ю.В. Наточина. Медицина, М., 2000; 486
39. Sharma R, Jain S, Kher V. ANCA-associated Goodpasture's syndrome in a patient with rheumatoid arthritis on penicillamine. *Indian J Nephrol* 2012; 22(1): 45-47
40. Stokes MB, Foster K, Markowitz GS et al. Development of glomerulonephritis during anti-TNF-alpha therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(7): 1400-1406
41. Yilmaz M, Unsal A, Sokmen M et al. Duodenal biopsy for diagnosis of renal involvement in amyloidosis. *Clin Nephrol* 2012; 77(2): 114-118
42. Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70(4): 246-256
43. Рамеев ВВ, Козловская ЛВ, Саркисова ИА. Амилоидоз: вопросы диагностики и лечения. *Клиницист* 2006; 4: 35-41
44. Immonen K, Pettersson T, Finne P et al. Decline in the incidence of renal failure due to amyloidosis associated with inflammatory rheumatic diseases. *Amyloid* 2010; 17 (Suppl 1): 149
45. Koivuniemi R, Paimela L, Suomalainen R et al. Amyloidosis is frequently undetected in patients with rheumatoid arthritis. *Amyloid* 2008; 15(4): 262-268
46. Малоч АВ, Хасабов НН. Амилоидоз. В: Таболин ВА, Бельмер СВ, Османов ИМ, ред. *Нефрология детского возраста*. ИД МЕДПРАКТИКА-М, М., 2005; 519-538
47. Шишкин АН. Амилоидные болезни. *Медицина XXI век* 2008; 9(10): 44-51
48. Bergesio F, Ciciani AM, Santostefano M et al. Renal involvement in systemic amyloidosis – an Italian retrospective study on epidemiological and clinical data at diagnosis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1608-1618
49. Tuglular S, Yalcinkaya F, Paydas S et al. A retrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2003-2005
50. Кочубей ЛН, Виноградова ОМ, Серов ВВ, Васильева НА. Прогноз и выживаемость больных вторичным амилоидозом (анализ 146 случаев). *Тер. арх* 1993; 6: 48-54
51. Potysova Z, Merta M, Tesar V et al. Renal AA amyloidosis: survey of epidemiologic and laboratory data from one nephrology centre. *Int Urol Nephrol* 2009; 41: 941-945
52. Chevrel G, Jenvrin C, McGregor B, Miossec P. Renal type AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis: a cohort study showing improved survival on treatment with pulse cyclophosphamide. *Rheumatology* 2001; 40: 821-825
53. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidosis. *The New England Journal of Medicine* 1997; 25: 898-909
54. Рамеев ВВ, Козловская ЛВ, Малинина ЕА и др. Определение циркулирующих белков-предшественников амилоида в диагностике и мониторинговании течения системного амилоидоза. *Клиническая нефрология* 2009; 55-62
55. Wilkins J, Gallimore JR, Tennent GA et al. Rapid Automated Enzyme Immunoassay of Serum Amyloid A. *Clin. Chem.* 1994; 40(7): 1284-1290
56. Lannergård A, Friman G, Ewald U et al. Serum amyloid A (SAA) protein and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in healthy newborn infants and healthy young through elderly adults. *Acta Paediatr* 2005; 94(9): 1198-1202
57. Obici L, Raimondi S, Lavatelli F et al. Susceptibility to AA amyloidosis in rheumatic diseases: a critical overview. *Arthritis & Rheumatism* 2009; 61(10): 1435-1440
58. Cunnane G, Grehan S, Geoghegan S et al. Serum amyloid A in the assessment of early inflammatory arthritis. *Journal of Rheumatology* 2000; 27: 58-63
59. Li TW, Zheng BR, Huang ZX et al. Screening disease-associated proteins from sera of patients with rheumatoid arthritis: a comparative proteomic study. *Chinese Medical Journal* 2010; 123(5): 537-543
60. Targońska-Stępnik B, Dryglewska M, Majdan M. Influence of long-term leflunomide treatment on serum amyloid concentration in rheumatoid arthritis patients. *Pharmacological reports* 2010; 62: 719-725
61. Verine J, Mourad N, Desseaux K et al. Clinical and histological characteristics of renal AA amyloidosis: a retrospective study of 68 cases with a special interest to amyloid-associated inflammatory response. *Hum Pathol* 2007; 38(12): 1798-1809
62. Nakamura T. Amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis: pathophysiology and treatment. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 850-856
63. Yamada T, Sato J, Okuda Y. Affinity of SAA with HDL may partially interpret SAA1 polymorphism related AA amyloidogenesis. *Amyloid* 2010; 17 (Suppl 1): 94
64. Magy N, Benson MD, Liepnieks JJ et al. Cellular events associated with the initial phase of AA amyloidogenesis: insights from a human monocyte model. *Amyloid* 2007; 14(1): 51-63
65. Connolly M, Veale DJ, Fearon U. Acute serum amyloid A regulates cytoskeletal rearrangement, cell matrix interactions and promotes cell migration in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(7): 1296-1303
66. Cai H, Song C, Endoh I et al. Serum amyloid A induces monocyte tissue factor. *J Immunol* 2007; 178: 1852-1860
67. Okamoto H, Katagiri Y, Kiire A et al. Serum amyloid A activates nuclear factor-kappaB in rheumatoid synovial fibroblasts through binding to receptor of advanced glycation end-products. *J Rheumatol* 2008; 35(5): 752-756
68. Степанова АА, Савенкова НД, Новик ГА и др. Концентрация сывороточного белка-предшественника амилоида в крови у больных ювенильным ревматоидным артритом, имеющих протеинурию. *Нефрология* 2012; 16(3), выпуск 2: 48-53
69. Okuda Y, Takasugi K, Oyama T et al. Amyloidosis in rheumatoid arthritis: clinical study of 124 histologically proven cases. *Ryumachi* 1994; 34: 939-946
70. Kuroda T, Tanabe N, Kobayashi D et al. Significant association between renal function and area of amyloid deposition in kidney biopsy specimens in reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2012; 32(10): 3155-3162
71. Hamberg H, Westermarck GT, Davey E, Westermarck P.

Renal papillary necrosis in systemic amyloidoses. *Amyloid* 2010; 17 (Suppl 1): 183

72. Benucci M, Maniscalchi F, Manfredi M. Secondary amyloidosis complicated rheumatoid arthritis, prevalence study in Italian population. *Recenti Prog Med* 2007; 98(1): 16-19

73. Anelli MG, Torres DD, Manno C et al. Improvement of renal function and disappearance of hepatitis B virus DNA in a patient with rheumatoid arthritis and renal amyloidosis following treatment with infliximab. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52(8): 2519-2520

74. Perry ME, Stirling A, Hunter JA. Effect of etanercept on serum amyloid A protein (SAA) levels in patients with AA amyloidosis complicating inflammatory arthritis. *Clin Rheumatol* 2008; 27(7): 923-925

75. Kuroda T, Wada Y, Kobayashi D et al. Effective anti-TNF-alpha therapy can induce rapid resolution and sustained decrease of gastroduodenal mucosal amyloid deposits in reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009; 36(11): 2409-2415

76. Kuroda T, Tanabe N, Kobayashi D et al. Treatment with biologic agents improves the prognosis of patients with rheumatoid arthritis and amyloidosis. *J Rheumatol* 2012; 39(7): 1348-1354

77. Blank N, Lorenz HM. Diagnostics and therapy of AA amy-

loidosis. *Pathologie* 2009; 30(3): 219-225

78. Murata S, Ueda M, Tanabe Y et al. Inhibitory effects of anti-IL-1 beta antibody in murine AA amyloidosis model. *Amyloid* 2010; 17 (Suppl 1): 114

79. Kluge-Beckerman B, Benson MD. AA amyloidosis: potential therapy with antisense oligonucleotides. *Amyloid* 2010; 17 (Suppl 1): 117

80. Wien TN, Leivestad T, Reisæter AV et al. Kidney transplantation in AA amyloidosis. *Amyloid* 2010; 17 (Suppl 1): 117

81. Gillmore JD, Lovat L.B, Persey MR et al. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 2001; 358(9275): 4-5

82. Kuroda T, Tanabe N, Harada T et al. Long-term mortality outcome in patients with reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 498-505

83. Ueno T, Takeda K, Nagata M. Remission of proteinuria and preservation of renal function in patients with renal AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(2): 633-639

Поступила в редакцию 17.04.2013 г.

Принята в печать 05.06.2013 г.

© А.В. Сукало, С.В. Байко, 2013
УДК 616.61-073.27-089.843-053.32(476)

А.В. Сукало, С.В. Байко

ДИАЛИЗ И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ У ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

A.V. Sukalo, S.V. Baiko

PEDIATRIC DIALYSIS AND KIDNEY TRANSPLANTATION IN THE REPUBLIC OF BELARUS

Республиканский центр детской нефрологии и почечной заместительной терапии, кафедра детских болезней №1 Белорусского государственного медицинского университета, г. Минск, Беларусь

РЕФЕРАТ

В статье отражены основные этапы внедрения и организации диализного лечения и трансплантации почки детям в Республике Беларусь, порядок обследования для включения в «лист ожидания» почечного трансплантата, опыт первых 55 трансплантаций почки, проведенных в Беларуси с 06.04.2009 г по 01.01.2013 г.

Ключевые слова: организация педиатрической службы, гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки.

ABSTRACT

The article shows the main stages of introduction and organization of dialysis therapy and kidney transplantation for children in the Republic of Belarus, the procedure of examination of patients on the renal graft waiting list and the experience of the first 55 kidney transplantations made in Belarus from April 6, 2009 to January 1, 2013.

Key words: organization of pediatric medical care, hemodialysis, peritoneal dialysis, kidney transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема лечения пациентов с терминальной почечной недостаточностью (тХПН) остается одной из актуальных в современной медицине. Развитие диализных технологий в педиатрической практике позволило сохранять жизнь детям с таким тяжелым недугом, а проведение трансплантации почки дало им надежду на полноценную жизнь.

История развития заместительной почечной терапии (ЗПТ) у детей в Республике Беларусь (РБ) ведет начало с 1997 г., когда на базе 2-й городской детской клинической больницы г. Минска был открыт Республиканский центр гемодиализа и нефрологии. Это был первый шаг по сохранению жизни пациентам, однако до 2002 г. у детей с массой тела менее 20 кг по-прежнему не было шансов на выживание (на тот момент отсутствовали технические возможности лечения таких больных на гемодиализе, ГД). С внедрением метода перитонеального

диализа (ПД) в 2002 г. появилась возможность оказания ЗПТ с момента рождения. Поскольку большинство пациентов, требовавших ЗПТ, проживали не в Минске, то для исключения их постоянного нахождения в стационаре родители и врачи выбирали именно метод ПД (рис. 1). Уже к концу 2007 г. он стал основным методом ЗПТ. Кроме того, с 2004 г. ряд больных были переведены на домашний автоматизированный перитонеальный диализ (АПД) с использованием циклеров. Применение этих аппаратов значительно облегчило процедуру диализа в домашних условиях и улучшило качество жизни пациентов.

Таким образом, ежегодно в Республике Беларусь 7–13 детей в возрасте 0–17 лет начинают лечение диализом, что составляет 4,9–9,2 случая на миллион детского населения (0,7–1,3 на миллион общей популяции). С 2007 г. начал работу европейский регистр (ESPN/ERA-EDTA) детей в возрасте 0–14 лет, получающих ЗПТ [1]. Встречаемость тХПН в некоторых странах Европы представлена в табл. 1.

Ежегодное увеличение количества пациентов на диализе привело к значительному росту этой популяции в РБ (рис. 2), и к концу 2008 г. их коли-

Байко С.В. Беларусь, 220020. Минск, ул. Тимирязева, д. 92-9. Республиканский центр детской нефрологии и почечной заместительной терапии, УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска тел.: +375172506272, +375296218677; e-mail: baiko@yandex.ru

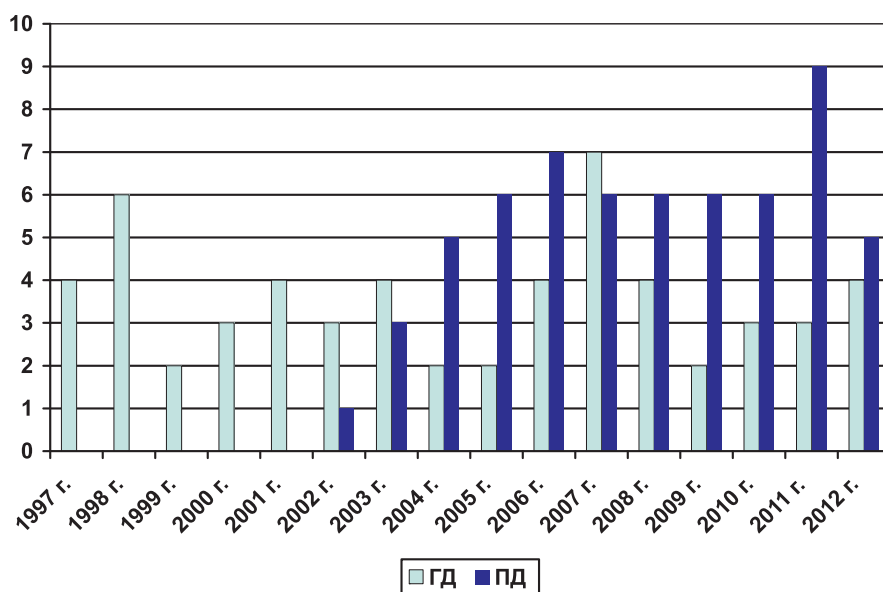


Рис. 1. Количество детей, впервые принятых на диализное лечение (1997–2012 гг.).

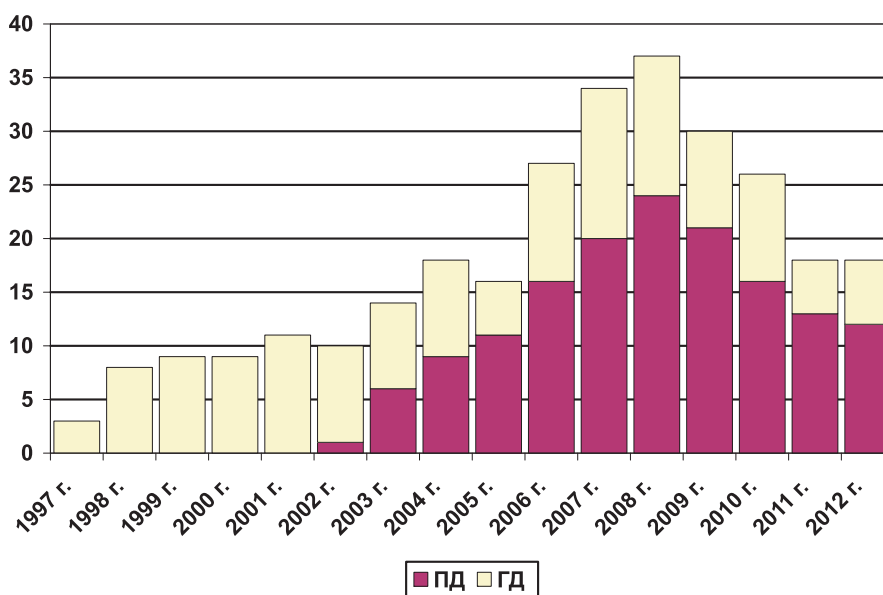


Рис. 2. Динамика роста диализной популяции у детей (0–17 лет) на 31 декабря отчетного года (1997–2012 гг.).

чество достигло 36. Среди этих детей были и те, кто получал диализ уже более 5 лет.

В регистре ESPN/ERA-EDTA также оценивается распространенность тХПН среди европейских стран у детей в возрасте 0–14 лет [1]. Как видно

из таблицы 2, в РБ наблюдается постепенный рост числа пациентов на ЗПТ, но плато еще не достигнуто (оно будет приближаться к уровню ближайших стран соседей, в частности Польши).

Первые трансплантации почки детям в республике начали выполняться с 1997 года, однако большинство из них закончилось неудачно, что затормозило развитие этой службы на долгие годы. До 2008 г. пересадки почек были единичными и проводились только подросткам (рис. 3), небольшое количество детей было прооперировано за рубежом (в основном в России). В начале 2008 года проблема детской трансплантологии в РБ была озвучена представителям ISN (International Society of Nephrology), результатом чего стало включение педиатрической программы по пересадке почки в уже существовавший проект

Таблица 1

Встречаемость тХПН у детей (количество вновь принятых на ЗПТ на 1 млн детского населения в год в возрасте 0–14 лет)

Страна	2008 г.	2009 г.	2010 г.
Литва	2,0	6,0	0
Польша	6,6	6,5	6,9
Беларусь	5,6	4,2	4,9
Россия	3,4	2,6	3,4
Украина	1,7	-	0,9
Румыния	5,2	4,9	4,3
Франция	5,4	5,3	5,6

сестринской программы ISN между трансплантационными центрами Оксфорда и Минска. За основу была взята модель детской клиники в г. Бирмингем (Англия) – суть которой заключалась в следующем.

1. Операции по пересадке почки детям проводятся в многопрофильной детской больнице, имеющей отделения нефрологии, диализа, урологии, реанимации.

2. При трупной трансплантации в клинику приезжает взрослый трансплантолог, имеющий лицензию для проведения таких операций детям, с трансплантатом (графтом) и проводит оперативное вмешательство.

3. При проведении родственной трансплантации забор органа выполняется во взрослой клинике, затем он доставляется в детский госпиталь, где и пересаживается ребенку.

4. Преимущество этой модели заключается в том, что все проходит в детской больнице, где есть высококвалифицированный медицинский персонал, постоянно работающий с детьми (количество таких операций в год небольшое и если выполнять их во взрослом трансплантационном центре, то необходимо иметь детских специалистов: реаниматологов, нефрологов и т.д.), для которых бывает очень сложно постоянно поддерживать свои навыки по работе с маленькими пациентами при всего 10–20 вмешательствах в год.

5. Специалисты детского стационара более подготовлены к решению возможных осложнений в постоперационном периоде: лечение пациентов в реанимации, проведение заместительной почечной терапии [гемодиализа, ПД, вено-венозной гемо(диа)фильтрации, плазмафереза] в случае отсроченной функции графта или развития возврата заболевания в пересаженный орган и т.д.

6. Примерно 20% пересадок почек сопровождается необходимостью проведения урологических операций (удаление почек, формирование аппендиикоилеоцистоанастомоза по Митрофанову и т.д.), что требует участия детского уролога.

7. Иммуносупрессивная терапия у детей имеет свои особенности, с которыми наиболее успешно справляются детские нефрологи (частота осмотров ребенка после трансплантации почки в первый месяц – 3 раза в неделю, во 2-й – 2 раза в неделю, в 3-й – еженедельно, далее в зависимости от функции почки);

8. Для организации такой службы требуются минимальные финансовые вложения (так как имеющегося оборудования, как правило, достаточно для проведения таких операций).

Таблица 2

**Распространенность тХПН у детей
(количество пациентов на ЗПТ на конец
отчётного года на 1 млн детского населения
в год в возрасте 0–14 лет)**

Страна	2008 г.	2009 г.	2010 г.
Литва	33,3	37,8	26,3
Польша	34,8	37,7	40,6
Беларусь	18,3	20,5	21,2
Россия	9,8	10,9	12
Украина	2,3	-	4,2
Румыния	12,2	14,1	10,7
Франция	30,4	30,3	34,7

Для успешной реализации детской программы по трансплантации почки потребовалось решение ряда вопросов.

1. Создание мультидисциплинарной команды специалистов: трансплантолога, детского уролога, нефролога и анестезиолога-реаниматолога для осуществления полного контроля за ребенком на всех этапах лечения.

2. С целью отработки этапов пред-, пери- и постоперационного ведения пациентов были организованы стажировки врачей в клиниках Англии (г. Оксфорд и г. Бирмингем).

3. Подготовка протокола ведения детей на этапах терапии с учетом опыта ведущих европейских центров трансплантации [2–8].

4. Урологическая коррекция врожденных аномалий мочевых путей, которые являлись препятствием для постановки в лист ожидания почечного трансплантата, а в случае невозможности их выполнить (у детей с анурией) хирургическое лечение этой патологии в процессе операции по пересадке почки (как один из этапов).

5. Разработка мероприятий по улучшению питательного статуса детей, так как низкая масса у некоторых из них также была препятствием для включения в лист ожидания.

В табл. 2 представлена распространенность тХПН у детей, обуславливающая необходимость решения ряда проблем.

К решению локальных задач, которые было необходимо решить в условиях детской больницы, мы подошли к ним только после последовательного решения глобальных вопросов службы трансплантации органов и тканей в РБ, которые осуществлены к концу 2008 г:

1. Внесение дополнений в закон Республики Беларусь «О трансплантации органов и тканей человека» (2008 г.), касающегося регулирования забора органов у донора с использованием «пре-

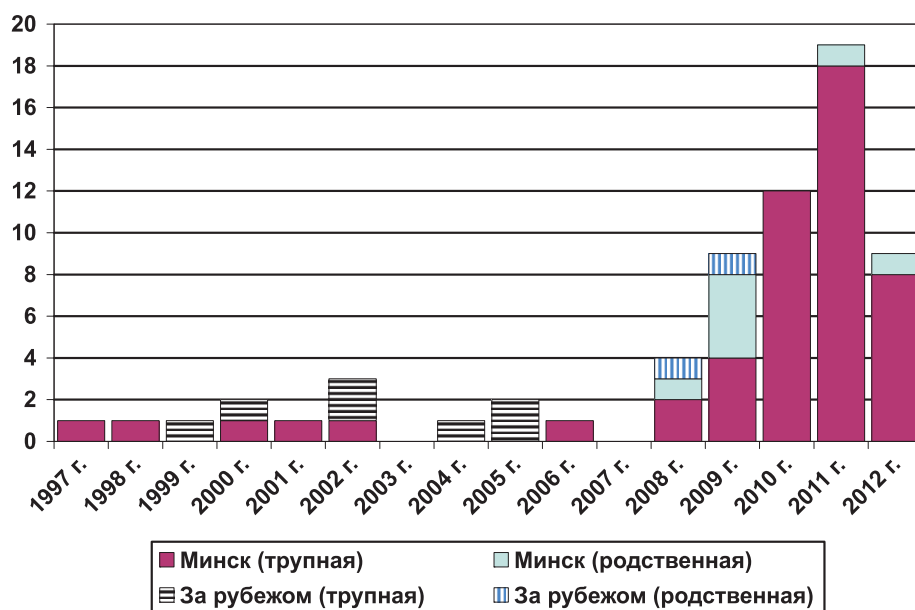


Рис. 3. Динамика роста числа операций по пересадке почки у детей в РБ (0–17 лет).

зупмции согласия» (забор осуществляется только в случае отсутствия прижизненного заявления об отказе от этой процедуры, а согласие родственников не требуется).

2. Развитие службы координаторов по своевременному выявлению потенциальных доноров в отделениях реанимации (ОАР) областных и столичных клиник с открытием отделения координации органного донорства на базе 9-й городской клинической больницы г. Минска. Также была определена степень ответственности заведующих ОАР за несвоевременное предоставление информации в службу координации о наличии таких пациентов.

3. Активная работа средств массовой информации по формированию позитивного мнения о трансплантации органов и тканей среди населения, полная поддержка государства (президента и правительства) и ведущих религиозных конфессий;

4. Реализация вышеизложенных мероприятий привела к увеличению количества выполненных пересадок почек: в 2006 году – 20, в 2007 – 40, в 2008 – 70, ... в 2012 г. – 175.

5. Детям предоставлено приоритетное право на получение донорского органа.

На фоне стремительного развития службы трансплантации солидных органов у взрослых началась реализация и детской программы.

Впервые трансплантация почек детям в Республике Беларусь проведена 6 и 7 апреля 2009 г., выполнены две родственные пересадки подросткам 10 и 11 лет. На начальных этапах поддержка осуществлялась хирургом из Оксфорда и консультантом нефрологом из Бирмингема (Англия). Успешное начало данной программы предвещало её дальнейшее

активное развитие (см. рис. 3). Все последующие трансплантации выполнялись только белорусской командой. С 2010 г. исчезла необходимость в проведении таких операций детям за рубежом, все они обеспечиваются данным видом помощи в РБ. Кроме того, за 2011–2012 гг. были проведены ряд трансплантаций почек детям из ближнего зарубежья (2 родственных и 5 трупных – не включены в рис. 3). В 2011 г. трансплантирован первый ребенок с додиализной стадией тХПН, получив почку от отца. В 2012 г. проведена родственная пересадка почки мальчику в возрасте 3 лет 7,5 мес, находившегося на диализной терапии с первых дней жизни. С началом программы в лист ожидания почечного трансплантата включались дети только с массой тела более 20 кг, с декабря 2010 г. уже с массой 15 кг и более, а с начала 2012 г. рассматриваются пациенты с массой 10 кг.

Проведён ретроспективный анализ историй болезней 69 детей, трансплантированных за 2 периода времени 1997–04.2009 гг. (1-й период) и 04.2009 (начало программы по трансплантации почки детям) – 01.01.2013 гг. (2-й период). Повторная операция требовалась 3 пациентам. До 04.2009 г. выполнено 17 пересадок почек, из них только 9 (средний возраст детей $15,2 \pm 1,08$ года: 13,67–16,33) в Беларуси и 8 за границей: 7 в Москве и 1 в Бельгии (см. рис. 3). С 04.2009 г. проведено 55 таких операций (включая иностранцев: средний возраст $12,9 \pm 4,1$ года: 3,75–17,75; м:ж=32:23) в Минске и одна за границей. За первый период (1-й п-д) родственные трансплантации выполнялись в 5,9% случаях (n-1), за второй (2-й п-д) – в 16,1% (n-9).

Таблица 3

**Причины развития тХПН у детей, получивших почечный трансплантат
в период с 04.2009 г. по 01.2013 г.**

Причины тХПН	n	%
Гипоплазия, дисплазия почек	11	19,6
Инфравезикальная обструкция	10	17,9
Хр. гломерулонефрит	8	14,3
Нефронофтиз Фанкони	6	10,7
Нейрогенный мочевой пузырь на фоне spina bifida	5	8,9
ХПН, как исход ОПН (ГУС)	3	5,4
Неуточненная	3	5,4
Поликистоз почек	2	3,6
Рефлюкс-нефропатия	2	3,6
Синдром Денис-Драша	2	3,6
Синдром «сливового живота»	2	3,6
Врожденная ХПН	1	1,8
Туберкулез почки	1	1,8
ИТОГО	56	100

Из 56 пациентов, трансплантированных в 04.2009–07.2011 гг., 33 получали лечение перитонеальным диализом (ПД) и 21 гемодиализом (ГД), 1 использовал обе методики и 1 не получал диализ до Тх, а до 04.2009 г. только у 2 из 17 детей использовался ПД.

Длительность ожидания почечного трансплантата, включая детей, состоявших в нем до начала программы, составила $1,3 \pm 1,6$ года (от 1-й недели до 7,5 лет) для трупных Тх (тТх) и $2,0 \pm 1,7$ года для родственных Тх (рТх), со значительным уменьшением времени ожидания для тех, кто был включен в этот лист после 04.2009 г. – для тТх до $0,5 \pm 0,4$ года ($p < 0,05$). 25,5% реципиентов трансплантированы в течение 3 мес от момента постановки «в очередь», 38,3 % – 4–12 мес, 14,9% – 1–2 года и 21,3 % более 2 лет. Подбор органа проводился с использованием типирования по I классу HLA-антигенов (A и B) для реципиентов тТх и по II классам HLA (A, B, Dr) для рТх. Количество мисс-матчей (несовпадений) в первом случае оказалось $3,7 \pm 0,6$, во втором – $2,6 \pm 0,8$.

Распределение реципиентов по группам крови: 0(I) – 25% (n=14), A(II) – 37,5% (n=21), B(III) – 26,8% (n=15), AB(IV) – 11% (n=6). У 50 детей группы крови совпадали с донорскими, у 6 нет: 3 пациентов с A(II), 2 с AB(IV) и один с B(III) получили трансплантат от донора с группой крови 0(I).

С 04.2009 г. отслеживались ряд дополнительных параметров, таких как возраст трупных доноров, который составил $32,3 \pm 10,6$ года (от 9 до 50 лет), и живых: $37,9 \pm 9,7$ (от 26 до 48 лет); причина смерти мозга у доноров тТх: ЧМТ в 77,3% случаев, острое нарушение мозгового

кровообращения и аневризмы по 11,4%, чаще в качестве доноров выступали мужчины (при тТх – м:ж = 36:9, при рТх – 7:2). Длительность «чисто» хирургического вмешательства от разреза кожи до наложения последнего шва на рану при пересадке только почки составила $3,02 \pm 0,64$ ч, если проводились дополнительные вмешательства, это время удлинилось до $3,68 \pm 0,9$ ч ($p < 0,05$). Такие вмешательства требовались в 35,7% случаев (удаление ПД-катетера, нефрэктомия, формирование аппендиикоилеоцистостомы по Митрофанову и др.). У 26 из 56 детей почка имплантировалась в брюшную полость. У 16,1% (n=9) больных отмечалась отсроченная функция трансплантата, у 3,6% (n=2) – первично-нефункционирующий (требовавший в последующем удаления).

Время холодовой ишемии при тТх с последующей нормальной функцией почки – $10,1 \pm 3$ ч (от 6 до 18 ч) и отсроченной – $13,7 \pm 4$ ч (от 10,5 до 22 ч) ($p < 0,05$), при рТх – $4 \pm 1,2$ ч.

Для профилактики стеноза мочеточника пересаженной почки у 50 пациентов (89,3%) использовалось стентирование. Стент и перитонеальный катетер (в случае стабильной работы пересаженного органа) удалялись через 1 мес после операции.

Послеоперационные хирургические осложнения встречались у 17,9% прооперированных: гематомы в 4 случаях, по 1 эпизоду нагноения раны, осумкованного абсцесса, высокой острой кишечной непроходимости, хилоперитонеума, кровотечения из артериального анастомоза, несостоятельности швов. Нехирургические осложнения встречались в 8,9% случаев в ранний послеоперационный период: отек легких у 1 ребенка, тяжелая полиурия – у 2 (в

первом случае у девочки с массой 27 кг суточный диурез достигал 20 л, у второй с массой 16 кг – 19,9 л), по 1 случаю пневмонии и анафилактической реакции на введение симулекта. У одного подростка отмечался возврат фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) в трансплантат с развитием нефротического синдрома.

Все дети проходили комплексное обследование (стандартное) для постановки в лист ожидания почечного трансплантата. Кроме этого, в список обязательных исследований включалась микционная цистография для исключения пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР), а с целью выявления врожденной тромбофилии оценивались уровни протеинов С и S, антитромбина III, фактора Лейдена V, антител к кардиолипину, полиморфизм протромбина, которые помогали своевременно определять необходимость профилактики тромбозов в раннем послеоперационном периоде. Обязательным требованием являлось наличие полной вакцинации в соответствии с календарём и проведение пробы Манту. Дополнительно назначалась прививка против ветряной оспы (у ранее неболевших) и пневмококка.

Также оценивался вирусологический статус, включая серологические исследования на гепатиты, цитомегаловирус (ЦМВ), вирусы Эпштейн–Барра (ВЭБ) и герпеса, ВИЧ, а также исследования на токсоплазмоз и сифилис. Из 56 детей 4 белорусских детей имели хронический гепатит С, 1 иностранец гепатиты В и С. Серопозитивными (IgG-положительный) по ЦМВ были 71,4% реципиентов, по ВЭБ – 53,6%.

У всех детей с 2009 г. использовался единый протокол иммуносупрессивной терапии, включавший глюкокортикостероиды, начиная с 60 мг/м² по преднизолону в D1 (первый день) с постепенным снижением до 10 мг/м² через день к D90 и полной отменой к году; такролимус (програф, адваграф), начиная с 0,3 мг/кг/сут с последующей корректировкой дозы по его уровню в крови; микофенолата мофетил по 600 мг/м²/сут, кроме того, проводилась индукционная терапия ингибиторами рецепторов ИЛ-2 даклизумабом (зенапаксом – у 21 ребенка) и базиликсимабом (симулектом – у 32), у одного анти timoцитарным глобулином (АТГ) и у 2 индукция не использовалась.

Противогрибковую профилактику проводили нистатином у всех детей, что являлось эффективным, поскольку только в 2 случаях диагностирован кандидоз слизистых оболочек полости рта, успешно пролеченный флюконазолом.

Противовирусную профилактику также по-

лучали все пациенты. У большинства детей она проводилась с использованием ацикловира, однако с начала 2012 года вышли рекомендации по дозированию валганцикловира в педиатрической практике, что позволило перейти на использование этого препарата. Только у 4 детей, находившихся под нашим наблюдением, выявлена тяжёлая ЦМВ-инфекция: у 2 – ЦМВ-синдром и у 2 ЦМВ-болезнь (трое из них были серонегативными), требовавшие назначения внутривенного ганцикловира. Положительная ПЦР периодически выявлялась у 21,3% ЦМВ-серопозитивных и у 27,7% ВЭБ-серопозитивных пациентов. У 2 детей ВЭБ-инфекция сопровождалась симптоматикой инфекционного мононуклеоза.

Лейкопения отмечалась у 12,8% пациентов, причем у 2 она повторялась. Продолжительность ее составляла от 2 до 35 дней. В 2 случаях она была связана с реактивацией ЦМВ- и ВЭБ-инфекций, в остальных с иммуносупрессивной терапией. Лечение ЦМВ- и ВЭБ-инфекций, уменьшение дозы или полная отмена микофенолата мофетила (ММФ) приводили к нормализации количества лейкоцитов во всех случаях.

Диарея, как осложнение ММФ-терапии, встречалась в 10,4% случаев. У одного ребенка перевод с оригинального препарата на дженерик, а у второго, наоборот, сопровождался развитием данного осложнения, что требовало возврата к первоначальному лечению. В большинстве случаев перевод на 4-х разовый прием ММФ приводил к разрешению диареи. У некоторых пациентов возникла необходимость замены ММФ на микофенолат натрия. Не выявлено ни одного случая развития сахарного диабета, учитывая прием препаратов такролимуса.

Наиболее частым осложнением после трансплантации почки являлась инфекция мочевыводящих путей (ИМВП). Инфекция нижних мочевых путей диагностирована у 46,8% детей, в 25,5% случаев она сопровождалась эпизодами острого пиелонефрита трансплантата. У 34% пациентов течение ИМВП имело рецидивирующий характер. Высокая частота данного осложнения связана с тем, что нормальный пассаж мочи определялся только у 66% (n=31) больных, аппендикс(илео)цистостома по Митрофанову была сформирована у 17 % (n=8), нейрогенный мочевой пузырь с необходимостью интермиттирующей катетеризации диагностирован у 6,4% (n=3) или требующий приема медикаментозной терапии (оксибутинина и др) у 10,6% (n=5). При рецидивирующем течении использовалась противорецидивная

Таблица 4

Количество пациентов с функционирующим графтом на конец отчётного года на 1 млн детского населения в год в возрасте 0–14 лет

Страна	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.
Литва	17,6	23,9	16,2	-	-
Польша	21,3	22,6	26,9	-	-
Беларусь	0	3,5	8,5	13,3	14
Россия	4,1	5,2	5,7	-	-
Украина	0,6	-	1,1	-	-
Румыния	1,2	1,5	0,9	-	-
Франция	23,8	21,9	27,7	-	-

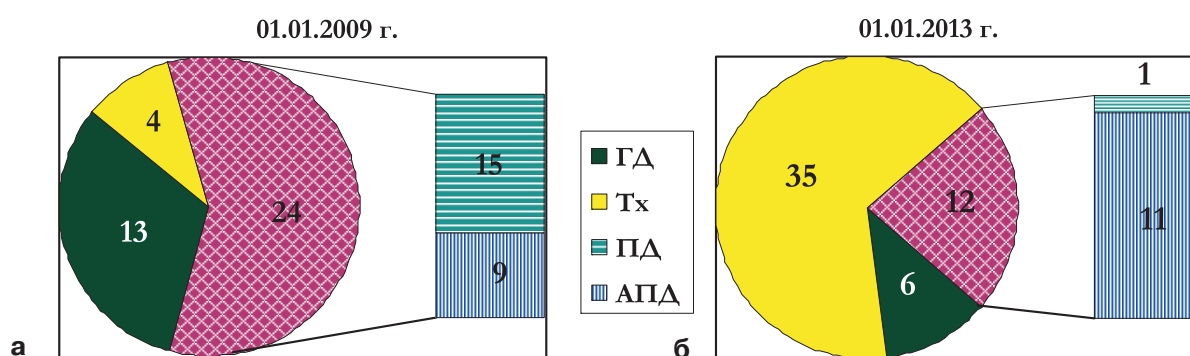


Рис. 4. Распределение пациентов (0–17 лет), получающих ЗПТ на 01.01.2009 г. и 01.01.2013 г.

терапия уросептиками. В ряде случаев она была неэффективна, что было обусловлено наличием ПМР III–IV ст в трансплантированную почку. У этой категории пациентов разрешения инфекции удалось добиться только после хирургической коррекции: у 2 детей проведена аппендики(илео)цистостомия по Митрофанову, антирефлюксная операция – 1, эндоскопическое введение дефлюкса для коррекции ПМР – 1, введение ботулотоксина при гиперрефлекторном мочевом пузыре – 2, удаление нативных почек с ПМР III–IV ст в них – 2. Сочетание медикаментозных и хирургических методов лечения позволило успешно справляться с этими осложнениями.

Эффективность послеоперационного ведения оценивалась по динамике скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле Schwarz, которая составляла при выписке у детей с первоначально нормальной функцией трансплантата $66,8 \pm 14,8$ мл/мин/1,73 м² при тТх и $67,4 \pm 8,8$ при рТх, а при отсроченной $42,9 \pm 15,5$; через 3 мес $66,8 \pm 12,6$, $71,3 \pm 18,8$, $43,3 \pm 7,2$ соответственно; через 6 мес $68,6 \pm 15,7$, $68 \pm 11,5$, $48 \pm 7,8$; через 1 год $71,8 \pm 12,7$, $66,3 \pm 12$, $47,8 \pm 8,6$ и через 2 года $72 \pm 8,7$, $67,6 \pm 8,5$ мл/мин/1,73 м², все подростки с отсроченной функцией к 2 годам после Тх перешли под наблюдение взрослых нефрологов.

Из 49 белорусских детей, трансплантированных

с 04.2009 г., 47 (95,9%) выписаны с функционирующим графтом, причем в 100% пациентов эта функция сохранялась и через 1 год после Тх. У двух подростков пересаженные почки через 1,5 года были удалены по причине развития тХПН на фоне возвратного ФСГС в одном случае и позднего криза отторжения (как результат отказа от приема иммуносупрессоров) во втором. Все иностранные пациенты 7 (100%) выписаны с функционирующими трансплантатами.

Результаты трансплантации почки у детей значительно улучшились с началом программы по развитию этой службы: выживаемость пациентов в 1-м п-де составляла – 66,7%, во 2-м – 100%; потеря трансплантата в ранний послеоперационный период до 04.2009 г. – в 44,4% (2 случая отторжения и 2 тромбоза артерии трансплантата), после 04.2009 г. – в 3,6% (1 случай разрыва капсулы трансплантата без признаков отторжения и 1 тромбоз почечной вены) ($p < 0,05$).

Таким образом, практически за 4 года удалось значительно изменить соотношение пациентов на ЗПТ. На начало 2013 г. 2/3 детей имели функционирующий трансплантат, а 1/3 получала диализную терапию (рис. 4).

Эта динамика развития также хорошо представлена в европейском регистре ESPN/ERA-EDTA (табл. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, оценивая опыт проведения первых 55 трансплантаций почки детям, можно сделать вывод, что все усилия, которые были приложены для реализации этой программы, оказались успешными. Однако существуют и ряд проблем, которые требуют дальнейшего разрешения, прежде всего переход на подбор донорских органов по 2 классам антигенов HLA (A, B, Dr), что позволит использовать более иммунологически совместимые трансплантаты и даст возможность нефрологам применять протоколы с минимальной иммуносупрессивной поддержкой (ранней отменой стероидов и т.д.).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. ESPN/ERA-EDTA Registry. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.espn-reg.org> (дата обращения: 19.02.2013)

2. LIVE RELATED KIDNEY TRANSPLANT PROTOCOL from THE BIRMINGHAM CHILDREN'S HOSPITAL RENAL UNIT, April 2010 / Ed. Dr. D. Milford (not published, with permission of Dr. D. Milford)

3. Pape LOG, Ehrich JHH, Sasse MA. A single center clinical experience in intensive care management of 104 pediatric renal transplantation between 1998 and 2002. *Pediatric Transplantation* 2004; 8: 39-43

4. Rees L, Webb NJA., Brogan PA. *Pediatric nephrology*. Oxford university press, 2007; 503-553

5. Fine RN, Webber SA, Olthoff KM et al. *Pediatric Solid Organ Transplantation*. Blackwell Publishing Ltd, Oxford, 2007: 139-190

6. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; 9 [Suppl 3]; 1-157

7. Trompeter R, Filler G, Webb NJA et al. Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporin microemulsion in renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2002; 17; 141-149

8. Grenda R., Watson A., Trompeter R. et al. A Randomized Trial to Assess the Impact of Early Steroid Withdrawal on Growth in Pediatric Renal Transplantation: The TWIST Study. *American Journal of Transplantation* 2010; 10; 828-836

Поступила в редакцию 08.04.2013 г.

Принята в печать 05.06.2013 г.

© И.З.Усманова, С.Н.Куликова, Л.Р.Кальметьева, Р.М.Хайруллина, 2013
УДК 616.61-089.843-053.32-036.8

И.З. Усманова, С.Н. Куликова, Л.Р. Кальметьева, Р.М. Хайруллина

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРЕСАДКИ ПОЧКИ У ДЕТЕЙ, ФАКТОРЫ РИСКА И ИСХОДЫ В ДОЛГОСРОЧНОМ ПЕРИОДЕ

I.Z. Usmanova, S.N. Kulikova, L.R. Kalmetjeva, R.M. Khayrullina

IMMUNOGENETIC ASPECTS OF KIDNEY TRANSPLANTATION IN CHILDREN, RISK FACTORS AND LONG-TERM OUTCOMES

Республиканская детская клиническая больница, г.Уфа, Башкортостан

РЕФЕРАТ

Цель – определение иммуногенетических особенностей у детей при пересадке почки и выявление факторов, определяющих длительность функционирования почечного трансплантата. Проанализированы результаты 47 трансплантаций почки, из них – 17 от живых родственных доноров, 30 – трупные трансплантаты, выполненные за период с 1996 по 2010 гг. Сроки наблюдения составили от 1 года до 13 лет. Возраст реципиентов от 9 до 19 лет. Установлено, что продолжительность функционирования почечного трансплантата увеличивается при наличии совпадений в парах донор – реципиент по HLA-A- и HLA-DR- локусам. Определены сочетания аллелей главного комплекса гистосовместимости, оказывающие благоприятное или отрицательное влияние на течение посттрансплантационного периода. В посттрансплантационном периоде в сроки от трех до четырех лет на фоне иммуносупрессивной терапии установлены активация клеточного и гуморального звеньев иммунитета и наиболее высокий уровень потери почечного трансплантата.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, трансплантация почек.

ABSTRACT

Purpose is to define immunogenetic features among children with kidney transplants and factors that determine the duration of renal transplant functioning. Results of 47 renal allografts, made between 1996 and 2010 were analyzed, among them - 17 from living related donors, 30 - cadaveric allografts. Observation time duration is from 1 year to 13 years. Recipients' age from 9 to 19 years. It is found that the duration of transplant kidney functioning, transplanted in children, increases with the matches in pairs of donor - recipient at loci HLA-A and HLA-DR. There are determined combinations of major histocompatibility complex alleles, which have a beneficial or adverse effect on the course of post-transplant period. In post-transplantation period in time of three to four years during immunosuppressive therapy activation of cellular and humoral components of immune system and the highest level of renal graft loss are specified.

Key words: chronic kidney disease, hemodialysis, kidney transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в России на 150 млн жителей регистрируются 45–210 детей с терминальной почечной недостаточностью (тХПН). В Республике Башкортостан на 1 млн жителей выявляются 150 больных взрослых и детей с хронической почечной недостаточностью, нуждающихся в программном гемодиализе и пересадке почки [1].

В трансплантации почки в России нуждаются около 10 тыс. больных, при этом из расчета на 1 млн населения пересадок выполняется в 10 раз меньше, чем в большинстве европейских стран [2].

Проблема лечения детей с тХПН в России не решена, одной из причин является отсутствие до-

статочного количества отделений, специализирующихся на трансплантации почки детям [3].

По данным Российского центра пересадки почки, функциональная пятилетняя выживаемость трансплантатов у детей ниже, чем у взрослых, и составляет 74%. Большинство исследователей сходятся во мнении, что такие результаты в первую очередь обусловлены биологическими особенностями детского организма. Иммунная система детей требует более дифференцированного, чем у взрослых, применения иммуносупрессивных средств [4, 5]. К факторам, определяющим продолжительность функционирования трансплантата, наряду с совершенствованием техники операции, относятся биологическая совместимость тканей донора и реципиента и предсуществующие антидонорские антитела, де-

Усманова И.З. 450105, г. Уфа, ул. Королева, д.26, кв.132. Республиканская детская клиническая больница, г. Уфа, отделение лабораторной диагностики, тел. 7-987-250-32-88

терминирующие выраженность специфического ответа на трансплантат [6].

В задачи настоящего исследования входило обобщение опыта работы отделения трансплантации Республиканской детской клинической больницы, которая в течение 16 лет является единственным детским центром по пересадке почки в регионе. Также определение иммуногенетических особенностей трансплантации почки у детей, изучение влияния на выживаемость трансплантата иммунных факторов, определяющих прогностическую значимость в раннем и отдаленном посттрансплантационном периодах.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены результаты 47 трансплантаций почки, выполненных за период с 1996 по 2010 годы (табл. 1), из них – 17 от живых родственных доноров, 30 – трупные трансплантаты. Сроки наблюдения составили от 1 года до 13 лет. Возраст реципиентов от 9 до 19 лет, возраст доноров от 20 до 55 лет.

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от основного заболевания, вызвавшего терминальную стадию хронической почечной недостаточности

Причины терминальной стадии хронической почечной недостаточности	Количество больных (47)
Хронический гломерулонефрит	13
Хронический пиелонефрит	5
Наследственный нефрит	2
Системная красная волчанка	1
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит	2
Дисплазия	6
Гипоплазия	4
Мультикистоз	1
Поликистоз	5
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	2
Двусторонний рефлюксный мегауретер	6

Клинико-лабораторные обследования пациентов проводили на 1-, 3-, 7-е сутки, 1-, 3-, 6-й месяцы и затем 1 раз в год после операции. Все больные до трансплантации почки получали заместительную почечную терапию в виде гемодиализа или перитонеального диализа, после операции индивидуальную медикаментозную и иммуносупрессивную терапию. Вне зависимости от типа донора селекция пар донор – реципиент осуществлялась по подбору системы АВ0, результатам прямой перекрестной пробы (cross-match) и тканевого типирования по системе HLA (A, B, DR). Степень HLA-совместимости оценивали по числу

антигенов HLA-донора, совпадающих с антигенами HLA-реципиента. Трансплантат считался утраченным в случае трансплантатэктомии или смерти реципиента, в том числе с функционирующим трансплантатом.

Иммунологическое обследование пациентов проводили с использованием комплекса стандартизированных тестов, включающих оценку: клеточного звена системы иммунитета и определением относительного содержания основных популяций и субпопуляций иммунокомпетентных клеток ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD25^+$, HLA-DR); концентрации сывороточных иммуноглобулинов классов A, M, G, определяемых методом радиальной иммунодиффузии в геле; уровня циркулирующих иммунных комплексов осаждением полиэтиленгликолем. HLA-ДНК-типирование осуществлялось методом полимеразной цепной реакции с аллельспецифическими праймерами (PSR-SSP) фирм «Protrans» (Германия) и «Invitrogen» (Великобритания).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с формированием базы данных и использованием пакета компьютерных программ «Statistica 6.0». Отдаленные результаты трансплантации в группах больных оценивали путем анализа кривых актуальной выживаемости трансплантатов, построенных по методике Каплана–Мейера (Kaplan E., Meier P., 1958). Для статистических показателей, имеющих нормальное распределение признака, вычисляли среднее арифметическое значение (M) и стандартную ошибку среднего значения (m). Достоверность различий количественных параметров в двух группах определяли по критерию Манна–Уитни. Корреляционный анализ выполнялся по методу Спирмена с определением коэффициента ранговой корреляции (K). В качестве уровня статистической значимости принимали значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнительном анализе показателей выживаемости почечных трансплантатов ($n=47$ первые 6 лет наблюдения) между различными группами органного донорства было отмечено, что в группе от живых родственных доноров ($n=17$) эффективность трансплантации намного выше – 94,1%, в то время как у реципиентов с кадаверными донорами ($n=30$) она составила лишь 53,3% ($p=0,0039$).

Установлена зависимость выживаемости трансплантата от числа совпадений по HLA-антигенам донора и реципиента: при несовпадении по 1–3 антигенам потеря трансплантата регистрируется в 4,2%, при несовпадении по 4 и более антигенам – в 25% случаев (табл. 2).

Таблица 2

Оценка функции выживаемости почечных трансплантатов в зависимости от типа донора

Тип донора, %	Период наблюдения детей с почечным трансплантантом (в годах)					
	1	2	3	4	5	6
Родственные доноры	100	100	94,2	94,2	94,2	94,1
Кадаверные доноры	93,3	90,0	80,0	66,7	63,4	53,3

Таблица 3

Выживаемость почечного трансплантата в зависимости от числа несовпадений HLA-антигенов в парах донор – реципиент

HLA частота несовместимости в парах донор – реципиент	Время наблюдения (в годах)					
	1	2	3	4	5	6
Несовместимость по 1 антигену HLA (живые родственники доноры)	100% (n=2)	100% (n=2)	100% (n=2)	100% (n=2)	100% (n=2)	100% (n=1)
Несовместимость по 2 антигенам HLA	100% (n=6)	100% (n=6)	75% (n=4)	75% (n=3)	–	–
Несовместимость по 3 антигенам HLA	94% (n=19)	93,3% (n=15)	92,8% (n=14)	83% (n=12)	82% (n=11)	77 (n=9)
Несовместимость по 4 антигенам HLA	100% (n=13)	100% (n=12)	83,3% (n=12)	58% (n=12)	50% (n=12)	33% (n=3)
Несовместимость по 5 антигенам HLA	100% (n=4)	75% (n=4)	33,3% (n=3)	33,3% (n=3)	33,3% (n=3)	0% (n=1)

По результатам исследования более высокая выживаемость выявлена в парах донор – реципиент при совпадениях по локусам HLA-A ($p=0,001$) и HLA-DR ($p=0,028$). Различия в парах донор–реципиент для локуса HLAB не оказывают какого-либо значительного, статистически достоверного влияния при проведении селекции на результаты почечной трансплантации.

В ходе исследования для характеристики ассоциаций HLA-аллелей с выживаемостью трансплантата пациенты разделены на две группы: группа с утратой трансплантата ($n=15$) и группа с сохранением функции трансплантата ($n=32$) в течение наблюдаемого периода (от 1 до 13 лет). По результатам анализа частоты встречаемости аллелей в данных группах значимыми для первой группы были HLA A2, для второй – HLA A10, A19 (рис. 1).

Кумулятивная доля выживших (метод Kaplan E., Meier P., 1958) составила для родственных пере-

садок почки – 0,7 и для пересадок от кадаверных доноров – 0,09 на момент окончания периода наблюдения после трансплантации.

Иммунологический контроль у реципиентов при пересадке почки проведен до трансплантации и после нее.

До трансплантации в группе исследуемых детей с хронической почечной недостаточностью ($n=47$) выявлены особенности иммунологической реактивности в виде недостаточности Т-клеточного звена системы иммунитета ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$), естественных киллерных клеток, В-лимфопении.

Результаты исследования в раннем послеоперационном периоде характеризовались подавлением всех звеньев системы иммунитета.

В более поздний период, а именно, от трех до четырех лет после операции, состояние иммунологической реактивности на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии характеризовалось: повышением количества лейкоцитов крови, уровня циркулирующих иммунных комплексов, уровня иммуноглобулинов классов М и G, процентного содержания популяции Т-лимфоцитов ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$), уровня естественных киллерных клеток ($CD16^+$), содержания клеток с маркерами активации ($CD25^+$), снижением числа HLA-DR-позитивных лимфоцитов по мере увеличения срока после аллотрансплантации.

При анализе результатов потерь трансплантата установлено, что наибольшее количество пересаженных органов было утрачено в период от трех до четырех лет (рис. 2).

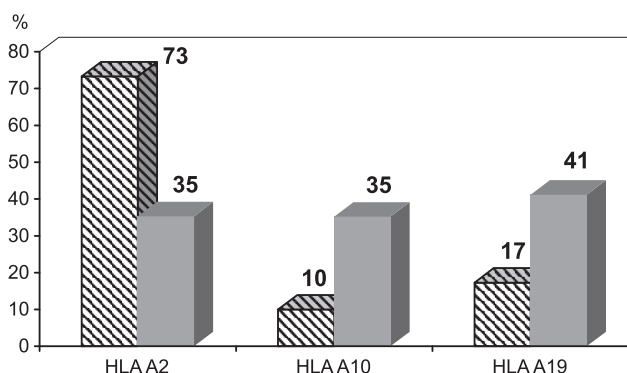


Рис. 1. Распределение HLA-аллелей среди пациентов в группах с различным исходом трансплантации.

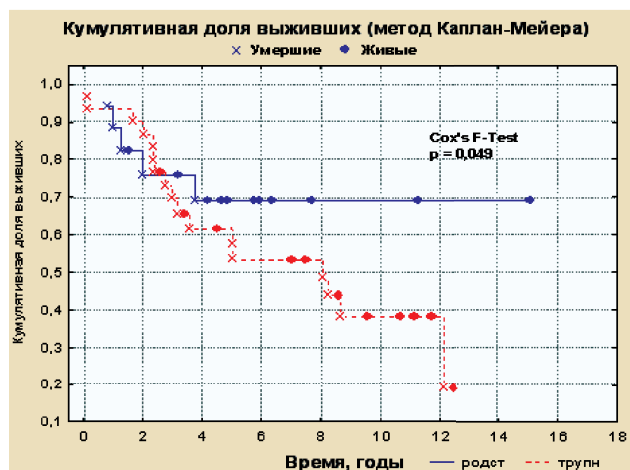


Рис. 2. Анализ выживаемости почечного трансплантата у детей в зависимости от типа донора.

ОБСУЖДЕНИЕ

Риск потери трансплантата повышается по мере нарастания различий реципиента и донора пересаженного органа по антигенам HLA [7]. В нашем исследовании по результатам анализа продолжительности функционирования трансплантата в зависимости от числа несовпадений антигенов гистосовместимости в паре донор – реципиент установлено, что выживаемость трансплантата увеличивается пропорционально степени совместимости донора и реципиента по антигенам системы HLA. Наилучшие результаты получены у реципиентов, которым удалось подобрать доноров, несовместимых по 1 антигену HLA. При этом в течение 6 лет наблюдения выживаемость трансплантатов составила 100%. Мы установили, что показатели выживаемости трансплантата достоверно меньше у пациентов с числом несовпадений от трех и выше на 27%.

По мнению большинства исследователей, наиболее благоприятным является прогноз выживаемости трансплантата по совместимостям локусов HLA B и HLA DR [8]. По результатам нашего исследования более высокие результаты по выживаемости в парах «донор–реципиент» отмечались при совпадениях по локусам HLA A и HLA DR. Подтверждением тому являются данные корреляционного анализа, в ходе которого была выявлена сопряженность сочетаний HLA A и HLA DR локусов с продолжительностью функционирования трансплантата и обратная зависимость с утратой пересаженной почки.

В последние годы в Республике Башкортостан [1], как и на всей территории Российской Федерации [2] остро стоит проблема нехватки донорских органов.

Учитывая актуальность проблемы, проведена оценка выживаемости трансплантата у детей в группах с различными органами донорами (живые родственные и кадаверные доноры) с различной степенью совместимости HLA-антигенов. В нашей клинике доля трансплантации от живых родственных доноров за последние 6 лет составляет 75% от общего количества выполняемых в отделении операций.

Эффективность выживаемости трансплантатов у детей от родственных доноров составила 94,1%, от кадаверных доноров – 53,3%. Таким образом, успех трансплантации почки от живого родственного донора в большей степени связан с генетическим сходством донора и реципиента. [9]. Также это обеспечивается коротким периодом ишемии, наличием высокого индекса гистосовместимости и возможностью проведения операции на додиализном этапе или в течение первых месяцев лечения.

Существуют современные исследования, где отслеживается связь между несовпадением HLA-фенотипа и выживаемостью трансплантата [10]. Как известно, частота встречаемости антигенов различна для регионов проживания, и в связи с этим одной из задач нашей работы являлось выявление прогностической значимости HLA-аллелей при трансплантации почки у детей в нашем центре.

В ходе исследования достоверно установлено, что благоприятное течение посттрансплантационного периода наблюдается при наличии HLA-аллелей A2. Развитие криза отторжения с последующей потерей трансплантата связано с HLA- аллелями A10, A19.

Одной из важнейших задач обследования реципиентов до пересадки почки является оценка иммунной реактивности для прогнозирования силы иммунного ответа на трансплантат и возможности планирования уровня иммуносупрессивной терапии [11].

Для решения этой задачи проведено иммунологическое обследование реципиентов до трансплантации почки, основную группу которых составляли больные в терминальной стадии хронической почечной недостаточности. Комплексное лечение, направленное на поддержание жизни пациента в ожидании трансплантации и оптимизацию его физического состояния к моменту выполнения операции, включало базовую гормональную терапию.

По результатам сравнительного анализа иммунологических показателей основной группы с показателями практически здоровых детей [12] установлены особенности иммунологической реактивности в виде недостаточности Т-клеточного

звена системы иммунитета ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$), естественных киллерных клеток, В-лимфопении.

Низкий уровень индукторных Т-лимфоцитов $CD4^+$ сопровождался снижением экспрессии маркера активации $CD25^+$. Наряду с перечисленными выше нарушениями клеточных механизмов защиты, отмечалась дисиммуноглобулинемия и достоверно, по сравнению с группой контроля, превышение уровня ЦИК.

Результаты анализа иммунологического мониторинга после трансплантации показали, что ранний послеоперационный период характеризовался подавлением всех звеньев иммунитета, что является следствием интенсивной иммуносупрессивной терапии и способствует нормальному функционированию трансплантата.

В более поздний период, а именно, в 3–4 года после операции на фоне иммуносупрессивной терапии выявлена некоторая иммунологическая реактивность, которая проявилась в увеличении уровня лейкоцитов к 3–4 годам после трансплантации. Значительное нарастание показателей гуморального звена иммунитета – IgM в 3 года в 1,8 раза, IgG – 1,75 раза. Особенности реактивности гуморального звена в посттрансплантационном периоде, по нашему мнению, могут быть охарактеризованы как иммуноглобулиновый профиль реципиента, что свидетельствует о вовлечении гуморального звена иммунной системы и начала выработки цитотоксических антител против чужеродной ткани. Показатели клеточного иммунитета на 3-м и 4-м году наблюдения характеризовались увеличением количества субпопуляции Т-лимфоцитов ($CD3^+$, $CD4^+$), нарастанием уровня маркера ранней активации ($CD25^+$), повышенным содержанием, по сравнению с ранним периодом после операции, цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD8^+$), пиком возрастания в 3 года естественных киллерных клеток ($CD16^+$). Наблюдалось снижение HLA DR-клеток по мере увеличения срока после трансплантации почки. Перечисленные особенности отражают активацию иммунных процессов, возможно, являются следствием снижения эффективности иммуносупрессивной терапии.

Кроме того, именно в этот период отмечено наибольшее количество потери трансплантата: в 2 раза по сравнению с 1-м годом наблюдения и в 3 раза по сравнению с 2-, 5-, 6-, 8 годами наблюдения.

Таким образом, выявление у реципиента HLA-антигенов A10, A19 и совпадение менее 3 антигенов HLA в паре донор – реципиент следует рассматривать как факторы риска высокой вероятности отторжения трансплантата. После трансплантации

почки у детей третий и четвертый годы являются критическими, что подтверждается увеличением числа потерь трансплантата, а по данным мониторинга – повышением иммунологической реактивности.

Для своевременного выявления изменений в системе иммунитета у детей на фоне иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки необходимо проведение иммунологического мониторинга в раннем и отдаленном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования показали [13–18], что увеличение продолжительности функционирования почечного трансплантата у детей во многом определяется тщательностью иммуногенетического подбора пары донор – реципиент: совпадением по локусам, антигенам HLA, количества совпадений, типа органного донорства. Иммуногенетические маркеры, определенные в ходе исследований, являются основанием для проведения терапии, способствующей оптимизации функционирования трансплантата и предупреждения кризов отторжения. Максимальное внимание следует уделять в период 3–4 года после трансплантации, так как выявленные особенности иммунной системы являются дополнительными факторами, прогнозирующими развитие отторжения почечного трансплантата у детей после трансплантации почки.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Курбангулов ИР. Обоснование программы трансплантологии в Республике Башкортостан. *Здравоохранение и социальное развитие Башкортостана*. 2011; 3:48-50
2. Готье СВ, Мойсюк ЯГ, Хомяков СМ и др. Развитие органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2010 годах. Сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2011; 1:26
3. Каабак ММ. Отчёт о работе отделения трансплантации почки. *Хирург* 2010; 4:36
4. Каабак ММ. Оценка эффективности и безопасности отмены циклоспорина у детей в отдаленные сроки после трансплантации почки. *Тер арх* 2009; 81 (8):62-64
5. Молчанова ЕА, Валов АЛ, Каабак ММ. Первые результаты формирования Российского регистра хронической почечной недостаточности у детей. *Нефрология и диализ* 2003; 5:64-68
6. Абрамов ВЮ. Современный потенциал тканевой совместимости при клинической трансплантации почки. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2006; 3:37-41
7. Абрамов ВЮ. Иммуногенетика и индивидуализация иммуносупрессии. Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов. М., 2011; 404-408
8. Томилина НА, Ким ИГ. Факторы риска позднего прекращения функции трансплантата. *Нефрология и диализ* 2000; 2:260-271
9. Шаршаткин АВ, Азаренкова ОВ, Мойсюк ЯГ. Анализ отдаленных результатов трансплантации почки от живого

родственного донора. Медицинский альманах. Спец выпуск: Высокие технологии в медицине. 2008; 34-36

10. Столяр АГ, Бердюгина ОВ, Борецкая ЕИ. Иммунологический подбор при трансплантации почки – сохраняющаяся актуальность проблемы. Вестн трансплантологии и искусственных органов 2010; Приложение:70-71

11. Готье СВ, Цирульников ОМ. Клиническая трансплантология: задачи, возможности, принципы. *Очерки клинической трансплантологии* 2009: 23-24

12. Кальметьева ЛР, Ахметшин РЗ, Макарова ГУ. Диагностическое HLA-типирование в педиатрической практике. *Омега-Л.*, М., 2010; 100

13. Усманова ИЗ, Еlicheва ЗМ, Куликова СН. Значение совместимости HLA-антигенов при трансплантации почек у детей в Республике Башкортостан. *Вестник Уральской медицинской академической науки* 2011; 2:119

14. Куликова СН, Усманова ИЗ, Еlicheва ЗМ. Иммуногенетические особенности хронической почечной недостаточности у детей. Материалы конгресса детских врачей Союзного государства. М., 2011; 169-170

15. Усманова ИЗ, Еlicheва ЗМ, Куликова СН и др. Трансплантация почки у детей в Республике Башкортостан. Влияние HLA-совместимости и органного донорства на результаты выживаемости почечного трансплантата. *Здравоохранение и социальное развитие Башкортостана*. 2011; 3: 206–208

16. Усманова ИЗ, Еlicheва ЗМ, Куликова СН и др. Иммуногенетические аспекты трансплантации почки у детей Республики Башкортостан. Материалы II съезда детских урологов-андрологов. М., 2011; 84–88

17. Куликова СН, Усманова ИЗ, Еlicheва ЗМ. Распределение генов HLA A-, B-, DR1-локусов у детей с хронической почечной недостаточностью. *Здравоохранение и социальное развитие Башкортостана*, 2011; 3:151.

18. Хасанов РШ, Гумеров АА, Ахметшин РЗ и др. Вопросы организации работы отделения пересадки почки в Республиканской детской клинической больнице Республики Башкортостан. *Детская больница*, 2005; 4:46–47

Поступила в редакцию 08.04.2013 г.

Принята в печать 05.06.2013 г.

© С.С.Арутюнян, Н.Д.Савенкова, 2013
УДК 616.61-002.191-053.32

С.С. Арутюнян¹, Н.Д. Савенкова¹

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЧЕЧНЫХ И ВНЕПОЧЕЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОГО ПОЛИКИСТОЗА ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

S.S. Arutyunyan, N.D. Savenkova

CHARACTERISTICS OF RENAL AND EXTRARENAL MANIFESTATIONS OF AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE IN CHILDREN

¹Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить особенности почечных и внепочечных проявлений аутосомно-доминантного поликистоза почек (АДПП) у детей. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** в исследование включено 67 детей из 60 семей с АДПП. Использованы катamnестический, клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования. Проведена стратификация тяжести хронической болезни почек (ХБП) согласно классификаций NKF-K/DOQI (2002) и национальных рекомендаций (2012). **РЕЗУЛЬТАТЫ:** выявлены возрастные особенности диагностики почечных кист по УЗИ у детей с АДПП: 0–15 лет в 91%, из них 0–18 мес (очень раннее выявление) в 19,4%; 15–18 лет в 9% случаев. Преобладает двустороннее расположение почечных кист: при первом выявлении (8,24±0,64 года) в 59,7%, на момент катamnеза (13,2±0,54 года) в 95,5%. Регрессионный анализ установил ежегодное нарастание максимального диаметра кист на 0,21±0,03 см, средней длины почек на 0,42±0,05 см у детей с АДПП по данным УЗИ. Артериальная гипертензия (АГ) при первом выявлении кист диагностирована в 4,5% случаев, на момент катamnеза в 21%. Средняя длина почек и максимальный диаметр кист у детей с АДПП, имеющих АГ, достоверно больше, чем у детей без АГ. Достоверных различий между максимальным диаметром кист, средней длиной почек и частотой АГ у детей с очень ранним и более поздним выявлением кист не установлено. Внепочечные проявления АДПП у детей в катamnезе (5,1±0,6 года) выявлены достоверно чаще (31,3%), чем при первом выявлении кист в почках (13,5%). Показано, что КТ и МРТ являются более информативными методами выявления внепочечных кист у детей, чем УЗИ. У детей с АДПП преобладает I стадия ХБП в 94% случаев. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** выявлены особенности почечных и внепочечных проявлений, течения и исхода АДПП у детей.

Ключевые слова: аутосомно-доминантный поликистоз почек, почечные и внепочечные проявления, ХБП, дети.

ABSTRACT

AIM OF STUDY. To estimate the characteristics of renal and extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in children. **PATIENTS AND METHODS.** 67 children from 60 families with ADPKD were involved in research. Data of follow-up, clinical, laboratory and instrumental examinations were used. Stratification of chronic kidney disease (CKD) according to NKF-K/DOQI classification (2002) and national recommendations (2012) was carried out. **RESULTS.** The age-specific features of renal cysts diagnostics by ultrasound were detected: 0-15 years in 91%, including 0-18 month (very early onset) in 19,4%; 15-18 years in 9%. Bilateral location of renal cysts dominate: at first detection (mean age 8,24±0,64 years) in 59,7%, at follow-up moment (mean age 13,2±0,54 years) in 95,5%. Regression analysis revealed that in ADPKD children annual increase of maximal diameter of renal cysts by ultrasound (US) scan was 0,21±0,03 cm, annual increase of average renal length by US scan was 0,42±0,05 cm. Arterial hypertension (AH) was diagnosed at first detection of cysts in 4,5%, at follow-up in 21%. Average renal length and maximal diameter of renal cysts in ADPKD children with AH is significantly larger than in ADPKD children without AH. There are no significant differences between average renal length, maximal diameter of renal cysts and AH frequency in children with very early and later detection of cysts. Extrarenal manifestations of ADPKD in children at follow-up (5,1±0,6 years) are significantly more often (31,3%), than at first renal cysts detection (13,5%). It was demonstrated that computer tomography and magnetic resonance imaging are significantly more informative methods for detection of extrarenal cysts than US scan. In ADPKD children I stage of CKD dominates in 94%. **CONCLUSION.** Characteristics of renal and extrarenal manifestations, course and outcome of ADPKD in children were revealed.

Key words: autosomal dominant polycystic kidney disease, renal and extrarenal manifestations, CKD, children.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы аутосомно-доминантного поликистоза почек (АДПП) обусловлена особенностями развития и роста кист, неспособностью

существующих методов лечения предотвратить увеличение размеров кист и почек, прогрессирующее нарушение функции почек [1–5].

АДПП – системное заболевание, характеризующееся прогрессирующим кистозным расширением канальцев почек и внепочечными проявлениями в виде кистозных поражений других органов,

Савенкова Н.Д. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. Тел. +78124165286, e-mail: Savenkova@NS12254.spb.edu

клапанных аномалий сердца, патологии сосудов, грыж брюшной стенки [3, 4]. В соответствии с классификацией кистозных болезней почек, среди аутосомно-доминантного поликистоза почек выделяют классический и с ранним началом у детей [6]. АДПП генетически гетерогенен, в 85% случаев он обусловлен мутацией гена PKD1 (MIM 601313), в 15% – гена PKD2 (MIM 173910). Большие размеры и сложное строение генов, наличие множества мутаций, уникальность этих мутаций для каждой семьи, высокая стоимость тестирования ограничивают широкое применение молекулярно-генетической диагностики АДПП, поэтому диагноз в большинстве случаев основывается на генеалогическом, визуализирующих и клинических методах [4, 7, 8].

Целью исследования является оценка особенностей почечных и внепочечных проявлений аутосомно-доминантного поликистоза почек у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Согласно международным рекомендациям, критериями диагностики аутосомно-доминантного поликистоза почек для подростков с 50% риском (наличие заболевания у родственника I степени родства) от 15 лет и старше являлись унифицированные критерии УЗИ-диагностики АДПП [9]. Для детей с 50% риском младше 15 лет, по данным различных авторов, диагностически значимым считалось наличие 1 или 2 кист (односторонних или двусторонних) в почках [10, 11]. В настоящее время диагностически значимым для этой возрастной группы даже при отсутствии отчетливых макроскопических кист с 50% риском является наличие больших почек с высокой эхогенностью [4, 12]. В этой возрастной группе с 50% риском диагностическим критерием мы считали наличие 2 кист в почках (односторонних или двусторонних). При отсутствии семейного анамнеза по поликистозу почек, но при наличии у пробанда увеличенных

в размере почек и суммарно 5 или больше кист в обеих почках, предполагалось наличие мутации *de novo* [3, 11, 13].

В исследование включено 67 детей и подростков из 60 семей с аутосомно-доминантным поликистозом почек. Среди них – 36 мальчиков и 31 девочка в возрасте от 3 мес до 18 лет. Проанализированы данные клинико-лабораторных и инструментальных исследований. Множественными считали больше 6 кист суммарно в обеих почках по данным УЗИ. Средней длиной почек считали среднюю величину длины левой и правой почки по результатам УЗИ. При расчете объема почек использовали формулу усеченного эллипса:

объем почки (см^3) = длина, $\text{см} \times$ ширина, $\text{см} \times$ толщина, $\text{см} \times 0,053$ [14, 15].

Стадию ХБП у пациентов определяли согласно классификации National Kidney Foundation-K/DOQI, по уровню СКФ, рассчитанной по формуле Schwartz [16–20]. Результаты исследования обработаны при помощи программы Microsoft Office Excel 2007. Достоверность различий сравниваемых показателей определяли по параметрическому критерию t Стьюдента, непараметрическому U-критерию Манна–Уитни. Достоверным считали различия сравниваемых показателей при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя величина изучаемого параметра, m – ее средняя ошибка. Для выявления статистической взаимосвязи использовали корреляционный анализ. Для расчета функции линейной регрессии использовали метод наименьших квадратов [21].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст на момент первого выявления кист в почках у 67 детей и подростков с АДПП составил $8,24 \pm 0,64$ года, максимальный 16,58 года, минимальный 1 мес. Средний возраст детей на момент установления диагноза поликистоза почек составил $9,52 \pm 0,65$ лет. В нашем исследовании у 61 (91%) из 67 детей с АДПП впервые кисты в почках

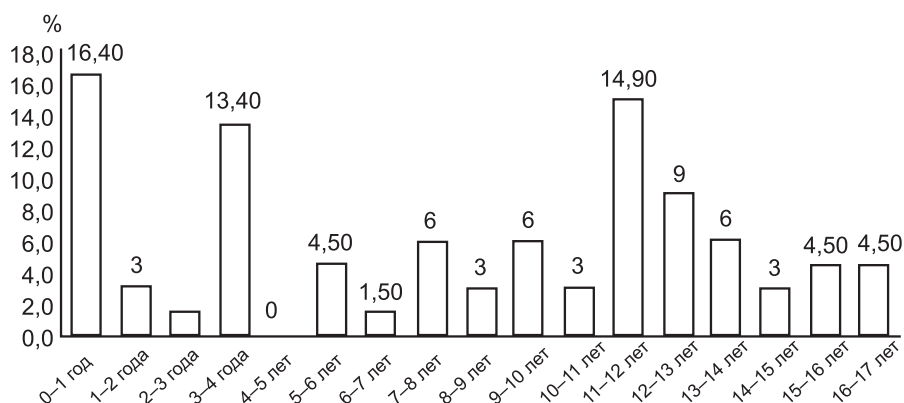


Рис. 1. Распределение детей с АДПП по возрасту к моменту первого выявления кист.

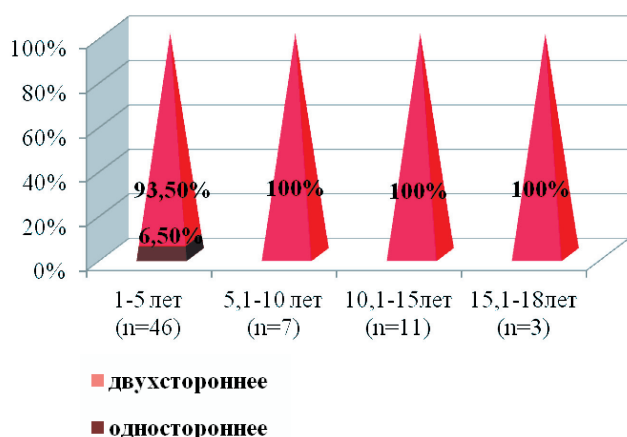


Рис. 2. Частота (%) одностороннего и двухстороннего расположения кист по УЗИ к моменту катамнеза 67 детей.

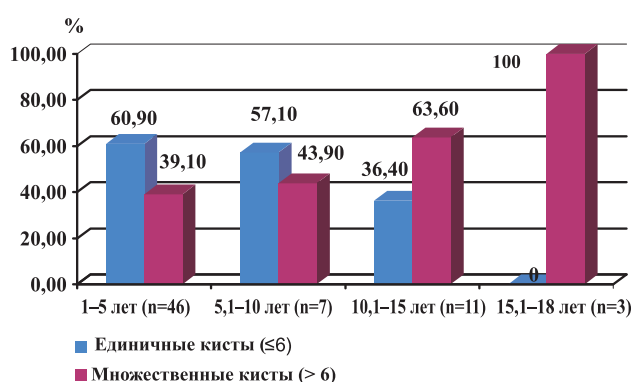


Рис. 3. Частота единичных и множественных кист в почках на момент катамнеза 67 детей с АДПП.

обнаружены до 15-летнего возраста: в 19,4% от 0 до 18 мес (очень раннее выявление), в 71,6% от 19 мес до 15 лет и в 9% от 15 до 18 лет. Распределение детей с АДПП по возрасту к моменту первого выявления кист представлено на рис. 1.

Средний возраст 67 детей с АДПП в катамнезе составил $13,2 \pm 0,54$ года, максимальный 18 лет, минимальный 1,5 лет. Давность от момента первого выявления кист в почках до момента катамнестического исследования у 67 пациентов составила от 1 года до 18 лет (в среднем $5,1 \pm 0,6$ года).

У 25 (37,3%) из 67 детей с АДПП при первом выявлении кист отсутствовали клинические (болевой синдром, артериальная гипертензия) и лабораторные (изменения в анализах мочи) признаки заболевания. Из этих детей у 4 причиной проведения УЗИ, выявившего кисты в почках, являлось антенатальное подозрение на поликистоз почек, у 8 – патология других органов, у 13 – отягощенная наследственность по АДПП.

У 67 детей при первом выявлении кист клинические и лабораторные признаки АДПП обнаружены в 62,7% случаев, в катамнезе в 73,1%. Из 67 детей с АДПП жалобы на наличие болевого синдрома при

первом выявлении кист предъявляли 13 (19,4%), в катамнезе – 28 (41,8%).

Изменения в анализах мочи при первом выявлении кист обнаружены у 38 (56,7%) из 67 детей: протеинурия в 40,3%, лейкоцитурия в 37,3%, эритроцитурия в 6% случаев, в катамнезе – у 44 (65,7%) из 67 детей: протеинурия в 46,3%, лейкоцитурия в 40,3%, эритроцитурия в 10,4% случаев.

Из 67 детей внепочечные проявления АДПП отмечены при первом выявлении кист у 9 (13,5%) детей, в катамнезе у 21 (31,3%), из них у 17 (25,3%) в виде одного внепочечного проявления, у 4 (6%) – сочетанного. Внепочечные проявления представлены в виде внепочечных кист (кисты печени и яичников), патологии сердца и сосудов (малые аномалии сердца, расширение корня аорты), грыж брюшной стенки (пупочные, паховые). Кисты в печени обнаружены только при проведении КТ или МРТ, по результатам УЗИ кисты в печени не выявлены. Из 20 детей при проведении КТ или МРТ кисты в печени обнаружены у 4 (20%), по УЗИ в 0%.

При первом выявлении кист в почках по УЗИ из 67 детей с АДПП одностороннее расположение кист установлено у 27 (40,3%), двухстороннее – у 40 (59,7%), на момент катамнестического исследования одностороннее расположение констатировано у 3 (4,5%) детей, двухстороннее у 64 (95,5%). С годами процент детей с двухсторонним расположением кист по УЗИ увеличивается, через 5 лет от момента первого выявления кист достигает 100% (рис. 2).

Множественные кисты в почках при первом выявлении диагностированы у 10 (14,9%), единичные – у 57 (85,1%) из 67 детей с АДПП, на момент катамнестического исследования – множественные у 28 (41,8%), единичные – у 39 (58,2%) (рис. 3).

При первом выявлении кист в почках по УЗИ у 43 детей с АДПП максимальный диаметр кист составил $1,89 \pm 0,19$ см (от 0,2 до 5,07 см), на момент катамнестического исследования у 64 детей – $2,76 \pm 0,14$ см (от 0,3 до 6,8 см), различия достоверны ($p < 0,001$). Регрессионный анализ установил ежегодное нарастание на $0,21 \pm 0,03$ см максимального диаметра кист в почках по УЗИ у детей с АДПП, полученные данные достоверны ($p < 0,01$).

Средняя длина почек (средняя величина длины левой и правой почки по УЗИ) у 36 детей с АДПП при первом выявлении кист составила $9,24 \pm 0,3$ см, у 62 детей на момент катамнестического исследования – $10,8 \pm 0,2$ см, различия достоверны ($p < 0,001$). Регрессионный анализ показал ежегодное нарастание средней длины почек по УЗИ на $0,42 \pm 0,05$ см у детей с АДПП, полученные данные достоверны ($p < 0,01$).

Из 67 детей и подростков в катамнезе артериальная гипертензия диагностирована у 14 (21%) (10 мальчиков и 4 девочки), из них у 3 мальчиков (4,5%) – при первом выявлении кист. Средний возраст детей к моменту выявления АГ составил $13,98 \pm 0,41$ года, минимальный возраст 11 лет, максимальный – 17 лет. Стабильная артериальная гипертензия констатирована у 5, лабильная – у 9 из 14 детей и подростков с АДПП. Синдром артериальной гипертензии из 14 детей и подростков выявлен: до обнаружения кист у 2 (один из них с гломерулонефритом), одновременно с обнаружением кист у 1, в течение 15 лет после обнаружения кист у 11 (из них у одного – в течение первых 5 лет, у 3 – в течение от 5 до 10 лет, у 7 – в течение от 10 до 15 лет).

Не выявлено различий среднего возраста к моменту обнаружения кист в почках у детей, имеющих артериальную гипертензию $6,7 \pm 1,58$ года, у детей, не имеющих артериальную гипертензию – $8,7 \pm 0,7$ года. На момент катамнестического исследования у 14 детей с артериальной гипертензией по результатам УЗИ установлено двустороннее расположение кист в 100% случаев: множественные – у 8 (57,1%), единичные – у 6 (42,9%), из 53 детей без артериальной гипертензии двустороннее расположение кист установлено у 50 (94,3%). Множественные кисты выявлены у 20 (37,7%), единичные у 33 (62,3%). Болевой синдром выявлен у 6 (42,9%), изменения в анализах мочи – у 10 (71,4%) из 14 детей с АГ. Максимальный диаметр кист в почках у детей с артериальной гипертензией достоверно больше ($3,69 \pm 0,42$ см), чем у детей без артериальной гипертензии ($2,4 \pm 0,16$ см) ($p < 0,01$). Установлены достоверные различия средней длины почек среди детей, имеющих ($11,94 \pm 0,64$ см) и не имеющих артериальную гипертензию ($10,45 \pm 0,22$ см) ($p < 0,05$).

У двух подростков с поликистозом почек, имеющих АГ, установлен умеренное и существенное снижение СКФ по формуле Schwartz (IIA и IIIB стадии ХБП), из них один пациент с гломерулонефритом. Достоверных различий СКФ среди детей с АГ и без АГ, рассчитанной по формуле Schwartz ($115,3 \pm 11,3$ и $116,3 \pm 4,5$ мл/мин/1,73 м² соответственно) и по клиренсу эндогенного креатинина ($91,8 \pm 10,1$ и $112,5 \pm 8,5$ мл/мин/1,73 м² соответственно), не выявлено ($p > 0,05$).

Из 67 детей и подростков с АДПП хронический пиелонефрит диагностирован у 24 (35,8%), из них 10 мальчиков и 14 девочек, соотношение 1:1,4. Средний возраст к моменту обнаружения кист в почках у детей с пиелонефритом $8,8 \pm 1,2$

года, у детей без пиелонефрита – $8,0 \pm 0,75$ лет. На момент катамнестического исследования у 24 детей с пиелонефритом, по результатам УЗИ, установлено двустороннее расположение кист в 91,7% случаев. Множественные кисты выявлены у 13 (54,2%) детей, единичные у 11 (45,8%). На момент катамнестического исследования из 43 детей без пиелонефрита двустороннее расположение кист установлено у 42 (97,7%), множественные кисты выявлены у 15 (34,9%), единичные у 28 (65,1%).

Выявлены болевой синдром у 11 (45,8%), изменения в анализах мочи у 21 (87,5%) из 24 детей с хроническим пиелонефритом.

Максимальный диаметр кист в почках у 24 детей с пиелонефритом – $3,1 \pm 0,33$ см, у 43 детей без пиелонефрита – $2,6 \pm 0,2$ см. Средняя длина почек у детей, имеющих пиелонефрит ($11,5 \pm 0,4$ см), достоверно больше, чем у детей, не имеющих пиелонефрита ($10,5 \pm 0,27$ см). Регрессионный анализ показал, что ежегодный прирост длины почек у детей с АДПП и пиелонефритом ($0,53 \pm 0,06$ см) достоверно больше, чем у детей без пиелонефрита ($0,22 \pm 0,05$ см) ($p < 0,01$).

Ежегодный прирост максимального диаметра кист у детей с пиелонефритом ($0,24 \pm 0,04$ см) больше, чем у детей без пиелонефрита ($0,15 \pm 0,05$ см), однако полученные различия не достоверны ($p > 0,05$). У двух подростков с АДПП, имеющих хронический пиелонефрит, установлен незначительное и умеренное снижение СКФ по формуле Schwartz (II и IIIA стадии ХБП), из них один пациент с гломерулонефритом. Достоверных различий СКФ среди детей с пиелонефритом и без пиелонефрита, рассчитанной по формуле Schwartz ($112,7 \pm 4,2$ и $124,9 \pm 5,5$ мл/мин/1,73 м² соответственно) и по клиренсу эндогенного креатинина ($94,2 \pm 7,6$ и $114,7 \pm 9,8$ мл/мин/1,73 м² соответственно), не выявлено ($p > 0,05$).

Очень раннее (до 18-месячного возраста) выявление кист по УЗИ констатировано у 13 (19,4%) (4 девочки и 9 мальчиков) из 67 детей с АДПП. Причиной проведения первого УЗИ почек в большинстве случаев у них являлись отягощенный семейный анамнез и антенатальное подозрение на поликистоз почек.

Средняя масса тела детей с АДПП при рождении $3075 \pm 139,7$ г, средняя длина тела $51 \pm 0,58$ см. Катамнез 13 детей с очень ранним выявлением кист в среднем составил $9,3 \pm 1,8$ года у 54 детей с более поздним выявлением (после 18 мес) – $4,1 \pm 0,5$ лет.

У 13 (100%) детей с очень ранним выявлением диагностированы двусторонние кисты в почках, из них у 9 (69,2%) обнаружены множественные кисты, у 4 (30,8%) – единичные. Из 54 детей с более

Таблица

Распределение 67 детей по стадиям хронической болезни почек при первом выявлении кист и на момент катамнеза

Стадия ХБП (СКФ в мл/мин/1,73 м ²)		При первом выявлении кист (n=67)		На момент катamnестического исследования (n=67)	
		количество детей	%	количество детей	%
I (СКФ ≥ 90)		66	98,5	63	94
II (СКФ 60-89)		1	1,5	2	3,0
III	A (СКФ 45-59)	0	0	1	1,5
	Б (СКФ 30-44)	0	0	1	1,5
IV (СКФ 15-29)		0	0	0	0
V (СКФ ≤ 15)		0	0	0	0

поздним выявлением (после 18 мес) двустороннее расположение кист установлено у 51 (94,4%). Множественные кисты в почках выявлены у 19 (35,2%), единичные – у 35 (64,8%). У детей с более ранним выявлением кист достоверно чаще (69,2%) встречаются множественные кисты в почках, чем у детей с более поздним выявлением кист (35,2%) ($p < 0,05$). Болевой синдром установлен у 5 (30,8%), изменения в анализах мочи – у 5 (30,8%) из 13 детей с очень ранним выявлением кист. Достоверных различий между максимальным диаметром кист в почках у 13 детей с очень ранним выявлением кист ($3,08 \pm 0,53$ см) и у 54 детей с более поздним выявлением ($2,67 \pm 0,19$ см) не установлено ($p > 0,05$). Средняя длина почек у детей с очень ранним выявлением кист ($11,03 \pm 0,79$ см) достоверно не отличается от средней длины почек у детей с более поздним выявлением ($10,7 \pm 0,22$ см) ($p > 0,05$). Частота АГ у детей с очень ранним выявлением кист (30,8%) достоверно не отличается от частоты АГ у детей с более поздним выявлением (18,5%) ($p > 0,05$).

В катamnезе 2 детей с очень ранним выявлением кист установлено незначительное снижение СКФ по расчетной формуле Schwartz (II стадия ХБП). Достоверных различий СКФ среди детей с очень ранним и более поздним выявлением кист, рассчитанной по формуле Schwartz ($129,5 \pm 16,2$ и $118,9 \pm 3,4$ мл/мин/1,73 м² соответственно) и по клиренсу эндогенного креатинина ($114,8 \pm 19,26$ и $108 \pm 6,3$ мл/мин/1,73 м² соответственно), не выявлено ($p > 0,05$).

Нами оценена функция почек у 67 детей с АДПП при первом выявлении кист и на момент катamnеза. Из 67 детей при первом выявлении кист клубочковая гиперфилтратия (СКФ ≥ 140 мл/мин/1,73 м²) установлена у 20 детей (29,9%). Снижение СКФ установлено у 1 ребенка с АДПП и мезангиопролиферативным гломерулонефритом. У 46 детей с АДПП при первом выявлении кист СКФ по клиренсу эндогенного креатинина в среднем составила $103,8 \pm 7,1$ мл/мин/1,73 м², по формуле Schwartz

$113 \pm 2,4$ мл/мин/1,73 м². В сравнении с нормальными значениями СКФ по клиренсу эндогенного креатинина (118 ± 18 мл/мин/1,73 м²) по формуле Schwartz (133 ± 27 мл/мин/1,73 м²) достоверных различий СКФ не выявлено ($p > 0,05$).

На момент катamnестического исследования из 67 детей с АДПП клубочковая гиперфилтратия (СКФ ≥ 140 мл/мин/1,73 м²) установлена у 12 (17,9%). СКФ снижена у 4 детей. У 51 ребенка с АДПП СКФ по клиренсу эндогенного креатинина в среднем составила $100,7 \pm 4,2$ мл/мин/1,73 м², по расчетной формуле Schwartz $112,6 \pm 1,8$ мл/мин/1,73 м². В сравнении с нормальными значениями СКФ по клиренсу эндогенного креатинина (118 ± 18 мл/мин/1,73 м²) по расчетной формуле Schwartz (133 ± 27 мл/мин/1,73 м²) достоверных различий СКФ не выявлено ($p > 0,05$). При первом выявлении кист из 67 детей с АДПП у 7 (10,4%), на момент катamnеза у 16 (23,9%) установлены нарушения концентрационной и выделительной функции. Почечный канальцевый метаболический ацидоз у детей с АДПП обнаружен в 14,9% при первом выявлении кист и в 19,4% на момент катamnестического исследования.

У детей с АДПП проведена стратификация тяжести хронической болезни почек по уровню СКФ по расчетной формуле Schwartz (таблица). У 67 детей с АДПП выявлено преобладание I стадии ХБП как при первом выявлении кист (98,5%), так и на момент катamnестического исследования (94%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы представили результаты катamnестического исследования 67 детей и подростков с АДПП. Считают, что АДПП в большинстве случаев – заболевание взрослых, однако кисты в почках часто возникают в детском возрасте и даже внутриутробно [22, 23]. По данным Р.А. Gabow и соавт. (1997), у 60% детей с АДПП кисты в почках выявлены до 5 лет, а у 75–80% от 5 до 18 лет [24]. В нашем исследовании в 91% у детей с АДПП впервые кисты в почках обнаружены до 15-летнего возраста, из

которых в 19,4% – очень раннее выявление (до 18-месячного возраста) и лишь в 9% – в возрасте от 15 до 18 лет. Средний возраст на момент первого выявления кист в почках составил $8,24 \pm 0,64$ года.

Принято считать, что признаки АДПП могут проявиться позднее, чем выявлены кисты в почках, и в большинстве случаев клиника разворачивается только на 3–4-м десятилетии жизни [1,25]. Однако в нашем исследовании у детей при первом выявлении кист клинические (болевого синдром, артериальная гипертензия) и лабораторные (патология в анализах мочи) признаки АДПП обнаружены в большинстве случаев. В литературе данные о частоте макрогематурии и протеинурии у детей с АДПП колеблются от 10 до 38% [5, 26, 27].

Артериальная гипертензия при первом выявлении кист констатирована у 3 (4,5%) из 67 детей. По данным литературы, частота артериальной гипертензии при первом выявлении кист колеблется от 6 до 22% [5,13,28].

Внепочечные проявления АДПП представлены у детей в виде кистозных поражений других органов, клапанных аномалий сердца, патологии сосудов, грыж брюшной стенки [2, 4, 29]. Это подтверждает и наше исследование. Помимо почек, кисты встречаются в печени и яичниках. Следует отметить, что внепочечные кисты мы оценивали визуализирующими методами (УЗИ, КТ, МРТ). Однако у детей кисты в печени обнаружены только при проведении КТ или МРТ, по УЗИ кисты в печени не выявлены. Из 20 детей при проведении КТ или МРТ кисты в печени обнаружены у 4 (20%), по УЗИ в 0%. Мы сделали вывод, что КТ и МРТ являются более информативными методами выявления внепочечных кист у детей, чем УЗИ, что согласуется с данными литературы [2, 4].

Известно, что у детей с АДПП почки могут вовлекаться в патологический процесс неравномерно, в связи с чем даже у взрослых до 39 лет одностороннее расположение кист считают диагностически значимым [4, 9, 28]. Это подтверждено и в нашей работе. Процент множественных кист в нашем исследовании меньше, чем отмечено в аналогичных (со схожей длительностью катамнеза 5–6 лет) исследованиях зарубежных авторов [13, 30].

Результаты анализа особенностей проявлений АДПП у детей на момент катамнеза показали, что болевой синдром, артериальная гипертензия и внепочечные проявления АДПП на момент катамнеза встречаются достоверно чаще, чем при первом выявлении кист.

Впервые с помощью регрессионного анализа у детей с АДПП нами установлено ежегодное на-

растание максимального диаметра кист в почках и средней длины почек по УЗИ. Однако сравнить полученные данные с опубликованными затруднительно, так как они рассчитаны по другой методике и представляют не ежегодное нарастание, а динамику кист в течение 1, 3, 5, 10 и 15 лет [27]. Аналогичных исследований о ежегодном нарастании средней длины почек в литературе нам не встретилось.

Развитие артериальной гипертензии рассматривают как грозный предиктор сердечно-сосудистых осложнений поликистоза почек, прогрессирующего снижения почечной функции. Известно, что развитие артериальной гипертензии до 35-летнего возраста приводит к развитию терминальной ХПН в среднем на 14 лет ранее, чем при более позднем развитии [31]. Сравнительная оценка клинко-лабораторных и УЗИ, признаков АДПП среди детей, имеющих и не имеющих артериальную гипертензию, показала достоверные различия в максимальном диаметре кист в почках и в средней длине почек, что согласуется с результатами других авторов [26, 32–34]. Проведенный нами регрессионный анализ показал, что ежегодный прирост длины почек у детей с хроническим пиелонефритом достоверно больше, чем у детей без пиелонефрита.

Мы сравнили проявления АДПП у детей с очень ранним выявлением кист с остальными и получили достоверные различия только в частоте множественных кист. Частота артериальной гипертензии и средняя длина почек больше у детей с очень ранним выявлением кист, но полученные различия не достоверны. В уровне СКФ по эндогенному клиренсу и расчетной формуле Schwartz, а также в максимальном размере кист в сравниваемых группах достоверных различий не отмечено. В аналогичной работе А. Shamshirsaz и соавт. (2005) также показано достоверно большее количество кист у детей с очень ранним выявлением [22].

Установленная частота нарушений концентрационной и выделительной функций почек у детей с АДПП как при первом выявлении кист в почках, так и на момент катамнеза, согласуется с результатами зарубежных исследователей [4]. Предполагается, что сниженная концентрационная способность и повышенный уровень вазопрессина в крови могут способствовать развитию кист, гипертензии и прогрессированию в ТПН [35, 36].

По уровню СКФ по расчетной формуле Schwartz у детей с АДПП проведена стратификация стадий ХБП [16–20]. Установлено, что у детей с АДПП

преобладает I стадия ХБП, при первом выявлении кист (98,5%), на момент катамнеза (94%). При первом выявлении кист II стадия установлена в 1,5%, на момент катамнеза в 3% случаев, III стадия ХБП установлена только на момент катамнеза в 3% случаев. Следует отметить, что дети с III стадией ХБП имеют артериальную гипертензию, что подтверждает тот факт, что артериальная гипертензия является фактором риска более раннего снижения функции почек у пациентов с АДПП [31–33].

Прогноз АДПП у детей с очень ранним выявлением кист благоприятен согласно нашим данным, в отличие от данных, опубликованных в работе А. Shamshirsaz и соавт. (2005) [13]. У 67 детей с АДПП не установлено летальных исходов терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии, и сердечно-сосудистых осложнений, что согласуется с данными литературы [13, 22, 33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлены возрастные особенности диагностики почечных кист по УЗИ у детей с АДПП: от 0 до 15 лет в 91%, из них от 0 до 18 мес (очень раннее выявление) в 19,4%; от 15 до 18 лет в 9% случаев.

У детей с АДПП преобладает двустороннее расположение почечных кист: при первом выявлении (средний возраст $8,24 \pm 0,64$ года) в 59,7%, на момент катамнеза (средний возраст $13,2 \pm 0,54$ года) в 95,5%, реже – одностороннее расположение (40,3 и 4,5% соответственно).

Внепочечные проявления АДПП у детей в катамнезе ($5,1 \pm 0,6$ года) установлены достоверно чаще (31,3%), чем при первом выявлении кист в почках (13,5%). Для диагностики внепочечных кист у детей с АДПП вместо УЗИ целесообразно использовать более информативные методы – МРТ/КТ.

При регрессионном анализе по методу наименьших квадратов у детей с АДПП выявлено ежегодное нарастание средней длины почек на $0,42 \pm 0,05$ см, максимального диаметра кист на $0,21 \pm 0,03$ см по УЗИ.

В результате регрессионного анализа установлено, что ежегодный прирост длины почек у детей с АДПП, имеющих хронический пиелонефрит, больше, чем у детей, не имеющих пиелонефрит. Средняя длина почек и максимальный диаметр кист по УЗИ у детей с АДПП и АГ достоверно больше, чем у детей без АГ.

АДПП в детском возрасте имеет благоприятный прогноз течения: преобладает исход в ХБП I стадии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Wilson PD. Polycystic kidney disease: new understanding in the pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; (36): 1868–1873
2. Bae KT, Zhu F, Chapman A et al. Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP). Magnetic resonance imaging evaluation of hepatic cysts in early autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; (1): 64–69
3. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007; 369(9569): 1287–301
4. Harris PC, Torres VE. Autosomal dominant polycystic disease in GeneClinics: Clinical Genetic Information Recourse [database online]. Copyright. University of Washington, Seattle. Available at <http://www.geneclinics.org>. Initial Posting: January 10, 2002. Last Update: December 8, 2011 (дата обращения: 02.03.2012).
5. Selistre L, de Souza V, Ranchin B et al. Early renal abnormalities in children with postnatally diagnosed autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pediatric Nephrology* 2012; 27 (9): 1589–1593
6. Liapis H, Winyard P. Cystic diseases and developmental kidney defects In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG eds. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007; 1257–1306
7. Rossetti S, Consugar MB, Chapman AB et al., CRISP Consortium. Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; (18): 2143–2160
8. Torra Balcels R, Ars Criach E. Molecular diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nefrologia* 2011; 31(1): 35–43
9. Pei Y, Obaji J, Dupuis A et al. Unified Criteria for Ultrasonographic Diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; (20): 205–212
10. Demetriou K, Tziakouri C, Anninou K et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease-type 2. Ultrasound, genetic and clinical correlations *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(2): 205–211
11. Reed B, McFann K, Kimberling WJ et al. Presence of de novo mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease patients without family history. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(6): 1042–1050
12. Бергман К, Зеррес К. Кистозные заболевания почек. В: Лойманн Э, Цыгин АН, Саркисян АА, ред. *Детская нефрология*. Литера, М., 2010; 200–209
13. Mekahli D, Woolf AS, Bockenhauer D. Similar renal outcomes in children with ADPKD diagnosed by screening or presenting with symptoms. *Pediatr Nephrol* 2010; 25 (11): 2275–2282
14. Гаврилевич БА, Аведейчук ЮИ. Значение ультразвукового исследования в диагностике заболеваний единственной почки. *Вестн рентгенологии и радиологии* 1990; (5–6): 129
15. Капустин ВС, Пиманов СИ. Ультразвуковое исследование мочевого пузыря, мочеточников и почек. Белмедкнига, Витебск, 1998; 128
16. National Kidney Foundation KD. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 [Suppl 1]: S1–S266
17. 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
18. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ и др. Рекомендации Научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова: определение, классификация, диагностика и основные направления профилактики хронической болезни почек у взрослых. *Нефрология* 2008; 12 (2): 75–93
19. Levey AS, de Jong PE, Coresh J et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011; 80(1): 17–28

20. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА и др. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации. *Нефрология* 2012; 16(1): 89-115
21. Лакин ГФ. Биометрия: Учебное пособие. Высшая школа, М., 1990; 255-274, 298-306
22. Shamshirsaz A, Reza Bekheirnia M, Kamgar M et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease in infancy and childhood: progression and outcome. *Kidney Int* 2005; (68): 2218–2224
23. Boyer O, Gagnadoux MF, Guest G et al. Prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease diagnosed in utero or at birth. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(3): 380-388
24. Gabow PA, Kimberling WJ, Strain JD et al. Utility of ultrasonography in the diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease in children. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8(1): 105-110
25. Bergmann C, Zerres K. Polycystic Kidney Disease: ADPKD and ARPKD. In: Geary DF, Schaefer-Mosby F, eds. *Comprehensive Pediatric Nephrology*, Elsevier, 2008; 155-178
26. Fick-Brosnahan GM, Tran ZV, Johnson AM et al. Progression of autosomal-dominant polycystic kidney disease in children. *Kidney Int* 2001; 59(5): 1654–1662
27. Andreeva EF, Savenkova ND, Larionova VI. Long-term follow-up of 47 children with polycystic kidney disease (PKD) Abstracts of 14th Congress of IPNA-Hungary, Budapest, 31 August-4 September, 2007. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1513
28. Tee JB, Acott PD, McLellan DH, Crocker JF. Phenotypic heterogeneity in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease at first presentation: a single-center, 20-year review. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(2): 296-303
29. Pirson Y. Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17(2): 173-180
30. Fick GM, Duley IT, Johnson AM et al. The spectrum of autosomal dominant polycystic kidney disease in children. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4(9): 1654-1660
31. Johnson AM, Gabow PA. Identification of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease at highest risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1997; (8): 1560–1567
32. Cadnapaphornchai MA, McFann K, Strain JD, Masoumi A, Schrier RW. Increased left ventricular mass in children with autosomal dominant polycystic kidney disease and borderline hypertension. *Kidney Int* 2008; (74): 1192–1196
33. Chapman AB, Stepniakowski K, Rahbari-Oskouei F. Hypertension in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17(2): 153–163
34. Chapman AB, Guay-Woodford LM, Grantham JJ et al. Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. *Kidney Int* 2003; 64(3): 1035-1045
35. Gattone VH, Maser RL, Tian C et al. Developmental expression of urine concentration-associated genes and their altered expression in murine infantile-type polycystic kidney disease. *Dev Genet* 1999; (24): 309–318
36. Nagao S, Nishii K, Katsuyama M et al. Increased water intake decreases progression of polycystic kidney disease in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 2006; (17): 2220–2227

Поступила в редакцию 17.04.2013 г.

Принята в печать 05.06.2013 г.

© Н. Зайкова, 2013
УДК 616.61-053.32:616-018.2

Н.М. Зайкова¹

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГИДРОКСИПРОЛИНУРИИ У ДЕТЕЙ С РЕФЛЮКС-НЕФРОПАТИЕЙ

N.M. Zaikova

HYDROXYPROLINURIYA'S CLINICAL SIGNIFICANCE IN CHILDREN WITH REFLUX-NEPHROPATHY

¹Институт матери и ребенка, г. Кишинев, Молдова

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Выявить клиническое значение определения уровня свободного и пептид-связанного оксипролина в моче у детей с рефлюкс-нефропатией. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В группу исследования включены 71 (52 девочки) пациент в возрасте $5,69 \pm 0,44$ года с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР). С учетом результатов ДМСА-сцинтиграфии все дети распределены на 3 группы: 9 детей с ПМР без очагов склероза (2-я группа), 41 пациент с I-II степенью рефлюкс-нефропатии (РН) (1–3 очага склероза, 3-я группа) и 21 ребенок с III-IV степенью РН (> 3 очагов склероза, 4-я группа). Контрольную группу (1-я группа) составили 10 практически здоровых детей в возрасте $6,24 \pm 0,31$ года. У всех детей исследовали мочевую экскрецию свободного (СВО) и пептид-связанного оксипролина (ПСО) и пересчитывали ее на уровень креатинина в моче. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Мочевой уровень СВО и ПСО достоверно выше в группах детей с РН при сравнении с группой контроля. Наиболее высокий уровень СВО определен в 3-й и 4-й группах ($p < 0,05$). У больных с тяжелой степенью РН уровень СВО в моче в 2 раза выше при сравнении с контрольной группой и группой детей без очагов склероза ($p < 0,05$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Уровень СВО и ПСО в моче у детей с ПМР зависит от степени почечного повреждения, что позволяет рекомендовать исследование мочевого уровня ПСО и, особенно, СВО у детей с ПМР для диагностики РН.

Ключевые слова: пузырно-мочеточниковый рефлюкс, рефлюкс-нефропатия, коллаген, гидроксипролин, свободный оксипролин, пептид-связанный оксипролин, дети.

ABSTRACT

THE AIM of this study is to reveal clinical significance of definition of free hydroxyproline (FH) and peptid-legate (HPL) level excretion in urine in children with reflux nephropathy. **PATIENTS METHODS.** The study group consisted of 71 (52 girls) patients aged 5.69 ± 0.44 y. with vesicoureteral reflux (VUR). All patients were divided on 3 groups by the results of DMSA-scintigraphy: 9 children with VUR without focal sclerosis (2 group), 41 patient with 1-2 stage of reflux nephropathy (RN) (1-3 focal sclerosis, 3 group) and 21 children with 3-4 stage of RN (> 3 focal sclerosis, 4 group). 10 healthy children served as control (1 group), aged 6.24 ± 0.31 y. Urinary excretion and ratios over creatinine of FH and HPL were measured. **RESULTS.** Both urinary levels of FH and HPL in patients with RN were higher compared to the control group ($p < 0.05$). The highest urinary concentration of FH was found in subgroup 3 and 4 ($p < 0.05$). HPL in the urine of children with severe RN were twice higher than in the control group and subgroup 2 ($p < 0.05$). **CONCLUSION.** The levels of FH and HPL in urine are dependent on the degree of focal sclerosis in patients with VUR. We therefore recommend determination of concentration of HPL and, especially of FH in children with VUR for RN diagnostics.

Key words: vesicoureteral reflux, reflux nephropathy, collagen, hydroxyproline, free hydroxyproline, peptid-legate hydroxyproline, children.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания почек являются одной из наиболее актуальных проблем клинической медицины, так как в настоящее время наблюдается увеличение частоты почечной недостаточности во всем мире. Одним из главных патогенетических факторов, определяющих тяжесть и прогноз пиелонефрита, является формирование воспалительного процесса в почках с последующим развитием склеротиче-

ских изменений в виде тубулоинтерстициального фиброза [1, 2].

В настоящее время достаточно хорошо изучены морфологические изменения почек при нефросклерозе, однако биопсия почек не всегда доступна и является оперативным вмешательством, предпринимаемым только по специальным показаниям [3,4]. В то же время, результаты нефробиопсии не позволяют определить причины хронизации и прогрессирования тубулоинтерстициального фиброза при пузырно-мочеточниковом рефлюксе (ПМР).

Зайкова Н.М. Молдова, г. Кишинев, Бурбиста, д. 93, Институт матери и ребенка. Тел.: + 373-225-585-87, моб: +373-692-763-73; E-mail: nataliazaikova@mail.ru

Все большее значение приобретает ранняя диагностика развития тубулоинтерстициального фиброза при ПМР еще до развития выраженных клинических проявлений рефлюкс-нефропатии в виде протеинурии и артериальной гипертензии.

Согласно современным представлениям, патогенез развития тубулоинтерстициальных изменений в почках складывается из целого ряда механизмов, таких как протеинурия, тубулярная ишемия, гипоксия, влияние белковых и ферментных факторов, цитокинов, ростовых факторов и др. [5]. Длительный воспалительный процесс в почке вызывает деструкцию почечной ткани в виде разрывов базальной мембраны капсулы клубочков и канальцев с высвобождением различных воспалительных компонентов и формированием тубулоинтерстициального фиброза [6].

Уровни биосинтеза и катаболизма коллагена в здоровом организме находятся в динамическом равновесии. Согласно гипотезе В.В. Серова и А.Б. Шехтера (1981) о регуляции роста соединительной ткани на основе обратной связи между распадом и синтезом коллагена при инфекции, продукты разрушения коллагена (аминокислоты, пептиды) связывают коллагеназу макрофагов и других клеток, блокируют катаболизм и стимулируют рост и дифференцировку фибробластов, продукцию коллагена и фибрилогенез. Это ведет к преобладанию синтеза над катаболизмом и накоплению коллагена [7]. Механизм склероза представлен следующими патогенетическими звеньями: повреждение – воспаление – репаративный (заместительный) склероз [8, 9].

При хроническом воспалении в почечной ткани у детей с ПМР за счет воздействия различных воспалительных и фиброзирующих цитокинов происходит стимуляция синтеза коллагена с постепенным склерозированием паренхимы почек [10]. Интерстициальная ткань почек характеризуется значительным содержанием коллагена. Под действием инфекционных агентов в условиях развивающегося повреждения почечной паренхимы увеличивается синтез атипичного коллагена I типа. Сопряженный с синтезом коллагена типа I распад коллагена типа III может приводить к увеличению оксипролинурии. Это служит одной из причин нарушения формирования структуры базальных мембран канальцев и их истончения [11,12]. Интенсивность происходящих в почках процессов зависит не только от длительности, но и характера заболевания, так как каждое новое обострение воспалительного процесса расширяет зону поражения органа и активизирует процессы

фиброплазии [13,14]. Фибробласты мигрируют в заживающую рану и начинают активно синтезировать в этой области основные компоненты межклеточного матрикса. Результат этих процессов – образование на месте раны соединительнотканного рубца, содержащего большое количество хаотично расположенных фибрилл коллагена, и замещение погибающих клеток соединительной тканью [10].

По данным ряда авторов, определение концентрации оксипролина (аминокислоты, встречающейся только в коллагене) в биологических жидкостях может быть использовано для диагностики и прогноза течения болезней, протекающих с формированием тубулоинтерстициального фиброза [11, 15–17]. В деградации распада коллагена в крови и моче появляется свободный гидроксипролин. Большая часть этой аминокислоты катаболизируется под действием фермента гидроксипролин-оксидазы, а часть её выводится с мочой, и поэтому свободный гидроксипролин является маркерной аминокислотой, по которой судят о скорости распада коллагена. Дефекты синтеза коллагена приводят к уменьшению поперечных связей в фибриллах и возрастанию числа легкорастворимых фракций оксипролина, таких как, например, пептид-связанная фракция [12,18,19].

В работе П.Н. Шараева и соавт. [20] показано ремоделирование внеклеточного матрикса, пролиферация клеток и использование белков при формировании коллагена у больных с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом и установлена повышенная экскреция общего оксипролина с мочой. Т.А. Сираев и соавт. [21] определили связь мочевого уровня общего и свободного оксипролина с активностью воспалительного процесса и функциональным состоянием почек, что указывало на сопряженность процессов воспаления и тубулоинтерстициального повреждения при хроническом гломерулонефрите у детей.

При обострении пиелонефрита у детей обнаруживалось достоверное повышение пептид-связанного и свободного оксипролина по сравнению с детьми с латентным течением пиелонефрита [14, 22].

Исследования, проведенные С.Б. Павловым [15], показали, что уровень оксипролинурии достоверно выше у больных с начальными признаками почечной недостаточности, чем при нормальной функции почек. Показатели экскреции оксипролина с мочой могут использоваться не только для диагностики и оценки активности патологического процесса, но и для контроля за адекватностью проводимого лечения. Так, по данным П.Н. Шараева

и соавт. [11], после курса лечения и угасания клинических симптомов заболевания происходит постепенная нормализация обмена коллагена, в первую очередь свободной фракции оксипролина.

При исследовании дериватов обмена коллагена (оксипролина) в суточной моче у 40 пациенток с пролапсом гениталий и недержанием мочи, имеющих клинические признаки несостоятельности соединительной ткани, была выявлена значительная оксипролинурия, свидетельствующая об увеличении скорости распада коллагена в организме [23].

Вопрос о роли компонентов коллагена в репаративной регенерации и склерозировании почечной ткани при пузырно-мочеточниковом рефлюксе и РН и определяет актуальность настоящего исследования.

Цель исследования. Определить клиническое значение исследования уровня свободного и пептид-связанного оксипролина в моче у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и рефлюкс-нефропатией.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследован 71 пациент с ПМР различной степени выраженности в возрасте от 1 года до 14 лет (средний возраст $5,69 \pm 0,44$ года), из них 52 девочки (73,2%). Всем больным проведено комплексное обследование, которое включало: разовое измерение артериального давления, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мочевой системы с доплерографией, микционную цистографию, экскреторную урографию и динамическую нефросцинтиграфию, клинический анализ крови, уровень мочевины и креатинина в крови с определением скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца, анализы мочи, пробу Зимницкого, бактериологическое исследование мочи. Для выявления рефлюкс-нефропатии и определения ее степени детям с ПМР проведена статическая ДМСА-сцинтиграфия в отделении ядерной медицины Республиканской клинической больницы, но не ранее чем через 3 мес после последнего эпизода инфекции мочевой системы. Степень рефлюкс-нефропатии определялась в соответствии с классификацией А. Piępsz и соавт. [24]: А – 1–2 рубца, В – 2–3 рубца с сохраненной почечной паренхимой, С – очагово-диффузное распространение склеротических очагов с сохраненным почечным контуром, D – «маленькая» или атрофированная почка.

Уровни свободного и пептид-связанного оксипролина определялись в утренней моче 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. Для стандартизации полученные результаты пересчитывали на уровень креатинина в данной порции мочи [25]. Все дети, включенные в исследование, не имели обострения инфекции мочевой системы 3 мес и более до сбора мочи на оксипролинурию.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica for Windows 6.0 с определением χ^2 и корреляционного анализа. Достоверными считались различия показателей при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Совокупность полученных нефросцинтиграфических изменений, по данным ДМСА-сцинтиграфии, позволила разделить пациентов на группы в зависимости от степени тяжести РН. Среди 71 больного (142 почки), в 18 исследованных почках у 9 детей с низкой степенью ПМР не выявлено очагов склероза, в 54 почках (41 пациент) выявлены тип А и В рубцов при I–II степенях ПМР и в 28 почках (21 пациент) – при III–V степенях ПМР. У 10 детей (20 почек) с III–V степенью ПМР определяли тип С и D рубцов и у 11 детей (22 почки) тип В и D рубцов.

В контрольную группу (1-я группа) включено 10 практически здоровых детей, без почечной патологии в анамнезе (4 мальчика и 6 девочек, средний возраст $6,24 \pm 0,31$ года). Дети с ПМР распределены на 3 группы в зависимости от наличия и степени выраженности РН: в группу детей с ПМР без РН (2-я группа) вошли 9 детей (средний возраст $1,78 \pm 0,36$ года, 1 мальчик/8 девочек) у которых по данным ДМСА-сцинтиграфии отсутствовали очаги склероза; 3-я группа – I–II (легкая) степени РН (41 пациент, средний возраст $6,17 \pm 0,55$ лет, 7м/34д) и 4-я группа – III–IV (тяжелая) степени РН (21 пациент, средний возраст $6,43 \pm 0,86$ года, 11 м/10 д) – тип В, С и/или D рубцов.

Установлено, что РН выявлялась в 87,4% у детей с ПМР. Во 2-й группе обследованы дети более младшего возраста, чем в остальных группах, в группах 2 и 3 преобладали девочки, а в группе 4 – незначительно мальчики. Сравнительная клиническая характеристика групп больных с учетом анамнестических данных представлена в табл. 1. В группе детей с РН достоверно чаще регистрировались лейкоцитурия и изменения в анализах крови (лейкоцитоз и СОЭ), чем в группе детей без очагов склероза (2-я группа). В группе детей с РН достоверно чаще выявлялся ПМР IV–V степени

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных групп больных (анамнестические данные, $M \pm \delta$)

Параметры	Дети без РН, n=9	Дети с РН, n=62	p
Возраст (лет)	1,78±0,36	6,17±0,55	<0,05
Лейкоциты крови ($\times 10^9$)	7,89±1,34	12,78±2,54	<0,05
СОЭ (мм/ч)	8,56±4,15	15,39±2,37	<0,05
Общий анализ мочи (лейкоциты в поле зрения)	22,46±7,88	62,55±6,31	<0,05
ПМР I степени, n (%)	1 (11,1%)	15 (24,2%)	>0,05
ПМР II степени, n (%)	4 (44,4%)	11 (17,7%)	<0,05
ПМР III степени, n (%)	3 (33,3%)	12 (19,35%)	>0,05
ПМР IV–V степени, n (%)	1 (11,1%)	24 (38,7%)	<0,05

($p < 0,05$), в группе детей без признаков склероза чаще регистрировался ПМР II степени ($p < 0,05$).

Для уточнения степени коллагенообразования в паренхиме почек исследован мочевого уровень свободного (СВО) и пептид-связанного оксипролина (ПСО) у всех детей с ПМР и в группе контроля.

Установлено, что у всех детей с ПМР независимо от наличия и степени почечного повреждения уровень СВО/Сг достоверно выше по сравнению с его уровнем в моче у детей контрольной группы ($p < 0,05$) (рис. 1). Уровень СВО/Сг в моче выше в 1,3 раза у детей с III–IV степенью РН по сравнению с низкой степенью РН и группой детей с ПМР, но без признаков склероза по данным ДМСА-сцинтиграфии ($p < 0,05$). Повышенный уровень СВО/Сг более 82,9 нг/моль Сг ($M \pm 2\delta$) встречался у 3 детей (33,3%) без признаков РН ($\chi^2 = 11,241$, $p = 0,004$). 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/Сг в моче, но пока еще не выявляются на ДМСА-сцинтиграфии. Повышенный уровень СВО/Сг выявлялся у 39 детей с РН (62,9%), в том числе у 26 пациентов при I–II степени РН (63,4%) и в 61,9% при III–IV степени РН ($p < 0,05$ по сравнению с группой детей без РН).

Наиболее высокий уровень ПСО/Сг в моче выявлен в группе больных с РН I–II степени (рис. 2). Однако не выявлено достоверных различий уровня экскреции ПСО/Сг с мочой у детей с легкой и тяжелой степенью рефлюкс-нефропатии и группой детей без рефлюкс-нефропатии ($p > 0,05$). По сравнению с контрольной группой уровень экскреции ПСО/Сг с мочой в изучаемых группах существенно выше, особенно у детей с РН I–II степени – в 2,8 раза ($p < 0,05$).

У детей с ПМР без признаков почечного повреждения, по данным ДМСА-сцинтиграфии, повышенный уровень ПСО/Сг более 703,4 нг/моль Сг

($M \pm 2\delta$) встречался у 33,3% детей без РН ($\chi^2 = 3,32$, $p = 0,19$), что, возможно, говорит о повышенном синтезе коллагена и начале процессов склерозирования почечной ткани в этой группе больных.

Повышенный уровень ПСО/Сг у детей выявлял-



Рис. 1. Уровень СВО (нг/моль креатинина) в моче в зависимости от степени РН, где 1 – группа контроля, 2 – дети без РН, 3 – группа детей с I–II степенью РН, 4 – группа детей с III–IV степенью РН.

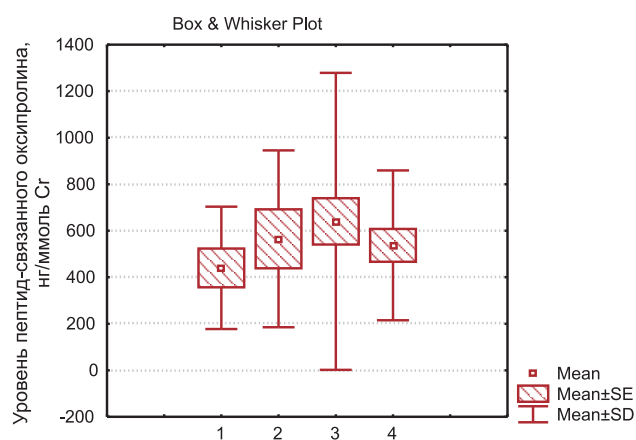


Рис. 2. Уровень ПСО (нг/моль креатинина) в моче в зависимости от степени РН, где 1 – группа контроля, 2 – дети без РН, 3 – группа детей с I–II степенью РН, 4 – группа детей с III–IV степенью РН.

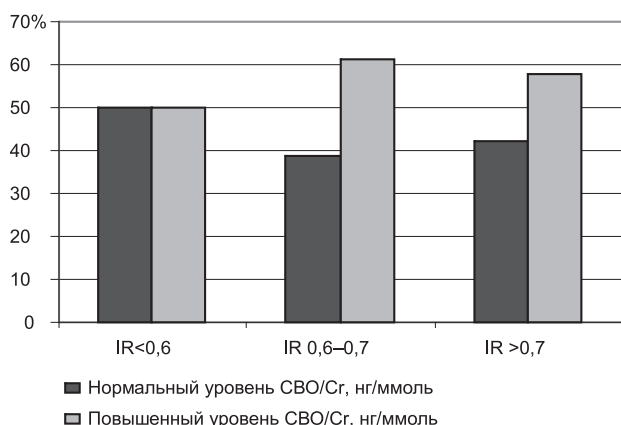


Рис. 3. Частота повышенного уровня СВО/Сг в моче у больных с РН в зависимости от индекса резистентности на уровне междолевой артерии (IR).

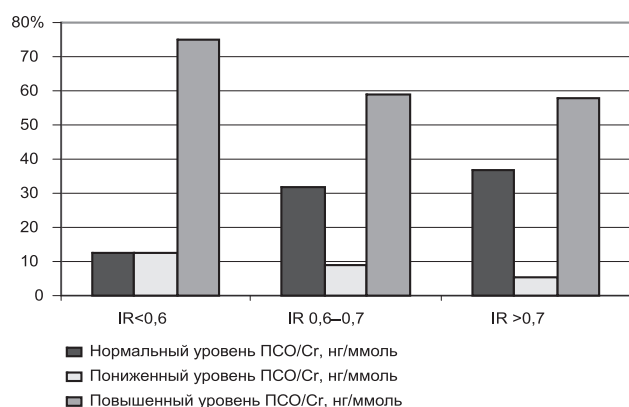


Рис. 4. Частота встречаемости повышенного уровня ПСО/Сг в моче у больных с РН в зависимости от индекса резистентности (IR) на уровне междолевых артерий.

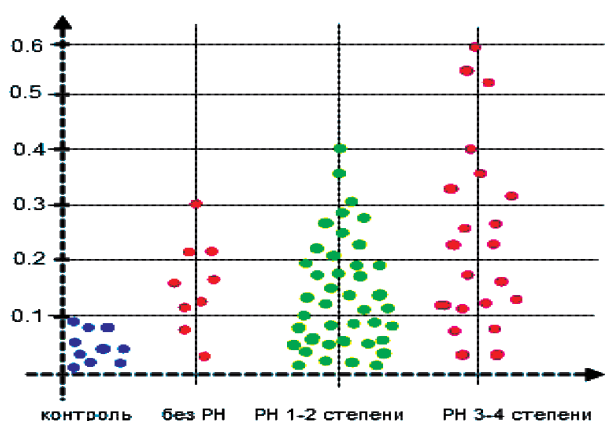


Рис. 5. Индивидуальные значения индекса СВО/ПСО в изучаемых группах.

ся реже ($p > 0,05$) – у 18 пациентов с РН (29,03%), в том числе при I–II степени РН – у 13 детей (31,7%) и при III–IV степени РН у 5 детей (23,8%, $p > 0,05$). При анализе состояния почечной гемодинамики

(по УЗИ с доплерографией) отмечено повышение скорости кровотока на уровне междолевых и междольковых артерий у детей с легкой степенью РН и в группе детей без очагов склероза, а снижение скорости кровотока отмечалось при III–IV степени РН ($p > 0,05$).

В группе детей без признаков рефлюкс-нефропатии в 44,4% и в 41,5% – у детей с I–II степенью РН отмечался повышенный индекс резистентности ($IR = 0,72 \pm 0,023$ и $0,69 \pm 0,08$ соответственно) на уровне дуговых артерий ($p < 0,05$). При тяжелой степени РН IR в 28,6% снижен ($IR = 0,55 \pm 0,02$, $p < 0,01$) и в 23,8% – повышен на уровне междолевых и междольковых артерий, что, вероятно, отражает выраженность изменений почечной гемодинамики на уровне паренхиматозных артерий и тяжесть структурных изменений в почечной ткани.

При сопоставлении состояния ренальной гемодинамики, по данным УЗИ-доплерографии, с уровнем СВО/Сг в моче выявлено, что повышенный уровень СВО/Сг у пациентов с РН встречался в 57,9% случаев при повышенном IR и в 50% при сниженном IR на уровне междолевой артерии ($\chi^2 = 10,37$, $p = 0,007$, рис. 3).

Повышенный уровень ПСО/Сг в моче у больных с РН определялся в 75% при сниженном IR и в 57,9% – при повышенном IR на уровне междолевой артерии ($\chi^2 = 9,408$, $p = 0,009$, рис. 4).

Уровень СВО/Сг ($M \pm 2\delta$) в моче более 82,9 нг/ммольСг указывает на процессы коллагенообразования в почечной ткани у детей с ПМР (чувствительность и специфичность метода составила 74,5 и 77,9% соответственно) ($OR = 8,12$; 95% CI 0,57–0,70, $p < 0,05$). Диагностического значения уровня ПСО/Сг в моче у детей с ПМР для определения тяжести коллагенообразования не выявлено.

Не отмечено достоверных различий уровня СВО/Сг и ПСО/Сг в моче в зависимости от состояния почечных функций, но обращает на себя внимание более высокий уровень СВО/Сг и ПСО/Сг у детей с гипостенурией. Различия уровней СВО/Сг и ПСО/Сг в моче в зависимости от СКФ и наличия протеинурии не достоверны.

Установлено, что средний показатель индекса коллагенообразования ($Ик = СВО/ПСО$) наиболее низкий у детей контрольной группы ($0,133 \pm 0,045$), у детей без признаков РН ($Ик = 0,199 \pm 0,035$) и увеличивается с тяжестью РН: при РН I–II степени – $Ик = 0,25 \pm 0,031$, а при РН III–IV степени – $Ик = 0,31 \pm 0,048$. На рис. 5 представлены индивидуальные значения индекса СВО/ПСО в изучаемых группах.

ОБСУЖДЕНИЕ

При РН у детей выявляются разнонаправленные нарушения сосудистой резистентности как в виде повышения, так и снижения индекса резистентности на паренхиматозных артериях. Наиболее часто повышенный уровень ПСО/Сг в моче определялся при сниженном индексе резистентности на междольковых артериях, что отражает выраженное нарушенное почечной гемодинамики.

В нашем исследовании при рефлюкс-нефропатии III–IV степени наблюдался выраженный дисбаланс между разрушением сформированного коллагена и его синтезом, что проявлялось высокой экскрецией СВО/Сг и относительно более низкой экскрецией ПСО/Сг с мочой. В отличие от этого, при рефлюкс-нефропатии I–II степени преобладала экскреция ПСО/Сг с мочой, а выделение СВО/Сг не отличалось от его выделения у детей с ПМР, но без развития РН.

Это соответствует результатам, представленным в работе K.I. Kivirikko [9], где показано, что грануляционно-фиброзная ткань, наряду с усилением биосинтеза коллагена, характеризуется и усиленным его распадом, особенно в стадии окончательной организации рубца.

Учитывая, что свободный оксипролин в моче отражает процессы распада коллагена, а пептид-связанный – одновременно степень его распада и синтеза [26, 27], можно предположить, что у всех детей с РН имеется нарушение динамического равновесия между распадом и биосинтезом коллагена в сторону относительного превалирования процессов его распада в виде усиления выделения свободной фракции оксипролина с мочой, особенно при тяжелых степенях РН. Мы предполагаем, что выделяемая с мочой свободная фракция оксипролина, которая является продуктом распада коллагена, может служить показателем интенсивности данного процесса при РН.

Таким образом, определение фракций оксипролина в моче является чувствительным индикатором как распада коллагена, так и коллагенообразования, и может использоваться в клинической практике для выявления склеротических процессов в почечной ткани у детей с ПМР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей с тяжелыми степенями РН установлено выраженное нарушение баланса между синтезом и распадом коллагена в почечной ткани в сторону усиленного распада сформировавшегося коллагена и повышенной мочевой экскреции свободной фракции оксипролина. При легких степенях РН

преобладают процессы синтеза коллагена при умеренном его распаде.

Для детей с тяжелыми степенями рефлюкс-нефропатии характерно нарушение почечной гемодинамики, по данным доплер-УЗИ, в виде снижения почечного кровотока и индекса резистентности на междольковых и междольковых артериях, что сопровождается в $\frac{3}{4}$ случаев повышенной экскрецией пептид-связанного оксипролина с мочой.

Выявленные повышенные уровни свободной фракции оксипролина в моче у части детей с ПМР без признаков склеротического повреждения почечной ткани, по данным ДМСА-сцинтиграфии, свидетельствуют о возможности формирования у них фиброза, что позволяет рекомендовать определение свободной фракции оксипролина в моче у детей с ПМР для ранней диагностики развития РН еще до появления нефросцинтиграфических признаков склеротических процессов в почечной паренхиме.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аничкова ИВ, Папаян АВ. Рефлюкс-нефропатия. Клиническая нефрология детского возраста СПб.: Левша Санкт-Петербург, 2008; 452-457
2. Папаян АВ, Савенкова НД. Клиническая нефрология детского возраста. Левша Санкт-Петербург, СПб.; 2008: 600.
3. Игнатова МС. Проблема прогрессирования болезней почек у детей и современные возможности ренопротекции. *Нефрология и диализ* 2005; 4 (7):428-434
4. Jahnukainen T, Chen M, Celsi G. Mechanisms of renal damage owing to infection. *Pediatr Nephrol* 2005;20 (8): 202-205
5. Gordon I, Barkovics M, Pindoria S, Cole T. Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003, 14:739-744
6. Паунова СС. Патогенетические основы нефросклероза. *Нефрология и диализ* 2005; 2 (7):130-135
7. Серов ВВ, Шехтер АБ. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). М., 1981, 230
8. Hoon J, Son C, Lee M, Park Y. Vesicoureteral reflux in creases the risk of renal scars: a study of unilateral reflux. *Pediatr Nephrol* 2006, 21:1281-1284
9. Kivirikko KI. Urinary excretion of hydroxyproline in health and disease. *Int Rev Connect Tiss Res* 1970; 5:93-163
10. Томилина НА, Багдарасян АР. Механизмы нефросклероза и фармакологическая ингибция внутрпочечной ренин-ангиотензиновой системы как основа нефропротективной стратегии при хронических заболеваниях нативных почек и почечного трансплантата. *Нефрология и диализ* 2004; 3 (6): 226-234
11. Шараев ПН, Стрелков НС, Афсари ЖВ. Диагностическое значение анализа показателей обмена коллагена. *Клиническая лабораторная диагностика* 1997;6: 48
12. Phang JM, Hu CA, Valle D. Disorders of proline and hydroxyproline metabolism. In: Scriver cr., Beaudet AL., Sly WS., Valle D. The Metabolic and Molecular Bases of inherited Disease. McGraw –Hill: New York 2001:1821-1938
13. Зоркин СН. Факторы риска развития повреждения почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. *Вопросы соврем педиатрии* 2003; 2(1): 71-73
14. Мальцев СВ, Архипова НН, Шараев ПН. Показатели обмена коллагена у детей с пиелонефритом. Современные методы диагностики и лечения в детской нефрологии и уро-

логии. Материалы II Российского Конгресса. М., 2002:117

15. Павлов СБ. Суточная оксипролинурия в ранней диагностике нефросклероза при хроническом пиелонефрите. *Педиатрия* 1997; 8:32-34

16. Павлов С.Б. Экскреция гликозаминогликанов с мочой у больных хроническим пиелонефритом и хроническим гломерулонефритом. *Клиническая медицина* 1998; 2: 41-43

17. Рябов ВИ. Оксипролинурия у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. В.И. Рябов, П.Н. Шараев, О.В. Малинин. *Казан. мед. журн* 1991; 2:126-128

18. Шараев ПН, Ботикова ЕА. Определение свободного и связанного оксипролина в моче. *Лаб дело* 1990; 12:23-25

19. Knight J, Jiang J, Assimos D, Holmes R. Hydroxyproline ingestion and urinary oxalate and glycolate excretion. *Kidney Internat* 2006, 70: 1929-34

20. Шараев ПН, Малинин ОВ. Оксипролинурия у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. *Вопросы медицинской химии* 1988;3:45-48

21. Сираев ТА. Взаимосвязь мочевого экскреции моноцитарного хемотаксисного протеина 1 и обмена коллагена у детей с гемматурической формой хронического гломерулонефрита. Медицина: вызовы сегодняшнего дня: материалы междунар. науч. конф. 2012; 79-81

22. Зайкова НМ, Длин ВВ, Синицина Л. Прокальцитонин в моче - как маркер тяжести повреждения почечной ткани у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. *Нефрология* 2012;4:69-74

23. Буянова СН, Савельев СВ, Петрова ВД. Роль дисплазии соединительной ткани в патогенезе пролапса гениталий и недержания мочи. *Российский вестн акушера-гинеколога* 2005; 5:42-45

24. Piepsz A, Colarinha P, Gordon I, Hahn K. Paediatric Committee of the European Association of Nuclear Medicine. Guidelines for 99-mTc-DMSA scintigraphy in children. *Eur J Nucl Med* 2001;28:37-41

25. Шараев ПН, Стрелков НС, Кильдиярова РР. Соединительная ткань в детском возрасте. Ижевск, 2005;152

26. Adams E, Frank L. Metabolism of proline and hydroxyprolines. *Ann Rev Biochem* 1980; 9:1005-1061

27. Lowry M, Hall DE, Brosnan JT. Hydroxyproline metabolism by the rat kidney: distribution of renal enzymes of hydroxyproline catabolism and renal of hydroxyproline to glycine and serine. *Metabolism* 1985; 4: 955-961

Поступила в редакцию 17.04.2013 г.

Принята в печать 05.06.2013 г.

© В.П.Ситникова, Ю.В.Пашкова, И.Н.Попова, 2013
УДК [616.611:612.6.05]-053.32

В.П. Ситникова¹, Ю.В. Пашкова¹, И.Н. Попова²

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОВОГО МАРКЕРА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ – ЦИСТАТИНА С В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

V.P. Sitnikova, Y.V. Pashkova, I.N. Popova

USING OF NEW MARKER OF GLOMERULAR FILTRATION RATE EVALUATION – CYSTATIN C IN PEDIATRIC PATIENTS

¹Кафедра госпитальной и поликлинической педиатрии ГБОУ ВПО «Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, ²информационно-аналитический кабинет Воронежской областной детской клинической больницы №1, г. Воронеж, Россия

РЕФЕРАТ

В данной статье рассмотрены возможности применения нового маркера для определения функционального состояния почек в педиатрической практике – цистатина С. **ЦЕЛЬ РАБОТЫ:** определить скорость клубочковой фильтрации различными методами с использованием креатинина, а также нового маркера поражения почек – цистатина С у детей. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** обследовано 83 пациента от 1 мес до 17 лет (средний возраст $4,15 \pm 5,08$ года) с различными нефропатиями. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** определена сывороточная концентрация цистатина С ($1,3 \pm 0,38$ мг/л) и креатинина ($0,62 \pm 0,72$ мг%), а также скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формулам на основании креатинина, цистатина С. Проведена сравнительная характеристика клубочковой фильтрации при различных методах исследования. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** сывороточная концентрация цистатина С не зависит от пола, а его более высокий уровень определяется на первом году жизни. Наиболее важными для практического применения в педиатрии являются формулы с использованием цистатина С и креатинина.

Ключевые слова: цистатин С, креатинин, скорость клубочковой фильтрации, дети.

ABSTRACT

This article discusses the possibility of using a new marker for the determination of renal function in pediatric patients - cystatin C. **AIM OF STUDY:** to determine the glomerular filtration rate using different methods of creatinine, as well as a new marker of kidney injury - cystatin C in children. **PATIENTS AND METHODS:** 83 patients from 1 month to 17 years (mean age $4,15 \pm 5,08$ years) with various nephropathies were examined. **RESULTS:** were determined the serum concentration of cystatin C ($1,3 \pm 0,38$ mg/l), creatinine ($0,62 \pm 0,72$ mg%) and glomerular filtration rate (GFR) using formulas based on creatinine and cystatin C. We conducted a comparative analysis of glomerular filtration with different methods of study. **CONCLUSION:** The serum concentration of cystatin C is independent of sex, and its higher level is determined in the first year of life. The most important for practical use in pediatrics are formulas using cystatin C and creatinine.

Key words: cystatin C, creatinine, glomerular filtration rate, children.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время самым надежным показателем для оценки функционального состояния почек является скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [1]. Определение данного параметра необходимо не только для диагностики и мониторинга нарушения ренальных функций, но и для правильной дозировки потенциально нефротоксичных лекарственных препаратов, а также для оценки потенциальной нефротоксичности рентгеноконтрастных препаратов [2].

Скорость клубочковой фильтрации можно установить с помощью измерения экзогенных и эндогенных маркеров. Применение экзогенных гломерулотропных маркеров (инулин, меченные радионуклеидами комплексоны или рентгеновские контрасты) является трудоемкой, дорогостоящей, длительной процедурой и возможно только в специализированных лабораториях. Поэтому наиболее распространенным в повседневной практике тестом для определения функционального состояния почек остается концентрация эндогенного креатинина в сыворотке крови и его клиренс [1, 3, 4]. Также недостатком этого метода является его зависимость от возраста, пола, расы,

Пашкова Ю.В. 394028, г. Воронеж, ул. Волгоградская, д. 49, кв. 24. ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко. Тел. 8-908-146-50-78, E-mail: pashkovayulia@mail.ru

конституции, пищевого рациона [3, 5]. Кроме того, нельзя исключить погрешность при лабораторном определении креатинина методом Яффе за счет «некреатининовых хромогенов». Использование ферментативного метода определения позволяет избежать подобных неспецифических ошибок, но отсутствие единой корректировки погрешностей вычисления не стандартизировано по методам и лабораториям [5].

Таким образом, возникает необходимость постоянно совершенствовать методы определения СКФ, модифицируя уже существующие и предлагая новые подходы. Продолжается поиск простого, надежного, необременительного для пациентов, даже самых маленьких, и их родителей способа оценки СКФ.

В клинической практике сывороточная концентрация цистатина С (Цис С), как альтернативного маркера почечной функции, применяется крайне редко, особенно в педиатрической нефрологии.

Цистатин С (Цис С) – негликозилированный основной пептид, состоящий из 122 аминокислотных остатков с молекулярной массой около 13 кДа (13 343 – 13 399 Да). Он является важным экстрацеллюлярным ингибитором цистеиновых протеиназ. Продуцируется большинством ядерных клеток и присутствует во всех жидкостях тела. Биосинтез Цис С детерминируется CST3 – геном, который располагается в хромосоме 20 [6–8]. Структура гена Цис С и его промотора определяет высокое постоянство биосинтеза этого эндогенного ингибитора. Уровень Цис С относительно стабилен в системной циркуляции. Неизменность продукции Цис С предохраняет организм от неконтролируемой активации протеолиза. Продукция Цис С считается мало зависящей от различных факторов: воспаления, опухолевого роста, возраста, пола, массы и степени гидратации организма [6, 8].

Сывороточный уровень Цис С многие признают вполне приемлемой оценкой СКФ, имеющей определенные преимущества перед другими доступными тестами и предлагают различные расчетные уравнения [9–18].

Целью работы стало определение скорости клубочковой фильтрации различными методами с использованием креатинина, а также нового маркера поражения почек – Цис С у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 83 пациента с уронефрологической патологией в возрасте от 1 мес до 17 лет (средний возраст $4,15 \pm 5,08$ года), находившихся в нефрологическом и педиатриче-

ском отделении для детей раннего возраста БУЗ ВО «Воронежской областной детской клинической больницы №1».

Концентрацию цистатина С в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов реактивов Biovendor (Чехия) для количественного определения Цис С. Сыворотку крови получали путем центрифугирования образцов (1500 об/мин, 10–15 мин), замораживали и хранили при температуре – 20 °С. Экстинцию опытных и контрольных образцов оценивали с помощью спектрофотометра MULTISCAN EX Termo Electron Corp. (Финляндия).

Концентрацию креатинина в сыворотке крови определяли кинетическим колориметрическим тестом (компенсированный метод Яффе) на анализаторе OLYMPUS (Япония) при помощи наборов реактивов BECKMAN COULTER (США).

Статистический анализ результатов обследования пациентов производился с использованием пакета прикладных программ BIOSTAT, «Statistica 6.0». Критический уровень статистической значимости (p) был принят за 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всем детям с патологией мочевыделительной системы проводилось исследование сывороточной концентрации Цис С и креатинина. Демографические, антропометрические и клинические параметры пациентов указаны в табл. 1.

Определена сывороточная концентрация Цис С ($1,3 \pm 0,38$ мг/л) и креатинина ($0,62 \pm 0,72$ мг%). Среднее значение Цис С у девочек составило $1,31 \pm 0,41$ мг/л, у мальчиков $1,30 \pm 0,33$ мг/л. Достоверных различий в зависимости от пола выявлено не было ($p=0,904$). Концентрация Цис С в сыворотке крови у детей до года ($1,43 \pm 0,37$ мг/л) по сравнению с детьми более старшего возраста ($1,23 \pm 0,36$) была достоверно выше ($p=0,017$).

Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формулам на основании креатинина [9–16], а также на основании концентрации креатинина и Цис С в сыворотке крови [13, 17, 18] (рисунок).

Средняя скорость клубочковой фильтрации по G.J. Schwartz составила $98,83 \pm 31,42$ мл/мин/1,73 м², по R. Counahan – $82,18 \pm 22,21$ мл/мин/1,73 м², по F. Léger – $103,40 \pm 21,86$ мл/мин/1,73 м², по A. Grubb – $87,10 \pm 62,76$ мл/мин/1,73 м², по M. Zappitelli – $106,1 \pm 33,59$ мл/мин/1,73 м², по G. Filler – $74,12 \pm 29,54$ мл/мин/1,73 м², по A. Bokenkamp – $92,33 \pm 38,93$ мл/мин/1,73 м², СКФ₁ по A. Larsson – $61,42 \pm 28,43$ мл/мин/1,73 м², СКФ₂ по

Таблица 1

Основные параметры пациентов

Показатели	Значение	
Пол (%)	56,6	
Девочки/мальчики	43,4	
Возраст, годы	M±σ	Me (min; max)
	4,15±5,08	1,75(0,02; 17)
Рост, м	0,97±0,37	0,83 (0,53; 1,87)
Масса тела, кг	20,44±19,4	12 (3,3; 90)
Площадь поверхности тела, м ²	0,72±0,47	0,52 (0,22; 2,07)
Индекс массы тела, кг/м ²	17,67±3,31	16,99 (11,75; 30,78)
Сывороточная концентрация креатинина, мг%	0,62±0,72	0,5 (0,3; 6,5)
Сывороточная концентрация цистатина С, мг/л	1,3±0,38	1,28 (0,2; 2,4)

Таблица 2

**Скорость клубочковой фильтрации у детей
с нормальной и повышенной концентрацией креатинина в сыворотке крови**

Формула для расчета СКФ	Пациенты с нормальной концентрацией креатинина (n=70)		Пациенты с повышенной концентрацией креатинина (n=12)	
	M±σ	Me (min; max)	M±σ	Me (min; max)
Schwartz G.J. (1976)	107,3±23,56	106,3 (64,13; 173,2)	49,13±25,12	60,06 (5,12; 80,1)
Counahan R.	88,55±14,4	87,57 (61,28; 135,4)	44,98±23,73	51,95 (4,9; 76,54)
Léger F.	109,3±14,58	106,3 (86,31; 150,6)	69,31±26,16	76,54 (26,9; 100,2)
Grubb A.	90,11±66,76	73,99 (19,46; 382)	69,59±25,71	63,15 (26,9; 111,5)
Zappitelli M.	103,7±32,27	101,4 (33,35; 211,5)	119,9±39,15	116,8 (78,6; 211,5)
Filler G.	75,91±30,98	69,44 (34,28; 201,8)	63,68±16,4	60,6 (34,28; 88,63)
Bokenkamp A.	94,72±40,69	86,63 (36,68; 256,4)	78,38±22,88	74,41 (36,7; 112,6)
Larsson A. ₁	63,12±29,9	56,56 (25,58; 187,6)	51,54±14,76	48,53 (25,6; 74,41)
Larsson A. ₂	79,46±50,96	67,26 (24,85; 302,8)	60,6±21,25	55,51 (24,9; 94,88)
Bouvet Y.	80,78±25,56	75,75 (42,7; 208,8)	47,88±25,09	50,34 (8,96; 93,4)
Schwartz G.J. (2009)	88,24±16,38	85,23 (58,47; 122,7)	52,34±23,39	59,34 (11,0; 79,44)
Zappitelli M. (2006)	79,8±18,05	75,51 (51,96; 147,7)	51,72±21,0	59,01 (14,5; 75,69)

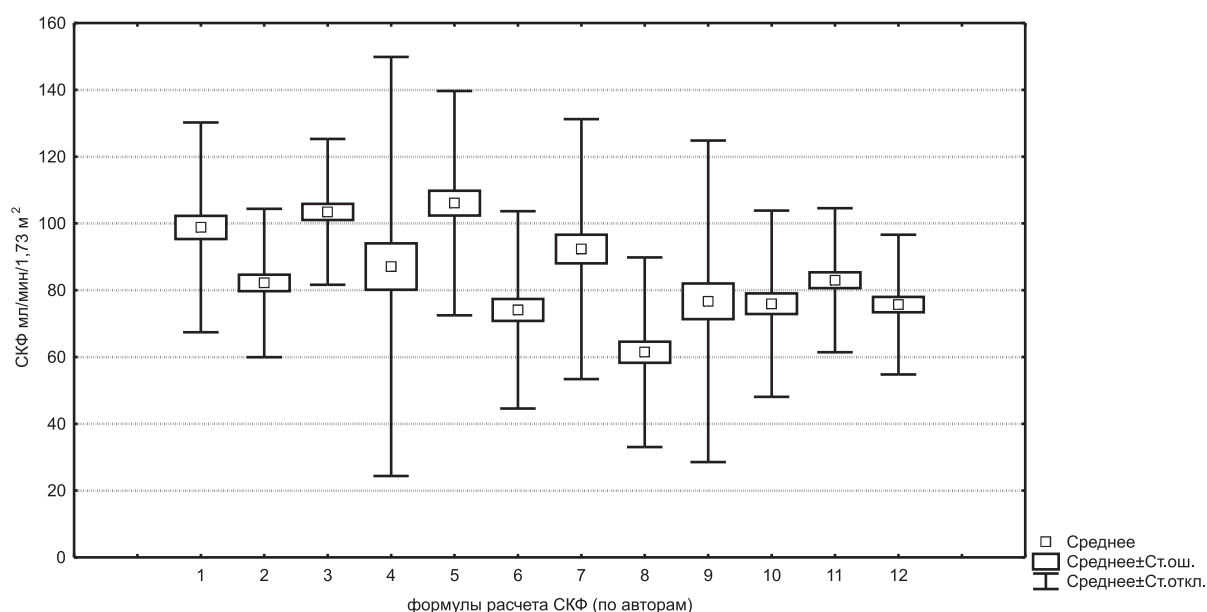


Рисунок. Скорость клубочковой фильтрации у детей. 1 – СКФ по G.J. Schwartz (1976), 2 – СКФ по R. Counahan, 3 – СКФ по F. Léger, 4 – СКФ по A. Grubb, 5 – СКФ по M. Zappitelli, 6 – СКФ по G. Filler, 7 – СКФ по A. Bokenkamp, 8 – СКФ₁ по A. Larsson, 9 – СКФ₂ по A. Larsson, 10 – СКФ по Y. Bouvet, 11 – СКФ по G.J. Schwartz (2009), 12 – СКФ по M. Zappitelli (2006).

A. Larsson – $76,70 \pm 48,15$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, СКФ по Y. Bouvet – $75,96 \pm 27,91$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, по G.J. Schwartz (2009) – $82,99 \pm 21,58$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, по M. Zappitelli (2006) – $75,69 \pm 20,91$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$.

Учитывая, что почти 10% обследованных имели СКФ, рассчитанную по формулам G.J. Schwartz (1976), A. Grubb, G. Filler, A. Larsson, Y. Bouvet, G.J. Schwartz (2009), M. Zappitelli (2006), менее 60 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, нами выделено 2 группы пациентов – с нормальным ($n=70$) и повышенным уровнем креатинина ($n=12$). Сывороточная концентрация креатинина в первой группе составила $0,49 \pm 0,17$ мг%, Цис С – $1,30 \pm 0,35$ мг/л; во второй группе данные показатели были значимо выше ($p=0,0001$) – $1,37 \pm 1,73$ [0,6 (0,5; 6,5)] мг% и $1,47 \pm 0,40$ [1,45 (1,03; 2,4)] мг/л соответственно. Также нами изучалась скорость клубочковой фильтрации в данных группах (табл. 2).

Выявлено достоверное снижение СКФ в группе детей с повышенным содержанием креатинина по формулам G.J. Schwartz (1976), R. Counahan, F. Léger, Y. Bouvet, G.J. Schwartz (2009), M. Zappitelli (2006) ($p=0,0001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В педиатрической практике поиск простого, надежного, малотравматичного, быстрого и относительно недорогого способа установления скорости клубочковой фильтрации приобретает большое значение. Целесообразно комплексное обследование каждого пациента, обобщение полученных данных и внедрение в практику конкретной комбинации биомаркеров, в том числе новых диагностических тестов для оценки скорости клубочковой фильтрации, а следовательно, тяжести и прогноза заболевания с последующей разработкой индивидуальных рекомендаций.

Литературные данные и данные собственного исследования подтверждают, что сывороточная концентрация Цис С у детей незначительно выше на первом году жизни и не зависит от пола [19].

Поскольку в нашем исследовании плазматические клиренсы экзогенных гломерулотропных маркеров не использовались, то в качестве альтернативы для оценки эффективности использования Цис С применялась СКФ по формуле Schwartz G.J. (1976). Среднее значение СКФ по Schwartz G.J. (1976) в группе с нормальной концентрацией сывороточного креатинина составило $107,3 \pm 23,56$ мл/мин, а в группе с повышенной концентрацией достоверно меньше – $49,13 \pm 25,12$ мл/мин ($P=0,0001$). При сопоставлении СКФ, рассчитанной по Schwartz G.J. (1976) и другим формулам, в пер-

вой группе отмечалась положительная линейная корреляция со скоростью клубочковой фильтрации по R. Counahan ($r=0,98$; $p=0,0001$), F. Léger ($r=0,97$; $p=0,0001$); по формулам A. Grubb, G. Filler, СКФ₁ по A. Larsson, СКФ₂ по A. Larsson отмечалась умеренная корреляция при $p=0,08$, что может быть связано с недостаточной большой выборкой. Сильная корреляционная связь выявлена с СКФ по формулам Y. Bouvet ($r=0,64$; $p=0,02$), G.J. Schwartz (2009) ($r=0,97$; $p=0,0001$), M. Zappitelli (2006) ($r=0,93$; $p=0,0001$). Средние значения СКФ в группе детей с нормальной концентрацией креатинина по F. Léger и M. Zappitelli не имели расхождений со средними значениями по G.J. Schwartz (1976), по остальным формулам СКФ была менее 100 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$.

В группе с повышенной концентрацией креатинина отмечалась положительная корреляционная связь СКФ по G.J. Schwartz (1976) с СКФ по R. Counahan ($r=0,88$; $p=0,0001$), F. Léger ($r=0,42$; $p=0,0001$), Y. Bouvet ($r=0,52$; $p=0,0001$), G.J. Schwartz (2009) ($r=0,68$; $p=0,0001$). Только СКФ, рассчитанная по M. Zappitelli, оказалась выше 100 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$.

При сопоставлении скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной различными методами в группах с нормальной и повышенной концентрацией креатинина, выявлена положительная корреляционная связь между СКФ по G.J. Schwartz (1976) и R. Counahan, F. Léger, Y. Bouvet, G.J. Schwartz (2009).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного нами исследования выявлено, что сывороточная концентрация Цис С у детей не зависит от пола. На первом году жизни отмечается повышенный уровень Цис С по сравнению с детьми старшего возраста. Более низкая СКФ, рассчитанная по формулам G.J. Schwartz (1976), R. Counahan, F. Léger, Y. Bouvet, G.J. Schwartz (2009), M. Zappitelli (2006), отмечалась у детей с высокой концентрацией сывороточного Цис С и креатинина. Наиболее важными для практического применения в педиатрии являются формулы для расчета СКФ на основании Цис С и креатинина по Y. Bouvet и G.J. Schwartz (2009).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Каюков ИГ, Смирнов АВ, Эмануэль ВЛ. Цистатин в современной медицине. *Нефрология* 2012;16(1):22-39
2. Grubb A. Non-invasive estimation of glomerular filtration rate (GFR). The Lund model: Simultaneous use of cystatin C- and creatinine-based GFR-prediction equations, clinical data and an internal quality check. *Scand J Clin Lab Invest* 2010;70(2):65-70
3. Комарова ОВ, Цыгин АН, Кучеренко АГ, Смирнов ИЕ.

Цистатин С как маркер почечных функций у детей с ХБП. *Нефрология и диализ* 2010;12(4):272-276

4. Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей, под ред. А.В. Папаяна, Н.Д. Савенковой. Левша. Санкт-Петербург, СПб, 2008; 600

5. Арутюнов ГП, Оганезова ЛГ. Часто задаваемые вопросы о скорости клубочковой фильтрации. *Клиническая нефрология* 2009;3:35-42

6. Черканова МС, Короленко ТА, Филатова ТГ, Бравве ИЮ. Эндогенный ингибитор цистеиновых протеаз цистатин С как предиктор развития атеросклероза и изменения при операции коронарного шунтирования. *Бюллетень СО РАМН* 2007;125(3):133-137

7. Комарова ОВ, Цыгин АН, Кучеренко АГ, Смирнов ИЕ. Цистатин С как маркер почечных функций у детей с ХБП. *Нефрология и диализ* 2010;12(4):272-276

8. Filler G. Cystatin C as a marker of GFR – history, indications, and future research. *Clin Biochem* 2005;38 (1):1-8

9. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976;58:259–263

10. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. R. *Arch Intern Med* 1976;(51)875–878

11. Léger F, F, Y. Coulais, Tafani M, Chatelut E. Estimation of glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol* 2002;17: 903-907

12. Grubb A, Nyman U, Björk J, Lindström V, Rippe B, Sterner G, Christensson A. Simple cystatin C-based prediction equations

for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem* 2005; 51(8):1420-1431

13. Zappitelli M, Parvex P, Joseph L, Paradis G, V. Grey G, Lau S, Bell L. Derivation and validation of cystatin C–based prediction equations for GFR in children. *Am J Kidney Dis* 2006;48:221-230

14. Filler G, Lepage N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? *Pediatr Nephrol* 2003;18:981-985

15. Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C serum concentrations underestimate glomerular filtration rate in renal transplant recipients. *Clin Chem* 1999; 45(10):1866-1868

16. Larsson A, Scand J, Malm J, Grubb A, Hansson L. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Clin Lab Invest* 2004; 64:25-30

17. Bouvet Yann Y, Bouissou FF, Coulais YY, Séronie-Vivien SS. GFR is better estimated by considering both serum cystatin C and creatinine levels. *Pediatr Nephrol* 2006;21(9):1299-1306

18. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider M et al. New Equations to Estimate GFR in Children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20: 629–637

19. Finney H, Newman D, Thakkar H. et al Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. *Arch Dis Child* 2000;82(1):71-75

Поступила в редакцию 17.04.2013 г.

Принята в печать 05.06.2013 г.

© Ж.Г.Левиашвили, Н.Д.Савенкова, О.В.Левичева, Е.А.Снежкова, 2013
УДК [616.61:541.135]-053.32

Ж.Г. Левиашвили¹, Н.Д. Савенкова¹, О.В. Левичева¹, Е.А. Снежкова¹

КАТАМНЕСТИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ BARTTER И GITELMAN

J.G. Leviashvili, N.D. Savenkova, O.V. Levisheva, E.A. Snezhkova

FOLLOW UP MONITORING OF CHILDREN WITH BARTTER AND GITELMAN SYNDROME

¹Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Россия

РЕФЕРАТ

В статье представлено катамнестические наблюдения детей с Bartter синдромом и Gitelman синдромом – тубулопатиями с аутосомно-рецессивным типом наследования, проявляющимися гипокалиемией, метаболическим алкалозом, судорогами, задержкой роста, гипомagneмией при Gitelman синдроме. Описаны особенности течения первичного и вторичного Bartter синдрома, также Gitelman синдрома.

Ключевые слова: Bartter синдром, Gitelman синдром, тубулопатия, дети, катамнез.

ABSTRACT

The article presents a follow-up monitoring of children with Bartter syndrome and Gitelman syndrome - tubulopathies with autosomal – recessive fashion which manifest by hypokalemia, metabolic alkalosis, convulsions, growth restriction, hypomagnesemia in Gitelman syndrome. The features of the course of primary and secondary Bartter syndrome, as well Gitelman syndrome, are described.

Key words: Bartter syndrome, Gitelman syndrome, tubulopathy, children, follow up.

ВВЕДЕНИЕ

Bartter синдром – тубулопатия с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующаяся нарушением систем транспорта K, Na, Cl в толстом восходящем колоне петли Генле, проявляющаяся гипокалиемией, метаболическим алкалозом [1–4]. Bartter синдром назван в честь Frederic Bartter, который первым описал его в 1960 году. Распространенность синдрома составляет 1 на 1 000 000 населения [1–4]. Выделяют Bartter синдром врожденный, первичный, генетически обусловленный и вторичный, в структуре других заболеваний почек. У детей чаще используют классификацию, предложенную Y.Sardani, K.Qin, M.Naas и соавт. [5]. Вторичный синдром Bartter описан при цистинозе, синдроме Kearns-Sayre, Menke's Kinky hair синдроме, семейной дисплазии почек, IgA-нефропатии [1, 5–7]. Существуют шесть подтипов (I, II, III, IV, IVB и V) аутосомно-рецессивного Bartter синдрома, соответствующих шести генетическим дефектам: NKCC2; ROMK; CLC-Kb; CLC-Ka; CASR; NCCT [6, 8].

Gitelman синдром – тубулопатия, характеризующаяся метаболическим алкалозом, гипокалиемией, гипомagneмией, судорогами верхних и нижних конечностей, полиурией и никтурией, гипокальциурией, нормальной концентрационной способностью мочи, задержкой роста, впервые проявляется у детей школьного возраста [1–3]. Распространенность синдрома Gitelman 1 на 40 000–50 000 [1–3, 7, 8].

H.W. Seyberth (2008) систематизировал клинико-генетические варианты тубулопатии с ведущим синдромом гипокалиемии (табл. 1) [3].

Диагностика синдрома Bartter основана на типичных проявлениях в неонатальном возрасте: гипокалиемия, метаболический алкалоз, гипохлоремия, гипокальциемия, гипонатриемия, увеличение ренина, альдостерона, простагландина E₂ в крови, гипостенурия, повышение экскреции Ca, K, Na, Cl с мочой, нефрокальциноз при I, II типах [1, 6, 10–13].

Лечение пациентов с Bartter синдромом проводится НПВП (ингибиторами синтеза простагландинов) и калийсберегающими мочегонными (спиролактон или амилорид). Лечение, направленное на минимизацию последствий увеличения простагландинов, ренина, альдостерона, устранение дефицита объема ОЦК и электролитных нарушений,

Левиашвили Ж.Г. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Кафедра факультетской педиатрии СПбГПМУ. Тел. 952-98-09, E-mail: jannalevi@gmail.com

Таблица 1

Наследственные тубулопатии с гипокалиемией
(Seyberth H.W., 2008)

Заболевание/ Disorder	Ген влияния/ Gene affected	Продукт гена/ Gene product	Клиническое название/ <i>Clinical presentation</i>	Функциональные нарушения/ functional studies
Барттер синдром тип I Bartter syndrome type I	<i>SLC12A1</i>	<i>NKCC2</i>	Аntenатальный Барттер синдром (гиперпростагландин – E-синдром) Antenatal Bartter syndrome (Hyperprostaglandin – E-syndrome)	Концентрационная способность, осмоляльность снижены
Барттер синдром тип II Bartter syndrome type II	<i>KCNJ1</i>	<i>ROMK</i>	Аntenатальный Барттер синдром Bartter Syndrome antenatal	Концентрационная способность, осмоляльность снижены
Барттер синдром тип III Bartter syndrome type III	<i>CLCKB</i>	<i>CLC-Kb</i>	Классический Барттер синдром Classic Bartter syndrome	Концентрационная способность, осмоляльность снижены
Барттер синдром тип IV Bartter syndrome type IV	<i>BSND</i>	CLC-Ka и CLC-Kb Barttin (B-subunit of CLC-Ka and CLC-Kb)	Аntenатальный Барттер синдром (гиперпростагландин – E-синдром) с нейросенсорной глухотой Antenatal Bartter syndrome (Hyperprostaglandin E syndrome) and sensorineural deafness	Концентрационная способность, осмоляльность снижены
Синдром Барттер тип IVB Bartter syndrome type IVB	<i>CLCNKA</i> <i>CLCNKB</i>	CLC-Ka CLC-Kb	Барттер синдром (гиперпростагландин – E-синдром) с нейросенсорной глухотой Antenatal Bartter syndrome (Hyperprostaglandin E syndrome) and sensorineural deafness	Концентрационная способность, осмоляльность снижены
Синдром Барттер тип V Bartter syndrome type V	CASR ген	CaSR	Барттер синдром с гипокальциемией Bartter syndrome with hypocalcemia	Концентрационная способность, осмоляльность снижены
Синдром Гительман Gitelman syndrome	<i>SLC12A3</i>	NCCT	Гительман синдром Gitelman syndrome	Концентрационная способность в норме или слегка снижена, осмоляльность снижена

проводят больным в течение всей жизни [1, 14].

Диагностика синдрома Gitelman основана на проявлениях чаще в школьном возрасте гипомagneмических судорог, гипомagneмии, гипокалиемии, метаболического алкалоза, при гипокальциурии и отсутствии нефрокальциноза [1, 4, 7, 8, 12].

Лечение пациентов с синдромом Gitelman у детей заключается в назначении препаратов магния и калия, что уменьшает электролитные нарушения, предотвращает развитие судорог.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Изучен анамнез 5 детей, 4 из них с Bartter синдромом (1 мальчик и 3 девочки) в возрасте от 6 мес до 10 лет 8 мес и 1 пациент в возрасте 10 лет с Gitelman синдромом. Использованы анамнестический, клинико-лабораторный, молекулярно-генетические методы исследования. Генетическое исследование проведено в лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 5 наблюдаемых пациентов у 4 диагностирован Bartter синдром (у 2 вторичный, у 2 первичный)

и у 1 – Gitelman синдром. Основные проявления Bartter синдрома с неонатального возраста: рвота, диарея, полиурия, полидипсия, признаки обезвоживания, с грудного возраста гипокальциемические судороги, гипокалиемические парезы. Характерные биохимические изменения, такие как гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия, метаболический алкалоз различной степени компенсации, отмечались у детей с раннего возраста. Причиной судорог у пациента с синдромом Gitelman являлась гипомagneмия. У всех детей выявлена задержка роста.

Приводим клинические наблюдения пациентов с синдромами Bartter и Gitelman.

Клинический случай 1. Пациент (31.05.2007 г.р.), 5 лет 11 мес.

Мальчик родился от I беременности, протекавшей на фоне гестоза, многоводия, единственной артерии пуповины. Роды со стимуляцией на сроке 30 нед, масса 1590 г, рост 41 см, с первого дня в отделении реанимации подключен к ИВЛ. Выписан через 2,5 мес с диагнозом: недоношенность, врожденная непереносимость белка коровьего молока, атопический дерматит, правосторонняя пахово-мошоночная грыжа, ане-

Таблица 2

Клинико-лабораторные характеристики детей с синдромом Bartter и Gitelman

Характеристики	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4	Пациент 5
Дата рождения	31.05.2007	24.06.2011	04.03.1985	16.08.2001	18.09.2002
Пол	Муж	Жен	Жен	Жен	Муж
Многоводие	Присутствует	Присутствует	Присутствует	Не отмечено	Не отмечено
Гестационный возраст к рождению	36 нед	36 нед	30 нед	40 нед	40 нед
Начальные проявления	В неонатальном периоде	В неонатальном периоде	В неонатальном периоде	Грудной детский после 1 года	В возрасте 10 лет
Полиурия	+	+	+	+/-	-
Полидипсия	+	+	+	-	-
Проявления	Рвота, жидкий стул, вялость, гипотрофия	Судороги	Лихорадка, рвота, обезвоживание, судороги	Рвота обезвоживание, диарея, гипотрофия	Судороги, слабость, головокружение, рвота
Задержка роста и развития	Присутствует	Присутствует	Присутствует	Не выражена	Присутствует
Кальциурия/нефрокальциноз	Выявлены	Выявлены	Выявлены	Отсутствует	Отсутствует
ЭКГ	Нарушение процессов реполяризации	Синусовая аритмия	S-T ниже изолинии	Аритмия, нарушение процессов реполяризации	Синусовая аритмия, признаки гипокалиемии
Калий крови, ммоль/л	1,6	2,8	1,80 – 3,4	2,1–3,7	2,3
Кальций крови, ммоль/л	2,3	2,4	1,89 – 2,32	2,2	2,2
Натрий крови, ммоль/л	141	137	127 – 137	116,4	139
Хлор крови, ммоль/л	99	95	96	83,7	93
Магний крови, ммоль/л	Норма 0,92	Норма	Норма	Норма	0,53 снижен
Фосфаты крови, ммоль/л	1,1	1,40	1,3	1,2	1,44
Ренин крови, n= 8,30–10,97 пг/мл	8,43	22,46	8,10	8,5	23,38
Альдостерон крови, n=40–310 pg/ml	79,3	565,7	1110,7	210,5	340,6
КОС: pH крови	7,450	7,503–7,604	7,630	7,510	7,46
PCO ₂ мм. рт.ст	37,8	7,502	39,8	37,3 – 35,4	41,3
BE+/-ммоль/л	+ 3,1	+7,4; +21,0	+7,4; +18,7	+10,3; +2,4	5,3
HCO ₃ ⁻ -ммоль/л	26,5	30,4; 43,0	30,4	27,0	28,6
Креатинин крови, ммоль/л	0,06	0,065	0,059	0,08	0,058
Мочевина крови, ммоль/л	7,01	10,1	7,7	7,9	4,93
СКФ (скорость клубочковой фильтрации) по Schwarz, мл/мин	75,4	63,4	63	98,3	113

мия недоношенных. Ребенок в грудном возрасте перенес стафилококковый энтерит, дисбактериоз кишечника. Отмечались частые рвоты, обезвоживание, кишечные колики, запоры, ОРВИ. В 1 год 5 мес при УЗИ у ребенка определили с-м «белых пирамидок». В возрасте 1 год 9 мес обследовался в клинике СПбГПМУ. У пациента диагностированы: задержка психомоторного развития; дискоординация при ходьбе; синдром внутричерепной гипертензии; плоско-вальгусная установка стоп; нарушение осанки. Показатели артериального давления в пределах возрастной нормы. В биохимическом анализе крови выявлены гипонатриемия, гипокалиемия, гипохлоремия,

гипофосфатемия, гипокальциемия, декомпенсированный метаболический алкалоз. Экскреция с мочой калия 36,75 ммоль/сут (N 25–125), натрия 63,70 ммоль/сут (N 40–220), хлора 72,28 ммоль/сут (N 110–250). Суточная экскреция с мочой кальция повышена (8 мг/кг). При УЗИ выявлен двусторонний нефрокальциноз.

Реакция мочи переменна: кислая, щелочная и нейтральная, относительная плотность 1003–1017, отсутствуют протеинурия, глюкозурия.

Установлен клинический диагноз: аутосомно-рецессивный Bartter синдром, антенатальный, I типа с гипокалиемическим метаболическим алкалозом, гиперкальцийурией и нефрокальцинозом.

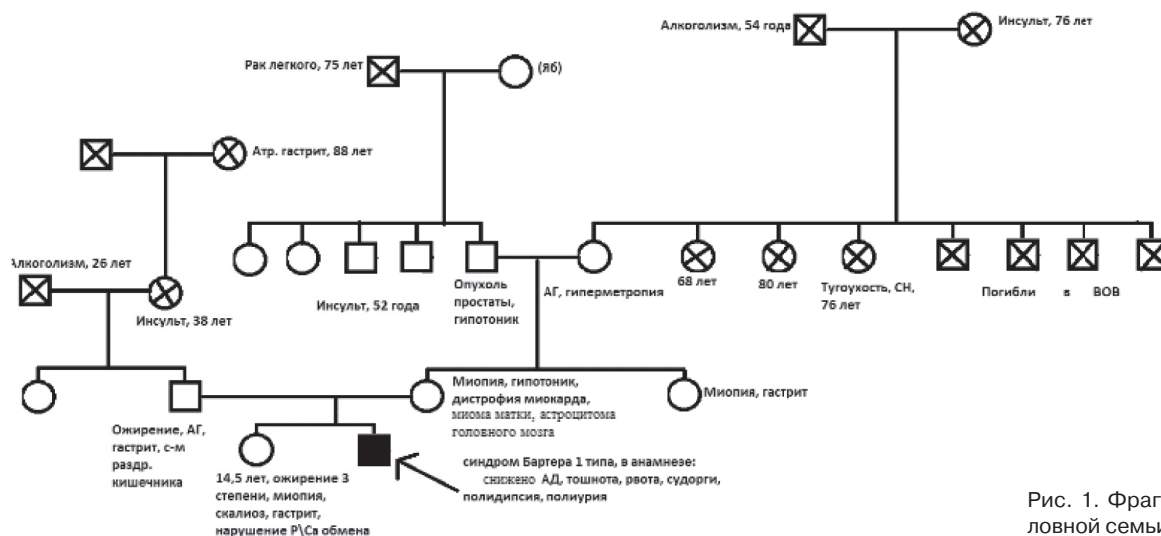


Рис. 1. Фрагмент родословной семьи М.

Хроническая болезнь почек II ст. Гипериммуноглобулинемия IgE. Сенсibilизация к пищевым, бытовым, пыльцевым аллергенам. Атопический дерматит. Резидуально-органическое поражение ЦНС. Задержка психомоторного развития. Синдром дефицита внимания. Энурез.

Генетическое тестирование у ребенка частичного анализа гена SLC12A1/d 26, методом прямого секвестирования в 2–26 экзонах выявило замену с. 3287 C > T (p. Thr1096Ile) в гетерозиготном состоянии. Данная замена не описана в базе данных по мутациям и однонуклеотидным полиморфизмам. Обнаружена описанная ранее в литературе мутация с.1942G A p. Asp648Asn (CM961282). Исследование образцов ДНК родителей пробанда показало наличие замены с. 3287 C > T (p. Thr1096Ile) в гетерозиготном состоянии у отца пробанда. Данные генетического тестирования подтвердили диагноз: антенатальный Bartter синдром I типа с аутосомно-рецессивным наследованием.

С момента установления диагноза ребенок полу-

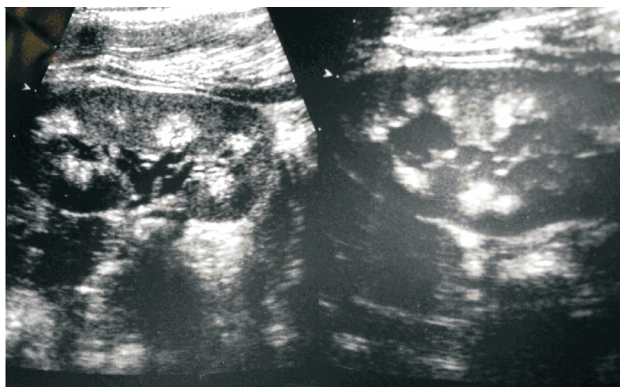


Рис. 2. Результаты УЗИ: нефрокальциноз (клинический случай 1).

чает адекватную терапию индометацином в дозе 3 мг/кг/сут, препаратами калия (панангин, аспаркам). В результате лечения отмечена положительная динамика, метаболический алкалоз и электролитные нарушения крови скорректированы. Установлена задержка физического развития: рост в 3 года составлял 96 см (3 процентиля для возраста 2,5 года), масса тела в 3 года 15,4 кг (<5 процентиля). В результате проводимой терапии рост в возрасте 5 лет 9 мес составляет 114 см, масса тела 21 кг, что соответствует нижней границе нормы.

Клинический случай 2. Пациентка (24.06.2011 г.р.) 1 год 9 мес.

Девочка от I беременности, протекавшей с угрозой прерывания в I триместре (частичная отслойка плаценты), многоводие. Роды на 36-й неделе, быстрые, масса 2490 г, рост 46 см, закричала сразу. Кефалогематома правой теменной области. Состояние тяжелое, обусловленное гипербилирубинемией, у матери Rh-фактор (-), у ребенка Rh (+). Диагностирована гемолитическая болезнь новорожденных по Rh-фактору. Открытое овальное окно. В возрасте 1 мес при проведении ирригоскопии выявлена долихосигма.

Масса тела в 11 мес 6220 г, рост 67 см, АД 90–95 /65 мм рт. ст. Отстает в психомоторном развитии, самостоятельно не сидит, мышечная гипотония. Ведущие симптомы: гипокалиемия, гипокальциемия, метаболический алкалоз, гипофосфатемия, гиперренинемия, гиперальдостеронемия, нефрокальциноз дали основание диагностировать Bartter синдром, антенатальный тип (I или II?), аутосомно-рецессивный с гипокалиемическим метаболическим алкалозом, с нефрокальцинозом. Рахит II,

подострое течение. Вторичный гиперальдостеронизм. Перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза. В результате лечения (индометацин в дозе 2 мг/кг/сут, препараты калия) скорректированы метаболический алкалоз и гипокалиемия.

Клинический случай 3. Пациентка (04.03.1985 г.р.).

Девочка от II беременности, роды в срок, масса 3700, рост 53 см. С 2,5 мес отмечались лихорадка, рвота, признаки обезвоживания, судороги, по поводу чего назначались люминал, преднизолон, инфузионная терапия. При госпитализации в клинику в возрасте 2 года 8 мес диагностированы тяжелые электролитные нарушения: гипонатриемия, гипокалиемия, гипохлоремия, гипокальциемия, декомпенсированный метаболический алкалоз, нефрокальциноз, повышение уровня ренина и альдостерона в крови, нормальное артериальное давление. Установлен диагноз: Bartter синдром аутосомно-рецессивный, антенатальный вариант, с гиперкальцийурией, нефрокальцинозом, гиперпроstagландинемией E. Особенностью случая являлось тяжелое течение синдрома Bartter у пациентки в связи с отсутствием адекватной терапии НПВП, но назначением кортикостероидов в раннем возрасте (дексаметазона, преднизолона). В возрасте 3 года 10 мес девочке в связи с подозрением на опухоль удален левый надпочечник. Выявлены гипоплазия левого надпочечника с очагами аденоматозной гиперплазии за пределами капсулы и склероза. Проведена биопсия почки, в нефробиоптатах обнаружены участки склероза в ЮГА, утолщение базальных мембран клубочков, нефрокальциноз, тубулоинтерстициальные изменения. Тубулопатия, ассоциированная с гиперплазией правого надпочечника, протекала с хронической надпочечниковой недостаточностью и надпочечниковыми кризами, нарушением функции почек. Тяжелое течение с проявлениями хронической надпочечниковой недостаточности и кризов, почечной недостаточности, электролитных, метаболических, сосудистых и гемокоагуляционных нарушений, инфекционных осложнений обусловили летальный исход в возрасте 8 лет. При аутопсии обнаружены участки склероза и гиалиноза клубочков, утолщение базальных мембран клубочков, гиперплазия клеток юкстагломерулярного аппарата, некроз канальцев, тубулярная атрофия, фиброз интерстиция, нефрокальциноз.

Клинический случай 4. Пациентка (16.08.2001 г.р.), 11 лет.

У девочки первые проявления синдрома Bartter отмечены в грудном возрасте. При аденовирусной инфекции у ребенка отмечалась рвота, диагностированы гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия, метаболический алкалоз с избытком бикарбонатов в крови. Повышения артериального давления и нефрокальциноза не выявлено. В возрасте 1 год 1 мес СКФ по формуле Schwarz 91,8 мл/мин, креатинин сыворотки 0,054 ммоль/л. Диагноз синдром Bartter, классический, III тип без нефрокальциноза, установленный в 1г. 1мес. казался убедительным. Своевременно назначенная терапия индометацином, препаратами калия дала эффект, гипокалиемический алкалоз скомпенсирован в результате лечения. В дальнейшем у пациентки отмечались периодические тошнота и рвота, повышенная потливость, тахикардия (ЧСС 100 уд/мин), повышение артериального давления 170/110 мм рт. ст., в том числе на резкий запах или испуг. При эмоциональном возбуждении зафиксированно повышение АД до 245/170 мм рт. ст, ЧСС 120 уд/мин. Периодически возникали головокружения, похолодание конечностей, озноб, выраженная бледность. У девочки в возрасте 10 лет 6 мес обнаружено новообразование правой почки 4х4х6 см по данным УЗИ. На МСКТ с контрастированием визуализировано объемное образование забрюшинного пространства справа. В 10 лет 8 мес креатинин 0,08 ммоль/л. В суточной моче уровень норадреналина и ВМК (ванилинминдальная кислота) значительно повышен. Диагностирована феохромоцитома. Новообразование правильной формы, размерами 7х4х5 см, располагающееся в общей с почкой жировой капсуле, удалено в 10 лет 8 мес. По результатами морфологического исследования установлена феохромоцитома с высокой митотической активностью, пролиферативный индекс 10–15%. После операции сохранялся сдвиг КОС в сторону алкалоза.

Клинический случай 5. Пациент (18.09.2002), 10 лет 6 мес.

Мальчик поступил в клинику нефрологии с жалобами на рвоту, слабость, судороги. Из анамнеза заболевания установлено, что с 9 лет, после травмы головы, отмечались слабость, головокружение, предобморочные состояния, судороги, боли в области сердца. Повышения артериального давления у мальчика не зарегистрировано. При обследовании у ребенка выявлены гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия, значительная гипомagneмия (0,53 ммоль/л), метаболический алкалоз. По данным УЗИ нефрокальциноз отсутствует. Компьютерная

томография головного мозга не показала патологических изменений. Гипомагниемия, гипокалиемия, метаболический алкалоз, гипомагниемические судороги, отсутствие нефрокальциноза, гипокальциурия, манифестация клинических проявлений в школьном возрасте, нормальное, артериальное давление дали основание диагностировать у мальчика Gitelman синдром.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе представлены клинические наблюдения 5 пациентов с синдромами Bartter и Gitelman.

Мы использовали систематику первичных и вторичных вариантов Bartter синдрома, предложенную Y.Sardani, K.Qin, M.Haas и соавт. [5]. Первичный (врожденный) синдром Bartter I типа диагностирован у 2 пациентов (1 мальчик; 1 девочка; клинические случаи 1 и 2), вторичный синдром Bartter с нефрокальцинозом у 2 девочек (клинические случаи 3 и 4). Вторичный Bartter синдром в структуре других заболеваний почек описан в педиатрической литературе M.Vasbich (2004), M.Penessi (2005) [13,14].

Диагноз Bartter синдрома у 4 детей ставился на основании характерных клинических проявлений [1–6].

У детей с Bartter синдром (I, II, III типов) выявлены аритмии, по ЭКГ – синусовая аритмия, короткий PQ, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, снижение сегмента ST ниже изолинии, как результат гипокалиемии. C.Malafronte и соавт. (2004) указывают, что у детей с Bartter синдромом, III типа чаще, чем при других типах, диагностируют аритмии, гипокалиемическую кардиопатию [15].

Нарушение реабсорбции хлорида натрия в петле Генле обуславливает снижение осмоляльности канальцевой жидкости, в отсутствии адекватной секреции АДГ моча с низкой относительной плотностью и осмоляльностью [1, 2, 4, 8, 10, 16, 17]. У описываемых детей с Bartter синдромом (тип I, II) зафиксировано снижение концентрации мочи.

Для Bartter синдрома (тип I, II) с проявлением во внутриутробном периоде или антенатально характерно увеличение простагландина E_2 (сосудорасширяющих простагландинов) [4, 9–12, 18]. У 3 наблюдаемых пациентов (клинические случаи 1, 2 и 3) с Bartter синдромом отмечено повышение простагландина E_2 , тяжелое течение с антенатальным проявлением.

Длительная стимуляция секреции ренина простагландинами PGE_2 , PGI_2 приводит к гиперплазии юкстагломерулярного аппарата; развивается гипер-

ренинемия, повышается уровень ангиотензина II в крови [18, 20–23]. По результатам биопсии обнаружена гиперплазия ЮГА у пациентки (клинический случай 3) с тяжелым течением антенатального Bartter синдрома I типа.

Стимулирующее действие ангиотензина II на кору надпочечников нивелируется гипокалиемией, поэтому уровень альдостерона при Bartter синдроме повышается умеренно [17, 24], что отмечено у наблюдаемых нами пациентов с синдромом Bartter. Сочетание вторичного гиперальдостеронизма, увеличение дистальной экскреции натрия, калия, хлора, секреции ионов водорода в дистальных канальцах, гипокалиемии и метаболического алкалоза характерно для синдрома Bartter [1, 2, 4, 24, 25].

Вторичный гиперальдостеронизм отмечен у 2 пациентов с синдромом Bartter (клинические случаи 2 и 3).

Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (ингибиторы синтеза простагландинов) нормализуют клинические и лабораторные нарушения при Bartter синдроме [19].

У 3 пациентов с Bartter синдромом (клинический случай 1, 2, 3) диагностированы гиперкальциурия и нефрокальциноз.

Нормальное или несколько сниженное артериальное давление у 3 пациентов с Bartter и у одного с Gitelman синдромами связано с тем, что вазопрессорному эффекту избытка ангиотензина II противодействует высокий уровень простагландина II, в результате артериальное давление у пациентов с синдромом Bartter остается нормальным, со склонностью к гипотонии [1, 26]. Только в одном случае у девочки с вторичным Bartter синдромом (клинический случай 4) с 10 лет эпизоды тяжелой артериальной гипертензии, провоцируемые эмоциональным переживанием, резкими запахами и физической нагрузкой, являлись проявлениями феохромоцитомы.

Феохромоцитома – гормонально-активная опухоль (чаще доброкачественная, реже злокачественная) мозгового слоя надпочечников или хромафинной ткани вне надпочечников (параганглиома) [27]. В 75% случаев феохромоцитомы располагается в одном из надпочечников, чаще – в правом [27], что обнаружено у пациентки. В литературе нам не встретилось описания у детей и взрослых Bartter синдрома при феохромоцитоме. По-видимому, это новый синдром, характеризующийся ассоциацией Bartter синдрома и феохромоцитомы. Целесообразно проведение молекулярно-генетического исследования. В раннем наблюдении пациентки (04.03.1985 г.) с Bartter синдромом (клинический

случай 3) была выявлена патология надпочечников – гипоплазия левого надпочечника с очагами аденоматозной гиперплазии за пределами капсулы и склероза, протекающая с надпочечниковой недостаточностью. Повышения артериального давления не отмечалось. Согласно классификации, феохромоцитомы (феохромобластомы) клинически может протекать без повышения артериального давления в 10% с гипофункцией коры надпочечников [27]. Однако в удаленном надпочечнике не обнаружено морфологических признаков феохромоцитомы. Описания у детей аналогичных ассоциаций Bartter синдрома и патологии надпочечников в литературе нам не встретилось.

По данным литературы, при тяжелом течении Bartter синдром в некоторых случаях прогрессирует в хроническую болезнь почек (ХБП) [1, 3, 10, 28–30].

У мальчика (клинический случай 1) с клинико-генетическим подтвержденным Bartter синдромом I типа диагностирован исход в ХБП II ст. в возрасте 5 лет 9 мес.

Молекулярно-генетическое исследование частичного анализа гена SLC12A1/d 26, проведенное у этого пациента, обнаружило известную при Bartter синдроме мутацию и выявило замену с. 3287 C > T (p. Thr1096Ile) в гетерозиготном состоянии, не описанную в базе данных по мутациям и однонуклеотидным полиморфизмам. При антенатальном Bartter синдроме описаны мутации геномного локуса NKCC2 (SLC12A1), который кодирует селективный фуросемид-чувствительный Na-K-2Cl⁻ 1 (I тип), мутации в гене KCNJ11, кодирующем калиевые каналы ROMK (II тип) [31, 32].

Множество мутаций, большой размер участков в гене, внутрисемейная неоднородность и высокая стоимость ограничивают широкое применение молекулярно-генетического исследования [1, 3].

У всех пациентов отмечена задержка роста, которую объясняют гипокальциемией, гипофосфатемией, гипокалиемией [33].

У 3 детей с Bartter синдромом (клинические случаи 1, 2, 4) баланс электролитов стабилизирован назначением индометацина, препаратов калия. Проводимая терапия способствовала физическому росту и развитию пациентов.

М. Vaisbich и соавт. (2004) показали эффективность терапии индометацином у детей с синдромом Bartter, однако авторы отметили развитие осложнений (гастрит, язва желудка) у детей в 50% [14]. Длительное применение индометацина привело к развитию гастрита, кишечных колик у пациента (клинический случай 1).

По данным литературы, применение менее токсичного препарата из группы ингибиторов ЦОГ-2 рофекоксиба (refecoxib, селективный ингибитор циклооксигеназы-2) в начальной дозе 0,6–0,7 мг/кг/сут дает снижение полиурии, гиперпростагландинурии, гиперкальциурии и нефрокальциноза [14, 34].

Gitelman синдром диагностирован у пациента (клинический случай 5) школьного возраста, который проявлялся судорогами верхних и нижних конечностей, гипокалиемией, гипомagneмией, метаболическим алкалозом. Возраст к моменту манифестации и клиника Gitelman синдрома у пациента соответствуют данным литературы [1, 35–37].

Основными лабораторными дифференциально-диагностическими критериями диагностики синдрома Gitelman являлись школьный возраст к моменту манифестации, гипомagneмия и гипокальциурия, нормальная концентрационная способность почек. У больных с синдромом Gitelman, как правило, снижено артериальное давление [38], что отмечено в нашем наблюдении. Хондрокальциноз формируется при хронической, тяжелой гипомagneмией (депозиты кальция пирофосфата и артрит) [39, 40]. Данных за хондрокальциноз у пациента не получено. Адекватная терапия препаратами магния и калия у пациента привела к купированию судорожного синдрома, коррекции метаболического алкалоза, гипомagneмией и гипокалиемией.

Постоянная заместительная терапия препаратами магния и калия позволяет корректировать уровни калия и магния у пациентов с синдромом Gitelman [18, 26]. В отличие от синдрома Bartter, при синдроме Gitelman экскреции PGE₂ в норме, поэтому прием НПВП не оправдан [18]. Полагают, что назначение ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (АПФ) пациентам с синдромами снижает уровни ангиотензина II и альдостерона [19]. Однако острое снижение уровня циркулирующего ангиотензина II на фоне приема ингибиторов АПФ может привести к симптоматической гипотензии у пациентов с Bartter и Gitelman синдромами [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Bartter и Gitelman синдромы у детей являются клинически тяжелыми (в зависимости от типа) редкими тубулопатиями. Основная задача педиатра-нефролога заключается в ранней клинико-лабораторной, молекулярно-генетической диагностике первичных и вторичных форм тубулопатии, назначении адекватной пожизненной терапии и предотвращении развития осложнений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Emmett M, Sterns RH, Forman JP. Bartter and Gitelman syndromes. Last literature review version 19.2. 2011; updated
2. Lifton RP, Somlo S, Giebisch GH, Seldin DW. *Genetic disease of the kidney* 2009; ELSEVIER 229-247
3. Seyberth HW. An improved terminology and classification of Bartter-like syndromes. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008 [Medline]
4. Seyberth HW, Schlingmann KP, Bartter – and Gitelman – like syndromes: salt – losing tubulopathies with loop or DCT defects. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:1789-1802
5. Sardani Y, Qin K, Haas M. et al. Bartter Syndrome complicated by immune complex nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 913-918
6. Prasad Devarajan, Craig B Langman, Pediatric Bartter Syndrome Updated: (2011), 14
7. Савенкова НД, Папаян АВ, Левиашвили ЖГ. Тубулопатии в практике педиатра. СПб., 2006; 103:114
8. Левиашвили ЖГ, Савенкова НД. Барттер синдром у детей. *Нефрология* 2012, 16; 3 (выпуск 2): 25-33
9. Proesmans W. Treadingthrough the mizmaze of Bartter syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:896-902
10. Tourne G, Collet F, Varlet MN, et al. Prenatal Bartter's syndrome. Report of two cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2003; 32:751
11. Bhamkar RP, Gajendragadkar A. Antenatal Bartter's syndrome with sensorineural deafness. *Indian J of Nephrology* 2009; 19 (1): 23–26
12. Lüthy C, Bettinelli A, Iselin S, et al. Normal prostaglandinuria E2 in Gitelman's syndrome, the hypocalciuric variant of Bartter's syndrome. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:824–828
13. Penessi M, Marchetti F, Crovella C, et al. A new mutation in two siblings with cystinosis presenting with Bartter Syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 217-219
14. Vasbich MH, Fujimura MD, Koch VH. Bartter Syndrome: benefits and side effect of long-term treatment. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:858-863
15. Malafronte C, Borsa N, Tedeschi S et al. Cardiac arrhythmias due to severe hypocalcemia in a patient with classic Bartter Disease. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1413-1415
16. Birkenhäger R, Otto E, Schürmann MJ, et al. Mutation of BSND causes Bartter syndrome with sensorineural deafness and kidney failure. *Nat Genet* 2001; 29:31
17. Bettinelli A, Borsa N, Bellantuono R, et al. Patients with biallelic mutations in the chloride channel gene CLCNKB: long-term management and outcome. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:91
18. Kömhoff M, Reinalter SC, Gröne HJ, Seyberth HW. Induction of microsomal prostaglandin E2 synthase in the macula densa in children with hypokalemic salt-losing tubulopathies. *Pediatr Res* 2004; 55:261
19. Morales JM, Ruilope LM, Praga M, et al. Long-term enalapril therapy in Bartter's syndrome. *Nephron* 1988; 48:327
20. Kobayashi K, Uchida S, Okamura HO, et al. Human CLC-KB gene promoter drives the EGFP expression in the specific distal nephron segments and inner ear. *J Am Soc Nephrol* (2002); 13:1992
21. Janssen AG, Scholl U, Domeyer C, et al. Disease-causing dysfunctions of barttin in Bartter syndrome type IV. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:145
22. Estévez R, Boettger T, Stein V, et al. Barttin is a Cl- channel beta-subunit crucial for renal Cl-reabsorption and inner ear K+ secretion. *Nature* 2001; 414:558
23. Izzedine H, Tankere F, Launay-Vacher V, Deray G. Ear and kidney syndromes: molecular versus clinical approach. *Kidney Int* 2004; 65:369
24. Konrad M, Weber S. Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:249
25. JiW, Foo JN, O'Roak BJ, et al. Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. *Nat Genet* 2008; 40:592
26. Mizuno K, Yamazaki M, Fukuchi S. Hypotensive response to angiotensin I-converting enzyme inhibitor in Bartter's syndrome. *N Engl J Med* 1979; 300:1057
27. <http://www.eurolab.ua/encyclopedia/324/2092/>. Феохромоцитома. Эндокринология
28. Calò LA, Marchini F, Davis PA, et al. Kidney transplant in Gitelman's syndrome. Report of the first case. *J Nephrol* 2003; 16:144
29. Каюков ИГ. Синдромы Барттера и Гительмана у взрослых. Материалы II Всерос. конф. по редким заболеваниям и редко применяемым медицинским технологиям «Дорога жизни» СПб., 21-22 апреля 2011; 34-35.
30. Madariaga L, Garsia-Castano A, De Nancrales P.G, Long term prognosis of our cohort of patients with genetically confirmed Bartter syndrome (BS) type II, III. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:1670-1671
31. Garsia-Castano A, De Nancrales P.G, Madrid A, Molecular genetic diagnosis of Bartter syndrome (BS) type III. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:1671-1672
32. Waldegger S, Jentsch TJ. From tonus to tonicity: physiology of CLC chloride channels. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1331
33. Vigano C, Amoroso C, Barretta F, Renal phosphate handling in Gitelman syndrome the results of case-control. *Pediatr Nephrol* 2013; 28:65-70
34. Hené RJ, Koomans HA, Dorhout Mees EJ, et al. Correction of hypokalemia in Bartter's syndrome by enalapril. *Am J Kidney Dis* 1987; 9:200
35. Colussi G, Rombolà G, De Ferrari ME, et al. Correction of hypokalemia with antialdosterone therapy in Gitelman's syndrome. *Am J Nephrol* 1994; 14:127
36. Riveira-Munoz E, Chang Q, Godefroid N, et al. Transcriptional and functional analyses of SLC12A3 mutations: new clues for the pathogenesis of Gitelman syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1271
37. Gross P, Gitelman Syndrome: when will it turn into Gitelman disease. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 613-616
38. Cruz DN, Simon DB, Nelson-Williams C, et al. Mutations in the Na-Cl cotransporter reduce blood pressure in humans. *Hypertension* 2001; 37:1458
39. Wang WH, Lu M, Hebert SC. Cytochrome P-450 metabolites mediate extracellular Ca(2+)-induced inhibition of apical K+ channels in the TAL. *Am J Physiol* 1996; 271:C103
40. Ea HK, Blanchard A, Dougados M, Roux C. Chondrocalcinosis secondary to hypomagnesemia in Gitelman's syndrome. *J Rheumatol* 2005; 32:1840

Поступила в редакцию 08.04.2013 г.

Принята в печать 05.06.2013 г.

© В.В.Савош, А.В.Сукало, Т.А.Летковская, И.А.Козыро, Н.И.Тур, 2013
УДК 616.612:615.357

В.В. Савош³, А.В. Сукало¹, Т.А. Летковская³, И.А. Козыро¹, Н.И. Тур²

ДИСГЕНЕЗИЯ ПРОКСИМАЛЬНЫХ КАНАЛЬЦЕВ ПОЧКИ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ С БЛАГОПРИЯТНЫМ ИСХОДОМ

V.V. Savosh, A.V. Sukalo, T.A. Letkovskaja, I.A. Kozyro, N.I. Tur

RENAL PROXIMAL TUBULES DISGENESIS: CASE HISTORY WITH SUCCESSFUL OUTCOME

¹ Белорусский государственный медицинский университет, 1-я кафедра детских болезней; ² 2-я детская городская клиническая больница, г. Минск; ³ Белорусский государственный медицинский университет, кафедра патологической анатомии

РЕФЕРАТ

Авторы приводят описание случая диагностики врожденной дисгенезии проксимальных канальцев почки, явившейся причиной хронической почечной недостаточности у новорожденного ребенка. Диагноз морфологически верифицирован в возрасте 11 дней, включая иммуногистохимическое исследование нефробиоптата с антителами к эпителиальному мембранному антигену. С 3-дневного возраста было налажено проведение автоматического перитонеального диализа и сеансов вено-венозной гемофильтрации с последующей успешной трансплантацией почки (в возрасте 4,1 года).

Ключевые слова: дисгенезия проксимальных почечных канальцев, хроническая почечная недостаточность, заместительная почечная терапия.

ABSTRACT

Authors describe a case of diagnostic of proximal renal tubules congenital dysgenesis led to chronic kidney disease in newborn. Diagnosis was morphologically proved at the age of 11 days, including immunohistochemical study of kidney biopsy specimen with monoclonal antibodies to epithelial membrane antigen. Automatic peritoneal dialysis and veno-venous hemofiltration were started at the age of 3 days with positive effect. The successful kidney transplantation was done in 4,1 years old child.

Key words: renal proximal tubules dysgenesis, chronic kidney disease, renal replacement therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Почечная канальцевая дисгенезия (ПКД), синдром примитивных почечных канальцев, дисгенезия проксимальных канальцев почки – это редкая, в большинстве случаев летальная форма поражения почек, характеризующаяся недостаточным количеством или отсутствием проксимальных канальцев [1]. О частоте этого заболевания судить тяжело, поскольку большинство имеющихся публикаций посвящены описанию отдельных случаев ПКД, как причины полной анурии в периоде новорожденности или в качестве находки в секционном материале. Единичные эпидемиологические исследования ПКД, выполненные на аутопсийном материале плодов (≥ 20 нед гестации) и мертворожденных, продемонстрировали частоту этого заболевания от 0,78 [2] до 1,4% [3] случаев перинатальной смерти.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Представляем клинический случай пациента с вро-

жденной ХПН вследствие дисгенезии проксимальных канальцев почки.

Мальчик С., родился от I беременности I родов на сроке гестации 36–37 нед путем операции кесарева сечения по показаниям со стороны матери (наличие симфизиопатии). Мать ребенка в I–II триместрах беременности неоднократно лечилась по поводу острых респираторных и урогенитальных инфекций, кроме того, с 29-й недели беременности периодически беспокоили боли в области лонного сочленения (симфизит), по поводу которых она краткосрочно принимала нимесулид в терапевтической дозе. В III триместре беременности при УЗИ начали регистрировать маловодие и хроническую внутриматочную гипоксию плода.

Масса тела ребенка при рождении 2880 г, длина 51 см. Оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. Через 3 ч после рождения по причине нарастания дыхательной недостаточности ребенок был переведен на ИВЛ. Выслушивался выраженный систолический шум над всей областью сердца, однако проведенное УЗИ позволило исключить диагноз порока сердца.

В течение последующих 2 сут состояние ребенка прогрессивно ухудшалось. Диурез отсутствовал, появились отеки, прибавка в массе тела 265 г. В общем анализе крови отмечался лейкоцитоз со сдвигом в формуле влево, увели-

Козыро И.А. Республика Беларусь. 220116, Минск, пр. Дзержинского, д. 83. У.О. «Белорусский государственный медицинский университет» 1-я кафедра детских болезней. E-mail: Kozyroia@mail.ru

чение CO_2 , в биохимическом анализе крови – повышение уровня креатинина до 210–360 мкмоль/л, мочевины – до 21,5 ммоль/л; со стороны кислотно-основного состояния – компенсированный метаболический ацидоз (pH 7,33, P_{CO_2} = 31 мм рт. ст., SB = 19 ммоль/л, BE = –2,0 ммоль/л).

С учетом тяжести состояния, обусловленной интоксикацией, выраженной гипергидратацией на фоне острой почечной недостаточности (ОПН) и нарастанием полиорганной недостаточности, в 3-дневном возрасте ребенку по экстренным показаниям имплантирован перитонеальный катетер и начато проведение автоматического перитонеального диализа (АПД). С 5-го дня жизни, учитывая неэффективную ультрафильтрацию на перитонеальном диализе (значительное увеличение массы тела, нарастание отеочного синдрома, нестабильную гемодинамику), мальчику добавлено проведение сеансов вено-венозной гемофильтрации (CVVH).

В ходе комплексного обследования ребенка исключены нарушение кровотока в почечных сосудах, патология со стороны мочевыводящих путей. Для морфологической верификации диагноза в возрасте 11 дней под УЗ-контролем произведена чрескожная пункционная нефробиопсия нижнего полюса правой почки.

При световой микроскопии в нефробиоптате выявлено 28 клубочков фетального типа, все клубочки малокровны, со значительным расширением капсулы Шумлянского–Боумана с накоплением в ее просвете большого количества ультрафильтрата (рис. 1).

Отмечались значительные изменения канальцев и интерстиция. Канальцевый эпителий с явлениями гиалиново-капельной и гидропической дистрофии, некроз отдельных эпителиоцитов (рис. 2), просвет канальцев расширен, заполнен эозинофильным содержимым, имеются единичные канальцевые кисты.

В строме наблюдались отек и миелоз, преимущественно мозгового слоя, а также выраженная очаговая круглоклеточная инфильтрация с примесью большого количества эозинофильных лейкоцитов (рис. 3).

Для дифференциации имеющихся в препарате канальцев выполнено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование нефробиоптата с моноклональными антителами (АТ) к эпителиальному мембранному антигену (ЭМА) (DakoCytomation, Дания), который в норме маркирует дистальные канальцы и собирательные трубочки (рис. 4).

В результате ИГХ-исследования было выявлено позитивное окрашивание практически всех имею-

щихся в препарате канальцев, что позволило отнести их к собирательным трубочкам или дистальным канальцам, в то время как неокрашенными, т.е. проксимальными, оставались лишь единичные канальцы (рис. 5).

Таким образом, практически полное отсутствие в ткани почки проксимальных канальцев в сочетании с нарушением оттока мочи и развитием почечной недостаточности с первых дней жизни ребенка позволило выставить диагноз редкой врожденной патологии – дисгенезии проксимальных канальцев (ДПК). Учитывая отсутствие случаев врожденной почечной недостаточности в семье, а также наличие у матери сопутствующей патологии во время беременности и прием ею лекарственных препаратов (в частности нимесулид), в данном случае ДПК, вероятнее всего, следует отнести к приобретенной форме.

К моменту катамнеза пациенту 5 лет. Все время с рождения ребенок находился на почечной заместительной терапии методом ПД, а в возрасте 4 года 1 мес (по достижении массы тела 14,4 кг) пациенту проведена операция трансплантации родственной почки (донором стал отец мальчика). Функция трансплантата удовлетворительная.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы представили клиническое наблюдение пациента, которому в период новорожденности был установлен диагноз врожденной ХПН вследствие дисгенезии проксимальных канальцев почки, начата заместительная почечная терапия методом перитонеального диализа.

Впервые ДПК как семейное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, описал J.E. Allanson в 1983 г. у двух мертворожденных девочек от двух беременностей у некровнородственной пары из Китая. Гистологически на аутопсии отсутствовали проксимальные канальцы, а все канальцы напоминали собирательные трубочки [1]. Всего в мировой литературе описано 48 случаев этой аномалии, в большинстве случаев всего ассоциированной с синдромом Поттера (низко посаженные уши, плоский нос, аномалии конечностей, гипоплазия костей свода черепа) и легочной гипоплазией [2, 3]. ДПК может быть как наследственной, так и приобретенной.

Наследственная форма является семейным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования, гомозиготными или гетерозиготными мутациями в генах, кодирующих ренин, ангиотензиноген, ангиотензин-превращающий фермент и рецептор к ангиотензину II [4]. Приобрет-

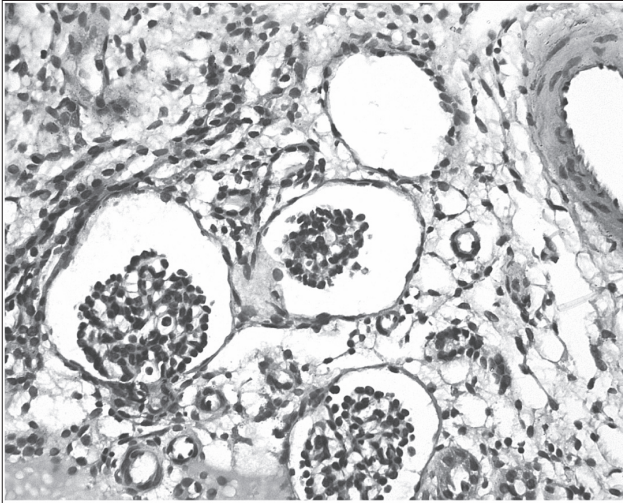


Рис. 1. Клубочки фетального типа с расширением капсулы Шумлянско-Боумана. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

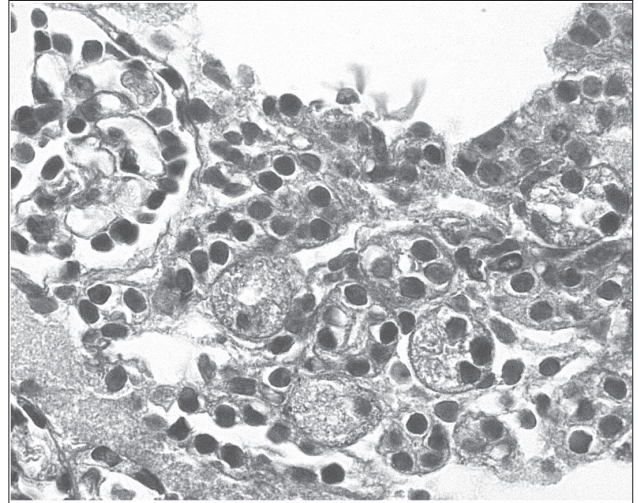


Рис. 2. Некроз эпителиальных клеток в отдельных канальцах. Окраска по Массону. Ув. 1000.

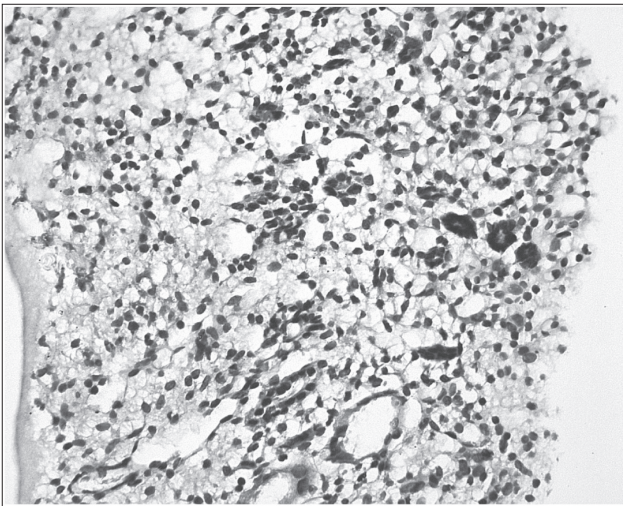


Рис. 3. Интерстициальная инфильтрация с примесью большого количества эозинофилов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

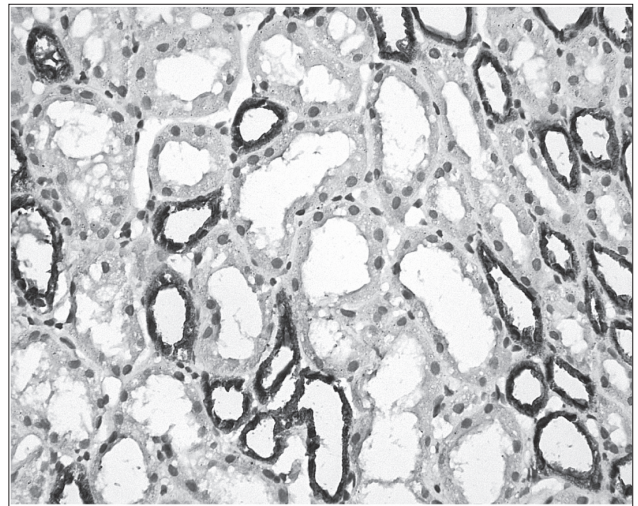


Рис. 4. ИГХ-окрашивание с АТ к ЭМА. Экспрессия ЭМА в нормальной ткани почек. Хромоген DAB. Ув. 400.

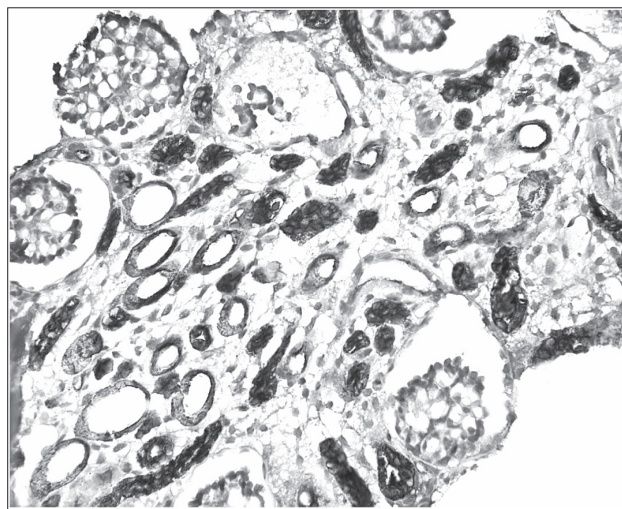


Рис. 5. ИГХ-окрашивание с АТ к ЭМА. Экспрессия ЭМА во всех имеющихся канальцах. Хромоген DAB. Ув. 400.

ретенные формы могут быть обусловлены приемом матерью во время беременности различных медикаментозных препаратов либо внутриутробной гипоксией (фето-фетальный синдром, акардия) [3]. В литературе описаны случаи развития канальцевой дисгенезии, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами [5], ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, блокаторами рецепторов к ангиотензину II [6], тироксину [7]. В редких случаях возможно развитие ПКД как одностороннего поражения на фоне стеноза почечной артерии при артериитах или кальцинозе средней оболочки (media) артерии [8]. Клиника и патоморфология почек оказались идентичными находкам у пациентов с наследственной и приобретенной формой данной патологии [9].

Гистологически ПКД характеризуется уменьшением или отсутствием проксимальных канальцев, наличием примитивных канальцев; повышенным количеством нормально дифференцированных, тесно расположенных клубочков, диффузным утолщением стенок артериол, а также выраженным интерстициальным нефритом и фиброзом [1, 3]. При окраске препаратов реактивом Шиффа в большинстве случаев отсутствует щеточная каемка канальцевого эпителия. ИГХ эпителиального мембранного антигена (ЭМА), который селективно связывается с дистальными канальцами и собирательными трубочками, демонстрирует полное отсутствие или значительное снижение количества проксимальных и преобладание в ткани почек дистальных канальцев [10].

Патогенез заболевания до конца не изучен. Имеется гипотеза о том, что внутриутробная ишемия клубочков приводит к их недоразвитию и нарушению формирования других отделов нефрона, в первую очередь проксимальных канальцев, что нарушает процесс формирования и выведения мочи и является причиной развития последующих клинических проявлений – маловодия, почечной недостаточности [1, 2]. Маловодие при антенатальном УЗИ-исследовании плода появляется не сразу, а, как правило, с 22-й недели гестации, что приводит к различным деформациям у плода в связи с давлением стенки матки и формированием синдрома Поттера [1, 3].

М. Barr и соавт. отмечают отсутствие четкой взаимосвязи между сроком появления маловодия и наличием сопутствующих легочных аномалий [11]. Если олигогидрамнион по времени непродолжителен, то легочные аномалии могут не развиваться.

Пренатальная диагностика ПКД крайне затруднительна, особенно в случае приобретенных форм

или отсутствия семейного анамнеза при рождении первого ребенка. По данным С. Ramalho ДПК можно предположить лишь в том случае, если определяется маловодие на поздних сроках беременности и нормальные по размеру, гиперэхогенные почки при УЗИ-исследовании, с неизменным почечным кровотоком при доплерографии [5]. Однако данные признаки не являются патогномоничными для ПКД, аналогичная ультразвуковая картина может наблюдаться при ряде других заболеваний почек (поликистоз почек, токсическое повреждение почки (особенно при цитомегаловирусной инфекции), синдромах Барде–Бидля и Меккеля и др.) [12].

Прогноз ПКД неблагоприятный, в абсолютном большинстве случаев заболевание является летальным в неонатальном периоде, а в 15% случаев смерть наступает внутриутробно [10]. Лечение симптоматическое с поддержанием водно-электролитного баланса и питания, хронический диализ. Наблюдаемому нами ребенку проведена трансплантация родственной почки в возрасте 4 года 1 мес. Трансплантация почки возможна в возрасте 1–2 лет (по достижении массы тела свыше 10 кг). Однако в Японии в 2006 г М. Uematsu и соавт. зафиксировали единственный случай спонтанного восстановления диуреза в возрасте 29 дней у девочки с ПКД, рост и развитие которой в дальнейшем не отличались от нормальных [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное клиническое наблюдение указывает на возможность начала проведения заместительной почечной терапии ребенку в возрасте 3 дней, что позволило сохранить жизнь, обеспечить рост и развитие ребенка при наличии тяжелой врожденной патологии – дисгенезии проксимальных почечных канальцев.

Тактика ведения беременных женщин, особенно при наличии у будущей мамы соматической патологии, требует пристального внимания к назначению любых лекарственных препаратов с учетом их возможного тератогенного эффекта.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Allanson JE, Hunter AGW, Mettler GS, Jimenez C. Renal tubular dysgenesis: a not uncommon autosomal recessive syndrome: a review. *Am J Med Genetics* 1992; 43:811-814
2. M. Moldavsky Renal tubular Dysgenesis in Israel: Pathologist's experience and literature review. *IMAJ* 2009; 11:6-9
3. Genest DR, Lage J. Absence of normal-appearing proximal tubules in the fetal and neonatal kidney: prevalence and significance. *Hum Pathol* 1991; 22: 147–53
4. Allanson JE, Pantzar JT, MacLeod PM. Possible new autosomal recessive syndrome with unusual renal histopathological changes. *Am J Med Genet* 1983; 16: 57-60
5. Ramalho C, Matias A, Brandao O, Montenegro N. Renal

tubular dysgenesis: report of two cases in a non-consanguineous couple and review of the literature. *Fetal Diagn Ther* 2007; 22: 10-13

6. Vavasseur C. Conduite a tenir echographique devant des reins hyperechogenes. *Med Foet Echo Gynecol* 2006; 66: 30-39

7. Lacoste M, Guicharnaud L, Mounier F et al. Renal tubular dysgenesis, a not uncommon autosomal recessive disorder leading to oligohydramnios: Role of the Renin-Angiotensin system. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2253-2263

8. Robin YM, Reynaud P, Orliaguet T et al. Renal tubular dysgenesis like lesions and hypocalvaria: Report of two cases involving indomethacin. *Pathol Res Pract* 2000; 196: 791-794

9. Querfeld U, Ramalho C, Allanson JE et al. RTD: a report of two cases. *J Perinatal* 1996; 16: 498-500

10. Mukta M, Pankaj H, Vinay A et al. Renal tubular dysgenesis. *Indian J Pediatr* 2004; 71: 1041

11. Kemper MJ, Neuhaus TJ, Timmermann K et al. Antenatal oligohydramnios of renal origin: postnatal therapeutic and prognostic challenges. *Clin Nephrol* 2001; 56: 9-12

12. Swinford AE, Bernstein J, Toriello HV, Higgins JV. Renal tubular dysgenesis: delayed onset of oligohydramnios. *Am J Med Genetics* 1989; 32: 127-132

13. Querfeld U, Ortmann M, Vierzig A, Roth B. Renal tubular dysgenesis: a report of two cases. *J Perinatal* 1996; 16: 498-500

14. Barr M, Sedman AB, Heidelberger KP. Renal tubular dysgenesis in twins. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 408-413

15. Uematsu M, Sakamoto O, Nishio T et al. A case surviving for over a year of renal tubular dysgenesis with compound heterozygous angiotensinogen gene mutations. *Am J Med Genet* 2006; 140: 2355-2360

Поступила в редакцию 17.04.2013 г.

Принята в печать 05.06.2013 г.

© Ж.Г. Левиашвили, Н.Д. Савенкова, М.М. Смирнова, А.Р. Сырцова, Т.В. Карпова, 2013
УДК 616.152.11:575

*Ж.Г. Левиашвили¹, Н.Д. Савенкова¹, М.М. Смирнова¹, А.Р. Сырцова¹,
Т.В. Карпова¹*

МЕТИЛМАЛОНОВАЯ АЦИДЕМИЯ У СИБСОВ

J.G. Leviashvili, N.D. Savenkova, M.M. Smirnova, A.R. Syrzova, T.V. Karpova

METHYLMALONIC ACIDEMIA IN SIBLINGS

¹Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Россия

РЕФЕРАТ

В статье описаны клинические проявления метилмалоновой ацидемии (ММА) с тубулоинтерстициальным нефритом у двоих сибсов из одной семьи. Характерные признаки: отвращение к белку (тошнота на запах кипящего мяса), повторяющиеся приступы головной боли, анорексии, рвоты, зрительных и слуховых галлюцинаций, судорог, гипераммониемии, повышение метилмалоновой кислоты в моче. Обсуждены терапия и исход.

Ключевые слова: метилмалоновая ацидемия, тубулоинтерстициальный нефрит, дети.

ABSTRACT

This article describes clinical manifestations of methylmalonic acidemia (MMA) with tubulointerstitial nephritis in two siblings from the same family. Typical signs are: an aversion to the protein (nausea at the smell of boiling meat), recurrent attacks of headache, anorexia, vomiting, visual and auditory hallucinations, convulsions, hyperammonemia, increase of methylmalonic acid in urine. Discussed therapy and outcome.

Key words: methylmalonic acidemia, tubulointerstitial nephritis, children.

ВВЕДЕНИЕ

Метилмалоновая ацидемия/ацидурия (ММА) – это врожденное нарушение обмена веществ с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое относится к органическим ацидемиям и имеет полиморфную картину клинических проявлений [1]. Заболевание является результатом мутации в следующих генах: MUT, MMAA, MMAВ, MMADHC и MCEE. В 60% случаев метилмалоновая ацидемия возникает в результате мутации в гене MUT. Данный ген кодирует митохондриальный фермент метилмалонил-КоА-мутаза, который преобразует метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА с участием витамина В₁₂ в качестве ко-фермента [1].

В гене MUT выявлено 2 типа мутаций: 1) (mut 0) полностью прекращает выработку метилмалонил-КоА-мутаза, ведёт к наиболее тяжёлым клиническим проявлениям и неблагоприятному прогнозу; 2) (mut –) меняет структуру фермента, но не изменяет его активности, обуславливает возникновение более легких форм заболевания с варибельной клиникой [1]. Гены MMAA, MMAВ и MMADHC

кодируют белки, необходимые для обеспечения активности метилмалонил-КоА-мутаза. Мутации, обеспечивающие возникновение метилмалоновой ацидемии, могут произойти и в MCEE-гене, который кодирует метилмалонил-КоА эпимеразу. Нарушение активности данного фермента ведёт к лёгким формам метилмалоновой ацидемии. Накопление продуктов промежуточного метаболизма метилмалонил-КоА обуславливает клиническую картину [1]. Основные типы генетических мутаций представлены в табл. 1.

Клинические проявления и сроки манифестации зависят от формы ММА: инфантильная, В₁₂-независимая (mut0), частично дефицитная или В₁₂-зависимая форма (mut–), «доброкачественная» взрослая изолированная метилмалоновая ацидемия, дефицит метилмалонил-КоА эпимеразы [1].

Инфантильная, В₁₂-независимая форма (mut 0), ферментативный тип, является наиболее распространенной, проявляющейся в раннем возрасте. У грудных детей возникают рвота, дегидратация и летаргия. После манифестации заболевания у больного развиваются гепатомегалия, энцефалопатия и мышечная гипотония, тяжёлый метаболический

Левиашвили Ж.Г. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Кафедра факультетской педиатрии СПбГПМУ. Тел. 952-98-09, E-mail: jannalevi@gmail.com

Таблица 1

Метилмалоновая ацидемия: гены и базы данных [по 1]

Название гена	Хром.локус	Название белка	Конкретные локусы	HGMD	OMIM
MUT	6p12.3	Метилмалонил-КоА мутаза, митохондриальная	ZJU-CGGM база данных MUT homepage- Mendelian genes	MUT	609058
MMAA	4q31.21	Метилмалоновая ацидурия белка типа A, митохондриальная	ZJU-CGGM база данных MMAA homepage- Mendelian genes	MMAA	607481
MMAB	12q24.11	COB (I) мочевого кислоты, C-диамид аденозилтрансфераза, митохондриальная	MMAB @ LOVD ZJU-CGGM база данных	MMAB	607568
MCEE	2p13.3	Метилмалонил-КоА эписмераза, митохондриальная	MCEE @ LOVD ZJU-CGGM база данных	MCEE	608419
MMADHC	2q23.2	Метилмалоновая ацидурия и гомоцистинурия белка типа D, митохондриальная	MMADH@LOVD ZJU-CGGM база данных	MMADHC	611935

кетацидоз, кетонурия, гипераммониемия и гиперглицинемия [1, 2].

Частично дефицитная или V_{12} -зависимая форма (mut-) ферментативный тип – CBLA, CBLB реже, CBLD – промежуточная форма изолированной метилмалоновой ацидемии, которая манифестирует в первые месяцы или годы жизни. У детей возникают проблемы с кормлением (типичны анорексия и рвота), гипотония, задержка роста и развития. У некоторых появляется отвращение к белку. Такие дети подвержены риску возникновения резкой декомпенсации, прежде чем болезнь будет диагностирована. Клинических признаков заболевания не отмечается до первого эпизода рвоты и обезвоживания, летаргии или комы, которая часто ассоциируется с дыхательной недостаточностью, гепатомегалией и судорогами [1]. Все клинические формы ММА у детей могут имитировать сепсис или синдром Рея, что затрудняет установление диагноза.

«Доброкачественные» взрослые формы изолированной метилмалоновой ацидемии связаны с легким повышением метилмалоната в моче. Такие больные рассматриваются как стабильные, но нередко дают острую метаболическую декомпенсацию [2].

Дефицит метилмалонил-КоА эписмеразы. Мутации в MCEE крайне редко являются причиной стойкой ММА. Проявления варьируются от манифестации с тяжелым метаболическим ацидозом, увеличением метилмалоната, 2-метилцитрата и кетонов в моче до лёгких повышений уровня метилмалоновой кислоты в моче. Симптомы включают в себя атаксию, дизартрию, гипотонию, спастический парапарез и судороги [3].

Описаны так называемые вторичные проявления метилмалоновой ацидемии у детей: интеллектуальная инвалидность, тубулоинтерстициальный нефрит с прогрессирующим нарушением функции

почек, энцефалопатия, панкреатит, приобретенный иммунодефицит, атрофия зрительного нерва [1–10].

В педиатрической нефрологии актуальность проблемы метилмалоновой ацидемии/ацидурии обусловлена особенностями развития повреждения почек, прогрессирующего в терминальную недостаточность.

При ММА у детей описаны чаще тубулоинтерстициальные поражения почек, проявляющиеся снижением концентрационной способности, канальцевым метаболическим ацидозом с гипокалиемией, канальцевым ацидозом с гиперкалиемией IV типа, азотемией, с прогрессированием в терминальную почечную недостаточность, в ряде случаев необходимостью заместительной почечной терапии [4–7, 9–13].

В связи с отсутствием в отечественной литературе описания поражения почек при ММА у детей приводим клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МЕТИЛМАЛОНОЙ АЦИДЕМИИ У СИБСОВ

Пробанд (мальчик) А., 5 лет

Жалобы: на периодически возникающие приступы головной боли, рвоты, зрительных и слуховых галлюцинаций, судорог, с последующими слабостью, амнезией, нарушением речи, атаксией. С раннего возраста появилось отвращение к белку, на запах кипящего мяса тошнота, рвота.

Анамнез заболевания: в 4 года у ребенка возник приступ с головной боли, судорог, повышения температуры до 39,9 °С, многократной рвотой, зрительными и слуховыми галлюцинациями с последующей общей выраженной слабостью, амнезией и атаксией, расстройством речи с последующим восстановлением. Ребёнок госпитализирован в стационар, предположен диагноз ботулизм, который в результате обследования не подтвердился. Приступы повторялись 2–3 раза в течение по-

Таблица 2

Клинико-лабораторные характеристики

Характеристики	Пробанд, 5 лет	СИБС ПРОБАНДА, 3 ГОДА
Сроки гестации и роды	44-я неделя	38-я неделя
Пол	Муж	Жен
Начальные проявления	С 4 лет	С 2 лет
Проявления	Отвращение к белку, приступы головной боли, тошноты, рвоты, обезвоживание, зрительные и слуховые галлюцинации, судороги, слабость, амнезия, атаксия	Отвращение к белку, приступы головной боли, тошноты, рвоты, анорексия, зрительные и слуховые галлюцинации, слабость, атаксия
Масса тела/рост	18 кг 450 гр /105 см	14 кг / 92 см
Артериальное давление (мм рт. ст)	85/55 – 90/60, нестабильное повышение до 158/110 при сут. мониторинговании	70/30 – 95/45
Витамин В ₁₂ , пмоль/л (п138-652)	439	258
Аммиак в крови, мкмоль/л (п10-47)	92	103
Альбумин в крови, г/л	42	43
Калий в крови, ммоль/л	4,6	4,7
Кальций в крови, ммоль/л	2,26	2,16
Натрий в крови, ммоль/л	138	144
Хлор в крови, ммоль/л	101	106
Магний в крови, ммоль/л	0,97	0,88
Железо в крови, ммоль/л	9,6	12,0
Глюкоза, ммоль/л	4,37	3,60
Лактат, ммоль/л	2,21	1,53
Амилаза, ед/л	110,5	143,9
Метилмалонилкарнитин в крови, мкмоль/л (вне приступа)	1,108	1,342
Метилмалоновая кислота в моче, ммоль/моль Cr (<2)	8,8	0,1
КОС: рН крови	7,42	7,41
PCO ₂ , мм рт. ст	32,7	32,6
BE ±, ммоль/л	-4,1	-6,1
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	21,5	20,4
Креатинин в крови, ммоль/л	0,041	0,023
Мочевина в крови, ммоль/л	4,21	3,0
Мочевая кислота в крови, ммоль/л	0,18	0,19
Гомоцистеин в крови, мкмоль/л (М 5,46–16,2 норма) (Ж 4,44–13,56 норма)	6,52	5,64
рН мочи	Вариабельная	Вариабельная
СКФ по Schwarz (мл/мин)	125	128
Экскреция белка в моче (г/сут)	0,2–1,8	0,08–0,5
Лейкоцитурия в п/ зр.	80–100	8–10
Экскреция уратов	Повышена	Повышена

следующих 3 мес, без повышения температуры с улучшением в результате дезинтоксикационной инфузионной терапии. Длительность подобных эпизодов 1–2 дня, улучшение отмечалось на фоне проводимой инфузионной дезинтоксикационной терапии. С учетом симптомов поражения ЦНС ребёнка предполагался диагноз: эпилепсия, назначена противоэпилептическая терапия (паглюферал 3, затем депакин), на которой отмечалось ухудшение в состоянии, приступы участились. В результате обследования (ЭЭГ и МРТ головного мозга) и консультации эпилептолога диагноз эпилепсия исключен. В Московском НИИ педиатрии и детской

хирургии (2012) проведено комплексное обследование. Выявлены: повышение аммония в крови натощак 47,07 мкмоль/л (норма до 37 мкмоль/л), после нагрузки белком 345,5 мкмоль/л; ЛДГ 483 ЕД/л (норма до 450 ЕД/л) в крови. В моче повышение метилмалоновой кислоты 8,8 ЕД (норма до 2 ЕД). Анализ крови на аминокислоты не показал существенных отклонений. Учитывая нормальный уровень оротовой кислоты и умеренную гипераммониемию, исключен наследственный дефицит цикла синтеза мочевины. Установлен клинический диагноз: гипераммониемия, Рейе – подобный синдром.

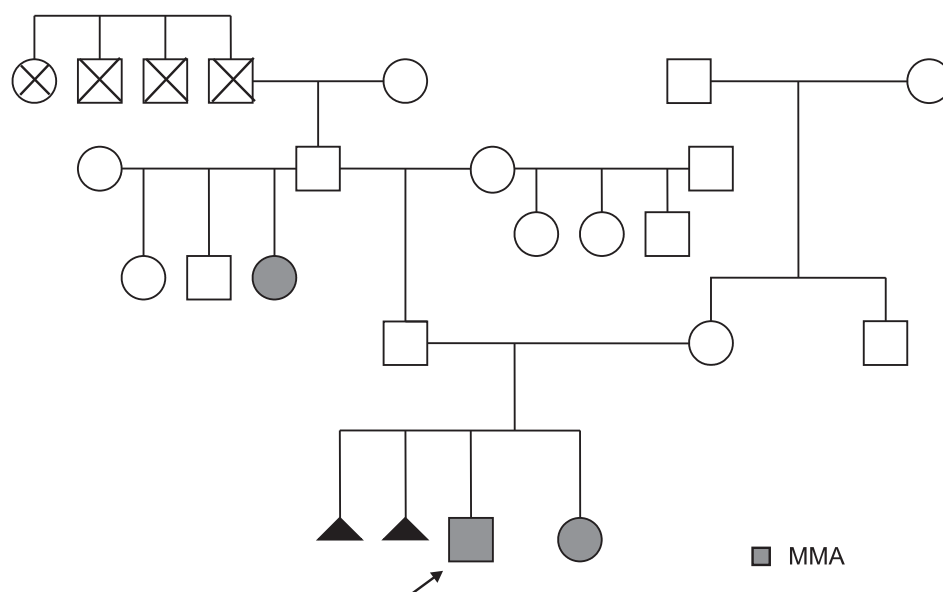


Рисунок. Фрагмент родословной семьи А.

Анамнез жизни: ребёнок от III беременности (I, II беременности закончились выкидышами на ранних сроках), беременность протекала с токсикозом, родоразрешение на 44-й неделе, путём операции кесарева сечения, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Масса при рождении 3500 г, длина 56 см. В неонатальном периоде церебральная ишемия, на первом году жизни наблюдался у невролога (энцефалопатия). Профилактические прививки проведены соответственно календарю. До 4 лет рос и развивался по возрасту. Перенесенные инфекции: ветряная оспа в возрасте 4 лет.

Сибс пробанда (девочка), 3 года

Жалобы: приступ головной боли, с многократной рвотой, зрительными и слуховыми галлюцинациями, атаксией, анорексией, отвращение к белку (тошнота и рвота на запах кипящего мяса).

Анамнез заболевания: в 2 года у девочки возник приступ головной боли, многократная рвота, зрительные и слуховые галлюцинации. Ребёнок госпитализирован в стационар, предположен диагноз ботулизм, который в результате обследования не подтвердился. С момента первых проявлений отмечено 18 подобных эпизодов с улучшением в результате инфузионной дезинтоксикационной терапии. Установлен клинический диагноз: гипераммониемия. Рее-подобный синдром.

Анамнез жизни: ребенок от IV беременности, вторых родов, родоразрешение на 38-й неделе гестации путем кесарева сечения. Масса тела при рождении 3300 г, длина 49 см. Период новорожденности и грудного возраста протекал без особенностей. Наблюдалась неврологом с

диагнозом энцефалопатия, синдром повышенной возбудимости. Перенесенные инфекции: ветряная оспа в возрасте 2 года. Наследственный анамнез отягощен: у матери железодефицитная анемия, у родственников по материнской линии – анемия, ВПС; у отца детский церебральный паралич, у родственников по отцовской линии – аномалии развития в виде сидактилия, у сводной сестры аналогичная симптоматика.

Дети госпитализированы в клинику СПбГПМУ (2013) с диагнозом гипераммониемия, энцефалопатия. С момента первых проявлений MMA отмечено у девочки 18, у мальчика 27 вышеописанных приступов с улучшением в результате инфузионной дезинтоксикационной терапии. Клинико-лабораторные данные приведены в табл. 2.

У детей предельно допустимые концентрации в крови свинца, кадмия, меди, цинка не превышают допустимых значений.

На основании анамнестических и клинико-лабораторных данных, детям установлен диагноз метилмалоновая ацидемия. Впервые выявленная патология почек у сибсов с MMA укладывается в картину тубулоинтерстициального нефрита с протеинурией, лейкоцитурией, канальцевым метаболическим ацидозом, уратурией. Уровень СКФ, рассчитанной по формуле Шварца, не показал снижения функции почек.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы представили описание метилмалоновой ацидемии у 2 сибсов (мальчик и девочка) из одной семьи. Диагноз MMA у сибсов основывался на характерных клинических проявлениях: отвращение

к белку, тошнота на запах кипящего мяса, приступы головной боли, рвоты, зрительных и слуховых галлюцинаций, судорог, с последующей слабостью и амнезией, атаксией, расстройством речи. Такие симптомы могут имитировать синдром Рея, отравления, что предполагалось у детей. Важным для диагностики метилмалоновой ацидемии у детей явились высокие показатели аммиака в крови и метилмалоновой кислоты моче.

Для определения типа метилмалоновой ацидемии у sibсов использована современная классификация, представленная в литературе [1, 2]. Учитывая жалобы, клинические и биохимические проявления, мы предполагаем частично дефицитную или B_{12} -зависимую форму (mut-) ферментативный тип изолированной метилмалоновой ацидемии, которая манифестировала у описываемых нами пациентов в первые годы жизни. Только молекулярно-генетическое исследование позволит установить у пациентов диагноз и форму ММА.

В настоящее время для установления формы ММА пациентам проводится молекулярно-генетическое исследование с определением мутаций в генах: MUT, MMAA, MMAB, MMADHC и MCEE [1]. Изолированная метилмалоновая ацидемия наследуется аутосомно-рецессивно. Предполагаются следующие риски для членов семьи: если родители ребёнка с ММА не имеют никаких симптомов болезни, то они обязательно гетерозиготны по данному признаку; каждый sibс ребёнка-пробанда в 25% случаев будет иметь проявления ММА, в 50% случаев будет бессимптомным носителем и в 25% случаев будет здоров. Потомство пробанда будут гетерозиготными носителями [1].

Для выявления носителя метилмалоновой ацидемии у членов семьи используются только молекулярно-генетические тесты, что представляется важным для данной семьи, в которой аналогичные проявления отмечены у родственников по отцовской линии.

S.Rutledge и соавт. (1993) описали тубулоинтерстициальный нефрит у 2 детей в возрасте 9 и 4 лет с ММА, проявившийся в младенческом возрасте [5]. У одного из 2 пациентов отмечена лабильная артериальная гипертензия. Данные ренальной биопсии, выполненные у детей, показали интерстициальный фиброз и тубулярную атрофию, отсутствие гломерулярных изменений, у одного фокальная кальцификация [5]. У sibсов диагностирован тубулоинтерстициальный нефрит с протеинурией, лейкоцитурией, канальцевым метаболическим ацидозом, уратурией, у мальчика

зарегистрированы эпизодические подъемы артериального давления.

W.Vant Hoff (2007) описал наблюдения ММА у 12 детей с дефектом метилмалоновой-КоА-мутазы [6]. У 7 из 12 детей поражения почек протекали по типу тубулярных и гломерулярных изменений. Хронический интерстициальный нефрит с лейкоцитурией, канальцевым метаболическим ацидозом, нарушением концентрационной функции, гипоренинемией, гипоальдостеронизмом, снижением СКФ и исходом в ХБП диагностирован у детей с ММА при длительном течении [6].

R. Lubrano (2001) представил наблюдение пациентки, имеющей первые проявления ММА с 4 мес с прогрессированием в 17 лет в терминальную стадию почечной недостаточности, что потребовало заместительной почечной терапии методом гемодиализа и последующей трансплантации [11].

Стратегия терапии ММА разработана. М.А. Morath и соавт. (2013) предлагают алгоритм терапии метиламалоновой ацидурии в периоде декомпенсации и компенсации у детей [13]. По данным литературы, в лечении ММА у детей и взрослых важное значение играет диета с исключением белка органического происхождения, белок в пище должен быть тщательно оттитрован по аминокислотам, чтобы обеспечить нормальный рост и развитие ребёнка [1]. Рекомендуется дезинтоксикационная терапия в приступном периоде, назначение карнитина и витамина B_{12} [1,5,6,7,13]. Наблюдаемые нами пациенты получают диетотерапию с ограничением белка животного происхождения, лечение карнитином, витамином B_{12} , метранидазолом с положительным эффектом.

Как известно, в результате мутации генов (MUT, MMAA, MMAB, MMADHC, или MCEE), кодирующих митохондриальный фермент метилмалонил-КоА-мутаза или метилмалонил-КоА-эпимераза, снижается синтез ко-фермента витамина B_{12} [1]. Применение витамина B_{12} при ММА ведёт к катализованию биохимических реакций в митохондриях в сторону образования сукцинил-КоА [1, 13].

В качестве основной терапии рекомендуют карнитин, который может увеличить внутриклеточную концентрацию КоА и повысить экскрецию пропионилкарнитина [1].

С целью сокращения продуцирования пропионата кишечной флорой применяются курсы антибактериальной терапии: неомицин, метронидазол [1, 13].

Антиоксидантную терапию (аскорбиновая кислота, кофермент Q 10 и витамин E) рекомендуют пациентам с ММА после эпизодов декомпенсации для предотвращения атрофии зрительного нерва [8].

Тубулоинтерстициальный нефрит является одним из частых проявлений ММА у детей [5–7, 9–11, 13]. Все авторы, которые описывают катамнез детей с метилмалоновой ацидезией, отмечают прогрессирующее нарушение функции почек, исход в терминальную уремию [6, 7, 9–13].

Ф. Hörster (2007) выявил у пациентов с ММА различия в частоте исхода в терминальную стадию почечной недостаточности: при mut 0 ферментативном подтипе в 61%, при CBLB в 66%, при CBLA в 21% [4].

Рекомендовано пациентам с ММА проведение заместительной почечной терапии методом гемодиализа в случае острого повреждения почек и гипераммониемии, декомпенсированном метаболическом ацидозе или в случае исхода в терминальную почечную недостаточность [6,11,13]. Терапия гемодиализом улучшает метаболический и нутритивный статус у пациентов с ММА [6,11,13]. Сообщается об успешно проведенных трансплантациях почки, печени, комбинированной трансплантации печени и почки при ММА у детей [6,12,13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метилмалоновая ацидезия у детей протекает с развитием тубулоинтерстициального нефрита, с течением времени прогрессирующего в хроническую болезнь почек. Поэтому важное значение имеют своевременная диагностика ММА у детей и назначение адекватной терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. HTTP://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, editors. SourceGeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2005. Chapter 9, section [M]: Irini Manoli and Charles P Venditti. Methylmalonic Acidemia. Initial Posting: August 16, 2005; Last Update: September 28, 2010
2. Shapira SK, Ledley FD, Rosenblatt DS, Levy HL. Ketoacidotic crisis as a presentation of mild ("benign") methylmalonic acidemia. *J Pediatr* 1991;119:80–84
3. Bikker H, Bakker HD, Abeling NG, Poll-The BT, Kleijer WJ, Rosenblatt DS, Waterham HR, Wanders RJ, Duran M. A homozygous nonsense mutation in the methylmalonyl-CoA epimerase gene (MCEE) results in mild methylmalonic aciduria. *Hum Mutat* 2006;27:640–643
4. Hörster F, Baumgartner MR, Viardot C, Suormala T, Burgard P, Fowler B, Hoffmann GF, Garbade SF, Köcker S, Baumgartner ER. Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut-, cblA, cblB). *Pediatr Res* 2007;62:225–230
5. Rutledge SL, Geraghty M, Mroczek E et al. Tubulointerstitial nephritis in methylmalonic acidemia *Pediatr Nephrol* 1993; 7:81–83
6. Vant Hoff W. Renal Manifestations of Disorders (2007) *Pediatric Nephrology*. Edited – E.D. Avner, W.E Harmon, P. Niaudet, N. Yoshikawa Springer 2009; 1219–1234
7. Vant Hoff W. Methylmalonic Acidemia. Abstracts 14 th Congress of the international Pediatric Nephrology Association. 31August – 4 September, 2007 Budapest, Hungary. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1438
8. Williams ZR, Hurley PE, Altiparmak UE, Feldon SE, Arnold GL, Eggenberger E, Mejico LJ. Late onset optic neuropathy in methylmalonic and propionic acidemia. *Am J Ophthalmol* 2009;147:929–933
9. Walter JH, Michalski A, Wilson WM, Leonard JV, Barratt TM, Dillon MJ. Chronic renal failure in methylmalonic acidemia. *Eur J Pediatr* 1989;148:344–348
10. D'Angio CT, Dillon MJ, Leonard JV. Renal tubular dysfunction in methylmalonic acidemia. *Eur J Pediatr* 1991;150:259–263
11. Lubrano R, Scoppi P, Barsotti P, Travasso E, Scateni S, Cristaldi S, Castello MA. Kidney transplantation in a girl with methylmalonic acidemia and end stage renal failure. *Pediatr Nephrol* 2001;16:848–851
12. Vant Hoff WG, Dixon M, Taylor J et al. Combined liver-kidney transplantation in methylmalonic acidemia. *J Pediatr* 1998;132:1043–1044
13. Morath MA, Hörster F, Sauer S.W. Renal dysfunction in methylmalonic acidurias: review for the pediatric nephrologist. *Pediatr Nephrol* 2013; 28:227–235

Поступила в редакцию 17.04.2013 г.

Принята в печать 05.06.2013 г.

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 будет издаваться в шести номерах. Два номера журнала будут тематическими. В №3 будут размещены публикации нефрологов-педиатров (ответственная за выпуск д-р мед. наук, проф. Савенкова Наталья Дмитриевна), в №5 будут размещаться публикации нефрологов Южного и Северо-Кавказского федеральных округов РФ (ответственный за выпуск д-р мед. наук, проф. Батюшин Михаил Михайлович).

Журнал представляет информацию в следующем виде:

- Передовые статьи;
- Обзоры и лекции;
- Оригинальные статьи;
- Краткие сообщения;
- Наблюдения из практики;
- Методические сообщения;
- Дискуссия и информация (дискуссионные статьи, рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.);
- Материалы для последиplomного образования по нефрологии;
- Реклама.

В разделе «Передовые статьи» публикуются работы, имеющие, по мнению Редакции, важное научно-практическое или теоретическое значение.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются Редакционной Коллегией.

К публикации в журнале принимаются оригинальные статьи, выполненные на современном методическом и методологическом уровне, с соблюдением «Этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека» и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации»; все упомянутые в работе люди должны дать информированное согласие на участие в исследовании. Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Все медикаменты и изделия медицинского назначения, используемые в исследованиях, должны иметь соответствующую регистрацию и сертификаты.

При публикации результатов клинического исследования (научное исследование с участием людей, которое проводится с целью оценки эффективности и безопасности лекарственного препарата) необходимо указание на разрешение соответствующего Этического комитета.

Средний срок публикации от момента получения рукописи составляет 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 докторантам, аспирантам и соискателям в том случае, если они являются подписчиками журнала. Также вне очереди могут быть опубликованы статьи, подготовленные по заказу Редакции журнала «Нефрология» или по индивидуальной договоренности с Редакцией журнала «Нефрология» на платной основе.

Общие правила. Рукопись статьи должна быть представлена в двух экземплярах, напечатанной шрифтом не менее 12 через 2 интервала на одной стороне белой бумаги формата А4 (210x295 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 зав. Редакцией Горской Наталье Николаевне (**journal@nephrolog.ru**). Однако каждый такой случай должен быть предварительно согласован с Редакцией.

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист на русском и английском языке; 2) реферат на русском и английском языке; 3) ключевые слова на русском и английском языке; 4) текст статьи; 5) таблицы; 6) иллюстрации; 7) подписи к иллюстрациям; 8) библиографический список; 9) сведения об авторах.

Титульный лист должен содержать: 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 3) полное название учреждения и подразделения (кафедры, лаборатории и т.д.), где работает каждый из авторов. Аббревиатуры, например, НИИ, СПбГМУ и т. д. недопустимы.

Реферат оригинальной статьи должен быть структурированным и **включать четыре обязательные рубрики:** а) цель исследования; б) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); в) результаты; г) заключение. Объем

реферата должен быть не более 200 – 250 слов. После реферата помещаются «**ключевые слова**» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Рефераты обзоров, лекций, дискуссионных статей составляются в произвольной форме.

Текст оригинальной статьи должен иметь следующую структуру:

Введение. В нем формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ). Приводятся количественные и качественные характеристики больных или других объектов исследования (здоровые люди, экспериментальные животные, патологоанатомический материал и т.д.). Упомянуты все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств, в скобках, необходимо указать производителя и страну, где он находится.

Результаты. Их 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.

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей, не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации.

Заключение должно кратко суммировать основные итоги работы.

Объединение рубрик (например «Результаты и обсуждение») недопустимо! Подобные статьи не рассматриваются и не рецензируются.

Рубрикация обзоров, лекций, дискуссионных статей, наблюдений из практики, методических сообщений может быть произвольной.

При упоминании фамилий отдельных авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (инициалы и фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). Если статья написана более чем двумя авторами, в тексте указываются

инициалы и фамилия только первого автора, после которой следует «и соавт.».

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В библиографический список не рекомендуется включать ссылки на диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

Таблицы. Каждая таблица печатается через два интервала и должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Таблицы располагаются в тексте статьи в соответствии с первым упоминанием. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в примечаниях. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

При наборе таблиц не надо использовать никакие символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).

Иллюстрации (рисунки, схемы, диаграммы) располагаются в тексте статьи в соответствии с первым упоминанием. Они должны быть представлены в электронном виде в формате *PCX, *TIF, *BMP, *JPG, а фотографии – только в формате *TIF. Допустимо представление фотографий на глянцевой бумаге. В таком случае на оборотной стороне мягким карандашом должны быть указаны: фамилия автора (только первого), номер фотографии, обозначение верха фотографии. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Иллюстрации, как правило, публикуются в черно-белом варианте. *Иллюстрации могут быть опубликованы в цветном формате за счет авторов.* Авторы, желающие поместить иллюстрации в таком виде, должны предварительно согласовать данный 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 хочет 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. Порядок составления библиографического списка следующий: а) фамилия (и) и инициалы автора (ов) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. 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 иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях, когда в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»). Точки между и после инициалов авторов (за исключением последнего) не ставятся.

В библиографическом описании книги (после названия) приводятся название издательства, город, год издания (все через запятую), после точки с запятой – номера страниц, на которые конкретно ссылается автор. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В:» («In:») и фамилия(и)

автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и выходные данные ее. 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 – номер отечественного журнала (для иностранных журналов – № тома, в скобках № журнала), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц. В описаниях статей из журналов, имеющих сквозную нумерацию страниц на протяжении тома, указание номера журнала необязательно. С 2013 г. в библиографическом списке после русскоязычного источника в квадратных скобках приводится его транслитерация. Для облегчения подобной работы можно использовать любую программу транслитерации, например Punto Switcher (скачать новую версию бесплатной программы можно по адресу <http://punto.yandex.ru/win/release>).

Названия отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в принятых в PubMed.

В библиографическом описании сборников трудов научных форумов приводятся фамилии и инициалы авторов, название работы, название издания (тезисы, материалы, труды и т.д. – курсивом), в скобках – место и точная дата проведения форума, место и год издания трудов форума, номера страниц.

Точки в конце описания библиографического источника не ставятся.

Примеры:

КНИГИ

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. *Болезнь и здоровье: две стороны приспособления*. Медицина, М., 1998; 5–17

2. Ноздрачев АД. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. В: Чазов ЕИ, ред. *Болезни органов кровообращения*. Медицина, М., 1997; 8–89

3. Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*, 2nd ed. Delmar Publishers, Albany (N.Y.), 1996; 44–50

4. Phillips SY, Whisnant YP. Hypertension and stroke. In: Laragh YH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*, 2nd ed. Raven Press, New York, 1996; 465–478

ЖУРНАЛЫ

1. Шестакова МВ, Чугунова ЛА, Шамхалова МШ и др. Диабетическая нефропатия: факторы риска быстрого прогрессирования почечной недостаточности. *Тер арх* 1999; (6): 45–49

2. Davis LK, Angus RM, Calverley MA. Oral corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1999; 354 (15): 456–460

3. Zucchelli P, Zuccala A. Can we accurately diagnose nephrosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 6]: 2–5

СБОРНИКИ ТРУДОВ НАУЧНЫХ ФОРУМОВ

1. Трапезникова МФ, Дутов ВВ, Базаев ВВ и др. «Идеальное» дренирование верхних мочевых путей при лечении мочекаменной болезни. *Материалы Первого Российского конгресса по эндоурологии* (Москва, 4–6 июня 2008 г.). М., 2008; 265–266

Сведения об авторах включают: фамилию, имя, отчество (полностью), место работы, должность, ученую степень и звание, полный почтовый адрес, номер телефона (с указанием кода города и, если статья представляется не из России, то и страны) **каждого автора**. Следует указать, с кем из авторов редакция и читатели могут вести переписку и по возможности указать номер его факса и, **в обязательном порядке, E-mail**. Поскольку информация о контактном лице размещается в журнале, не рекомендуется указывать домашние адреса.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проводится работа (образец – см. ниже; его электронную копию можно получить на сайте журнала «Нефрология»). 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.

Авторские гонорары журнал не выплачивает. При соблюдении всех вышеперечисленных правил публикация статьи в журнале «Нефрология» является бесплатной для авторов и учреждений, в которых они работают. Редакция может потребовать оплату в следующих случаях:

1. За публикацию цветных иллюстраций.
2. При большом количестве иллюстративного материала (свыше 8 иллюстраций).
3. За публикацию статей, носящих рекламный характер.

Авторское право

Редакция рецензирует, редактирует и публикует переданные авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

1. Редакции передается право на оформление, издание, передачу журнала с опубликованным материалом автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и Базах данных, распространение журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение журнала с опубликованным материалом автора (авторов) по подписке;

2. Редакции передается право на переработку материалов (создание на его основе нового, творчески самостоятельного произведения) и право на внесение изменений в материалы, не представляющих 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, касающихся нарушений их личных неимущественных и имущественных прав в отношении указанного материала, автор обязуется возместить журналу «Нефрология» понесенные убытки, связанные с такими требованиями третьих лиц;

9. Автор (авторы) передает права журналу на основе неисключительной лицензии;

10. При перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в журнале обязательна;

11. Допускается использование материалов всеми перечисленными способами на территории РФ, а также за ее пределами;

12. Направляя рукопись в журнал «Нефрология», автор (авторы), тем самым, соглашаются на передачу авторских прав в объеме и на условиях, изложенных в Правилах для авторов журнала «Нефрология». Права на материал считаются переданными журналу «Нефрология» с момента подписания в печать номера журнала, в котором он публикуется;

13. В том случае, когда автор (авторы) выступает в качестве исключительного правообладателя, а статья носит проблемный или аналитический характер и в ней не представлены материалы конкретного лечебного учреждения, с Редакцией журнала «Нефрология» должен быть заключен договор, заверенный личной подписью автора (авторов) и отправленный

в редакцию журнала на почтовый адрес: 197101, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корп. 54, журнал «Нефрология». Текст договора размещен на сайте журнала «Нефрология».

Направление автором (авторами) материалов в журнал «Нефрология» для публикации считается согласием автора (авторов) на передачу журналу прав, перечисленных выше.

Рецензирование и редактирование

Все статьи, поступившие в Редакцию, проходят рецензирование независимыми экспертами. Оригиналы рецензий хранятся в Редакции и предоставляются по запросам Экспертных советов ВАК.

Если в рецензии имеется указание на необходимость исправления статьи, то она направляется автору (авторам) на доработку. В этом случае датой поступления в Редакцию считается дата возвращения доработанной статьи.

Статья, направленная автору (авторам) на доработку, должна быть возвращена в исправленном виде в максимально короткие сроки по электронной почте. К переработанной рукописи необходимо приложить письмо от авторов, содержащее ответы на все замечания и поясняющее все изменения, сделанные в статье. Доработанная статья при необходимости повторно направляется на рецензирование. Статья, требующая доработки после рецензирования, снимается с рассмотрения, если она не возвращается авторами более 1 месяца.

При отрицательном отзыве двух независимых рецензентов статья к печати не принимается.

В случае несогласия с мнением рецензента автор статьи имеет право предоставить аргументированный ответ в Редакцию журнала. По решению Редакционной Коллегии статья может быть направлена на повторное рецензирование другим специалистам.

Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Рукописи и электронные носители информации авторам не возвращаются.

Адрес редакции: 197101, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корпус 54, журнал «Нефрология»

Телефон: (812) 346-39-26; факс: (812) 234-91-91

E-mail: journal@nephrolog.ru

интернет-сайт: <http://journal.nephrolog.ru>

ОБРАЗЕЦ СОПРОВОДИТЕЛЬНОГО ПИСЬМА
(размещен на сайте <http://journal.nephrolog.ru>)

Реквизиты направляющего учреждения

Главному редактору
журнала «Нефрология»,
профессору А.В.Смирнову

Сопроводительное письмо к научной статье.

Направляем научную статью (ФИО всех авторов, название статьи) для опубликования в журнале «Нефрология» (ISSN 1561-6274), входящем в Перечень журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных положений диссертационного исследования.

Настоящим письмом гарантируем, что размещение научной статьи в журнале «Нефрология» не нарушает ничьих авторских прав. Авторы также гарантируют, что статья содержит все предусмотренные действующим законодательством об авторском праве ссылки на цитируемых авторов и издания, а также используемые в статье результаты и факты, полученные другими авторами или организациями. Авторы несут ответственность за научное содержание статьи и гарантируют оригинальность предоставляемого материала. Статья не включает материалы, не подлежащие опубликованию в открытой печати, в соответствии с действующими нормативными актами.

Направляя рукопись в журнал «Нефрология», авторы, тем самым, соглашаются на передачу журналу авторских прав в объеме и на условиях, изложенных в Правилах для авторов журнала «Нефрология».

Авторы передают на весь срок действия исключительных прав журналу «Нефрология» права на использование научной статьи путем ее воспроизведения, использования научной статьи целиком или фрагментарно в сочетании с любым текстом, фотографиями или рисунками, в том числе путем размещения полнотекстовых сетевых версий номеров на Интернет-сайте журнала «Нефрология».

Авторы в соответствии со ст. 6 Федерального закона «О персональных данных» от 27.07.2006 г. №152-ФЗ согласны на обработку своих персональных данных, а именно: фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, место(а) работы и/или обучения, контактная информация по месту работы и/или обучения, в целях опубликования представленной статьи в журнале «Нефрология».

Авторы подтверждают, что направляемая статья нигде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания без уведомления об этом Редакции журнала «Нефрология».

Также удостоверяем, что авторы научной статьи согласны с Правилами для авторов, утвержденными Редакцией журнала «Нефрология».

Переписку вести с (ФИО)

Почтовый адрес:

Телефон:

E-mail:

Авторы статьи: (Личные подписи всех авторов статьи)

Руководитель учреждения

Круглая печать учреждения

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» производится по каталогу агентства «Роспечать».

Подписные индексы: для индивидуальных подписчиков – **45861**; для предприятий и организаций – **45860**; годовая подписка – **47959**.

Абонемент на газету журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45860 НЕФРОЛОГИЯ КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ: <table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> Куда почтовый индекс адрес Кому фамилия, инициалы		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													Доставочная на газету журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45860 НЕФРОЛОГИЯ КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ: <table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> Куда почтовый индекс адрес Кому фамилия, инициалы		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																								
Абонемент на газету журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45861 НЕФРОЛОГИЯ КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ: <table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> Куда почтовый индекс адрес Кому фамилия, инициалы		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													Доставочная на газету журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45861 НЕФРОЛОГИЯ КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ: <table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> Куда почтовый индекс адрес Кому фамилия, инициалы		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																								

Абонемент на газету журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 47959 ИНДЕКС ИЗДАНИЯ КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ НАИМЕНОВАНИЕ ИЗДАНИЯ НЕФРОЛОГИЯ <table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> Куда почтовый индекс адрес Кому фамилия, инициалы		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12															
Доставочная на газету журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 47959 ИНДЕКС ИЗДАНИЯ КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ НАИМЕНОВАНИЕ ИЗДАНИЯ НЕФРОЛОГИЯ Стоимость подписки руб. коп. Количество комплектов на 20__ год по месяцам <table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> Куда почтовый индекс адрес Кому фамилия, инициалы Телефон:		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12															