

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

Pediatric nephrology problems

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

A.I.Kulikova

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

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
ST.PETERSBURG • 2012

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

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ
НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

НПО «НЕФРОН»

НЕФРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Проблемы педиатрической нефрологии

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

А.И.Куликова

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 СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2012

Том 16 • № 3 (выпуск 2) • 2012

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ

Дорогие коллеги!

Напоминаем Вам, что наш журнал выходит 4 раза в год – в конце каждого квартала.

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 17.05.2012. Подписан в печать 25.07.2012. Формат бумаги 60х90^{1/8}. Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 8. Тираж 500 экз.

Адрес редакции: 197101, Санкт-Петербург, ул.Льва Толстого, д.17, СПбГМУ им.акад.И.П.Павлова, Нефрокорпус, журнал «Нефрология»
Тел.: (812) 346-39-26; факс: (812) 234-91-91
E-mail: akulikova952@gmail.com; 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, 2012

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.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
ФАКУЛЬТЕТ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ
ПЕРЕПОДГОТОВКИ

План сертификационных циклов (144 часа) повышения квалификации
педиатров по нефрологии

«Актуальные вопросы педиатрической нефрологии»
на 2011–2012 годы

Контингент слушателей: педиатры и педиатры-нефрологи амбулаторно-
поликлинического звена, круглосуточных и дневных стационаров ГУЗ, МУЗ.

Сроки проведения сертификационных циклов по педиатрической нефрологии

12.09 – 08.10.2011
10.10 – 05.11.2011
21.11 – 07.12.2011
10.01 – 04.02.2012
20.02 – 17.03.2012
10.05 – 06.06.2012
10.09 – 06.10.2012
08.10 – 03.11.2012
19.11 – 15.12.2012

Индивидуальные курсы профессиональной переподготовки педиатров по нефрологии (576 часов) проводятся на базе нефрологического отделения клиники ГОУ ВПО СПбГПМА. Выдаётся диплом о профессиональной переподготовке педиатра по нефрологии.

Заявки просим присылать по адресу:

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, ГОУ ВПО СПбГПМА.

Деканат ФПК и ПП ГОУ ВПО СПбГПМА, тел.: (812) 554-43-03.

Кураторы: доцент Ривкин Арнольд Маркович, тел: (812) 542-96-27,

профессор Савенкова Надежда Дмитриевна, тел/факс: (812) 542-91-08

E-mail: Savenkova@NS12254.spb.edu

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

ФАКУЛЬТЕТ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБУЧЕНИЯ

КАФЕДРА НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА

План циклов на 2012 г.

№	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	23.01 – 03.03	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	23.01 – 28.04	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	23.01 – 18.02	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	19.03 – 28.04	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	19.03 – 23.06	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	19.03 – 14.04	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	21.05 – 09.06	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	17.09 – 27.10	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	17.09 – 22.12	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	17.09 – 13.10	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	26.11 – 15.12	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: 812-234-9191

E-mail: essaian.ashot@gmail.com

Профессор кафедры – **Каюков Иван Глебович**

Тел.: 812-346-3926

E-mail: kaukov@nephrolog.ru

Зав. учебной частью – доцент **Васильев Александр Николаевич**

Тел.: 812-234-5736

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

Деканат факультета последипломного обучения, тел.: 812-499-7109

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ЛЕВАНОВИЧ В.В., САВЕНКОВА Н.Д.
К вопросу совершенствования государственной
специализированной педиатрической
нефрологической помощи

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

КУЗНЕЦОВА А.А.
Ночной энурез у детей

ЛЕВИАШВИЛИ Ж.Г., САВЕНКОВА Н.Д.
Барттер синдром у детей

АНДРЕЕВА Э.Ф., САВЕНКОВА Н.Д.
Кистозные болезни почек у детей
(обзор литературы)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

СТЕПАНОВА А.А., САВЕНКОВА Н.Д., НОВИК Г.А.,
ДЕМЕНТЬЕВА Е.А., ГУРИНА О.П.
Концентрация сывороточного белка-предшественника
амилоида в крови у больных ювенильным
ревматоидным артритом, имеющих протеинурию

ЛУЧАНИНОВА В.Н., НИ А., ПОГОДАЕВА Т.В.,
КОВАЛЬЧУК В.К., СЕМЕШИНА О.В., БЫКОВА О.Г.
Эпидемиология и причины заболеваний органов
мочевой системы у детей в Приморском крае

СИТНИКОВА В.П., НАСТАУШЕВА Т.Л., МИАКОВА О.В.,
ПАШКОВА Ю.В., СИМОНОВА О.А.
Сравнительная характеристика физического развития
детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом

ВЯЛКОВА А.А., ЗОРИН И.В., СЕДАШКИНА О.А.,
КОПЫЛОВ Ю.Н., БЕЛОВА М.А., ГАЙКОВА Л.А.,
КУЗНЕЦОВА В.Н., ЗОРИН А.В., РЕПМАН М.С.,
ЗЫКОВА Л.С.
Биомаркеры ренального поражения при врожденных
пороках развития органов мочевой системы у детей

МИРОНОВ Л.Л., КАНУС И.И.
Роль показателей гемо и иммунограммы в
прогнозировании течения острого повреждения
почек у детей

ЗЫКОВА Л.С., ВЯЛКОВА А.А., БУХАРИН О.В.,
ГАЛЛЯМОВА Э.М., МОТЫЖЕНКОВА О.В.,
ЛЮБИМОВА О.К.
Характеристика изолированной бактериурии у детей

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

ПАПАЯН К.А., КАПУСТИН С.И., ФЕДОТОВА Е.П.
Клиническое наблюдение синдрома
антифосфолипидных антител и тромбофилии у
пациента с волчаночным нефритом

LEADING ARTICLE

9 LEVANOVICH V.V., SAVENKOVA N.D.
To the issue of perfection of the state pediatric
nephrology care

REVIEWS AND LECTURES

16 KUZNETSOVA A.A.
Nocturnal enuresis in children

25 LEVIASHVILI J.G., SAVENKOVA N.D.
Bartter syndrome in children

34 ANDREEVA E.F., SAVENKOVA N.D.
Cystic kidney disease in childhood
(review of literature)

ORIGINAL ARTICLES**Clinical investigations**

48 STEPANOVA A.A., SAVENKOVA N.D., NOVIK G.A.,
DEMENTIEVA E.A., GURINA O.P.
Concentrations of serum amyloid precursor protein
in blood at patients with juvenile rheumatoid arthritis
and proteinuria

54 LUCHANINOVA V.N., NEE A., POGODAEVA T.V.,
KOVALCHUK V.K., SEMESHINA O.V., BYKOVA O.G.
Epidemiology and causes of diseases of urinary system
in children in Primorye

61 SITNIKOVA V.P., NASTAUSHEVA T.L., MINAKOVA O.V.,
PASHKOVA Y.V., SIMONOVA O.A.
Comparative characteristics of growth indicators for
children with vesicoureteral reflux

68 VYALKOVA A.A., ZORIN I.V., SEDASHKINA O.A.,
KOPYLOV Y.N., BELOVA M.A., GAIKOVA L.A.,
KUZNETSOVA V.N., ZORIN A.V., REPMAN M.S.,
ZYKOVA L.S.
Biomarkers of renal disease at congenital malformation
of urinary system in children

76 MIRONOV L.L., KANUS I.I.
Role of hemogram and immunogram parameters for
predicting the course of acute kidney
injury in children

85 ZYKOVA L.S., VYALKOVA A.A., BUCHARIN O.V.,
GALLYAMOVA E.M., MOTYZHENKOVA O.V.,
LUBIMOVA O.K.
Characteristic of isolated bacteriuria in children

PRACTICAL NOTES

90 PAPAIAK K.A., KAPUSTIN S.I., FEDOTOVA E.P.
Clinical observation of antiphospholipid syndrome
and thrombophilia in patient with lupus nephritis

© В.В.Леванович, Н.Д.Савенкова, 2012
УДК 616.61-082-053.32

В.В. Леванович¹, Н.Д. Савенкова¹

К ВОПРОСУ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ГОСУДАРСТВЕННОЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

V.V. Levanovich, N.D. Savenkova

TO THE ISSUE OF PERFECTION OF THE STATE PEDIATRIC NEPHROLOGY CARE

¹Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Россия

РЕФЕРАТ

В России создана и плодотворно работает государственная система специализированной педиатрической нефрологической помощи.

Ключевые слова: педиатрия, специализированная нефрологическая помощь.

ABSTRACT

The state system of the specialized pediatric nephrological care is created and fruitfully works in Russia.

Key words: pediatry, specialized nephrological care.

В соответствии с Конституцией, федеральными конституционными законами Российской Федерации охрану здоровья детей гарантирует государственная система здравоохранения (Федеральный закон от 21.11. 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» № 323-ФЗ») и др. [1].

В Российской Федерации проводится программа модернизации здравоохранения и реализация концепции демографической политики РФ на период до 2025 года, утвержденная Указом Президента Российской Федерации №1351 от 09.10. 2007 г. «Об утверждении концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года» [2].

Программа развития здравоохранения России до 2025 года предусматривает государственную гарантию бесплатного для пациентов предоставления помощи на всех этапах (амбулаторный, скорой помощи, стационарный, санаторный) и гарантию доступности качественной медицинской помощи в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 04.10.2010 г. №782 «О программе го-

сударственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи на 2011 год» [3].

Заместитель министра здравоохранения и социального развития Российской Федерации В.И. Скворцова (2009) (ныне министр здравоохранения РФ), обсуждая Концепцию развития здравоохранения, подчеркивает, что для нашей страны приемлема только государственная модель здравоохранения. Предлагается построение государственной бюджетно-страховой модели здравоохранения [4].

Создание педиатрической нефрологической службы в стране относится к началу 70-х годов прошлого века, когда были открыты специализированные нефрологические стационары в детских больницах и клиниках высших учебных заведений, нефрологические кабинеты, нефрологические отделения санаториев, отделения гемодиализа [5–7]. В работе детской нефрологической службы сохранены этапность и преемственность звеньев (поликлиника – нефрологический стационар – санаторий – отделения/центры диализа и трансплантации).

Вопросы совершенствования государственной специализированной педиатрической нефрологической помощи постоянно выносились на обсуж-

Леванович В.В. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2. Ректор ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития России. E-mail: spb@gpma.ru

дение ведущими учеными, специализирующими в области нефрологии [8–16]. Во взаимодействии ведущих научных педиатрических школ и учреждений здравоохранения с 70-х годов XX века создавалась специализированная служба педиатрической нефрологической помощи в стране.

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УПРАВЛЕНИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПЕДИАТРИЧЕ- СКОЙ НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩЬЮ

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации (ныне Министерство здравоохранения Российской Федерации) является федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции: по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере здравоохранения (включая вопросы организации медицинской профилактики, медицинской помощи и медицинской реабилитации, фармацевтической деятельности, качества, эффективности и безопасности лекарственных средств, санитарно-эпидемиологического благополучия), по оказанию государственных услуг и управлению государственным имуществом в сфере здравоохранения; по оказанию медицинской помощи (в том числе высокотехнологичной, включая трансплантацию органов и тканей человека); по разработке и реализации современных медицинских технологий, новых методов диагностики и организации оказания медицинской помощи; по организации профессиональной подготовки, переподготовки, повышения квалификации медицинских работников.

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации (с 2012 г. Министерство здравоохранения Российской Федерации), включая такие подразделения, как Департамент медико-социальных проблем семьи, материнства и детства; Департамент развития медицинской помощи детям и службы родовспоможения; Департамент организации медицинской помощи и развития здравоохранения, Департамент высокотехнологичной медицинской помощи и другие; органы управления здравоохранением субъектов Российской Федерации, муниципальных образований осуществляют функции управления, организации и контроля специализированной нефрологической помощи детскому населению, в своей деятельности руководствуются Конституцией Российской Федерации, федеральными законами, указами Президента и распоряжениями Правительства Российской Федерации, правовыми актами.

СИСТЕМА ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПЕДИАТРИЧЕ- СКОЙ НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В ГОСУДАРСТВЕННЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Предоставление специализированной педиатрической нефрологической помощи детскому населению в государственных лечебно-профилактических учреждениях: (нефрологические кабинеты поликлиник, нефрологические стационары детских городских, областных, краевых и республиканских больниц), нефрологических стационарах клиник ГБОУ ВПО, отделениях или центрах диализа и трансплантации, специализированных нефрологических центрах (федеральный, республиканские и федеральных округов) осуществляется по ряду приказов, среди которых следует отметить:

- Приказ Министерства здравоохранения РСФСР от 26.03.1983 г. № 536 «О мерах по дальнейшему развитию нефрологической и урологической помощи детям в РСФСР» [17];

- Приказ Минздравмедпрома РФ от 29.05.1996 г. № 219 «Об организации Федерального центра нефрологии и диализа Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ с филиалами» [18]. Приказ издан с целью совершенствования специализированной нефрологической помощи населению России, упорядочению организационно-методической помощи органам управления и учреждениям здравоохранения РФ;

- Приказ Минздрава РФ от 22.10.2001 г. № 380 «О совершенствовании урологической и нефрологической помощи детям» и его положениям об организации деятельности нефрологического стационарного отделения для детей, об организации деятельности нефроурологического кабинета детской поликлиники, об организации деятельности дневного нефроурологического стационара [19];

- Приказ Минздравсоцразвития РФ от 09.10.2009 г. № 819н «Об утверждении порядка организации работ, выполняемых при осуществлении доврачебной, амбулаторно-поликлинической, стационарной, скорой и скорой специализированной, высокотехнологичной, санаторно-курортной медицинской помощи [20];

- Приказ Минздравсоцразвития РФ от 09.10.2009 г. № 819н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи методом трансплантации органов» [21].

Для всех государственных учреждений здравоохранения, предоставляющих медицинскую помощь, существуют единые подходы к ведению ме-

дицинской документации и статистической отчетности, утвержденные Минздравсоцразвития России и Федеральной службой государственной статистики.

Анализ данных официальной государственной статистической отчетности в 2008 г. показал неравномерную обеспеченность детского населения нефрологическими койками от 0,775 до 2,945 на 10 тыс. детского населения в 11 регионах СЗФО [22].

Выявлены различия в показателях обеспеченности детского населения объемами специализированной нефрологической помощи, оказываемой в клинике федерального подчинения ГБОУ ВПО детям СЗФО (23,1 %) и детям города Санкт-Петербурга (76,9%) [22]. Следует обеспечить равную доступность специализированной педиатрической нефрологической помощи в клиниках федерального подчинения для детского населения РФ.

Предоставление высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) по нефрологическому профилю детскому населению РФ в клиниках федерального подчинения осуществляется по ряду приказов, среди которых:

- приказ МЗ и СР РФ от 29.12.2008 г. № 786н «О порядке формирования и утверждения государственного задания на оказание в 2009 году ВМП гражданам РФ за счет ассигнований федерального бюджета» [23];
- приказ МЗ и СР РФ №1690н от 28 декабря 2011 года «Об утверждении видов высокотехнологичной медицинской помощи» [24].

В исследовании А.М. Горяинова (2012) выявлено, что показатели обеспеченности детского населения объемами ВМП по нефрологическому профилю в клинике федерального подчинения (ГБОУ ВПО СПбГПМА) составляли в 2011 году 0,5 на 10 тыс. детей в СЗФО и 1,06 на 10 тыс. детей в Санкт-Петербурге [22]. Установлены различия в уровне обеспеченности детского населения субъектов РФ объемами ВМП по нефрологическому профилю, оказываемой в клинике федерального подчинения за счет ассигнований федерального бюджета [22]. Увеличение объемов ВМП по педиатрическому нефрологическому профилю в заявках регионов обеспечит равную доступность этого вида помощи для детского населения РФ.

Обеспеченность больных детей РФ заместительной почечной терапией, перитонеальным диализом остается недостаточной, среди детей пятилетняя выживаемость на гемодиализе составила 73,8% [25]. Трансплантация почки рассматривается как оптимальный метод лечения терминальной хронической почечной недостаточности, поскольку

ку позволяет достичь наиболее высоких показателей выживаемости больных и качества жизни при наиболее низких затратах на лечение [25].

Одной из важных задач педиатрической нефрологии является интенсификация заместительной почечной терапии методом трансплантации почки у детей в рамках национального проекта.

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РФ

Федеральная служба является федеральным органом исполнительной власти, осуществляет контроль и надзор в сфере здравоохранения, находится в ведении Министерства. Федеральная служба осуществляет надзор и контроль за соблюдением стандарта качества медицинской помощи, модернизации здравоохранения субъектов РФ и ФГУ, оказывающих медицинскую помощь, выдает разрешение на применение новых технологий, осуществляет проверку деятельности организаций здравоохранения, контроль за соблюдением законов и постановлений Правительства РФ о лицензировании медицинской деятельности, экспертизу качества предоставляемой специализированной помощи населению [26].

ЦЕНТРАЛЬНАЯ АТТЕСТАЦИОННАЯ КОМИССИЯ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РФ

Центральная аттестационная комиссия – экспертный орган по оценке уровня и качества профессиональной подготовки специалистов.

Отделения, экспертные группы Центральной аттестационной комиссии принимают решение о присвоении педиатру квалификационной категории по специальности «Нефрология», выдают свидетельство установленного образца. Аттестационные комиссии принимают решение о присвоении, подтверждении или снятии квалификационных категорий педиатру по нефрологии. Квалификационная категория по нефрологии действительна в течение 5 лет [27].

СИСТЕМА ПОДГОТОВКИ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ПЕДИАТРОВ-НЕФРОЛОГОВ В ГОСУДАРСТВЕННЫХ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ

В стране создана единая образовательная система подготовки специализированных педиатров-

нефрологов в ГБОУ ВПО. Обучение педиатров осуществляется в ГБОУ ВПО (профессиональная переподготовка педиатров по нефрологии, тематические курсы усовершенствования и повышения квалификации педиатров по нефрологии, клиническая ординатура по нефрологии). Обучение педиатров в клинической ординатуре по нефрологии впервые начато в ГБОУ ВПО СПбГПМА в 1997 г. Специалисту (педиатру) после прохождения обучения в ГБОУ ВПО выдают свидетельство о повышении квалификации по нефрологии и решением экзаменационной квалификационной комиссии сертификат по специальности нефрология. Сертификат специалиста действителен в течение 5 лет. Повышение квалификации специалистов-нефрологов проходит не реже одного раза в 5 лет.

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 апреля 2009 года № 210н «О номенклатуре специальностей специалистов с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения», предусматривающего выделение основной специальности (педиатрия) и специальности, требующей дополнительной подготовки (нефрология), педиатром-нефрологом считают специалиста, имеющего сертификат педиатра и нефролога, оказывающего специализированную нефрологическую помощь [28].

Повышение профессионального уровня специалистов по нефрологии проходит также на Российских конгрессах и научно-практических форумах педиатров-нефрологов, международных школах (семинарах) и международных конгрессах (International Pediatric Nephrology Association, European Society for Paediatric Nephrology), на которых педиатр получают сертификат участника с указанием часов обучения в виде кредитов.

Ж.Н.Н. Ehrich и соавт. (2004) опубликовали результаты предпринятого Европейским обществом педиатров-нефрологов демографического исследования организации и предоставления специализированной педиатрической нефрологической помощи в 42 европейских странах [29]. Анализ проведен по данным опроса руководителей 43 национальных педиатрических нефрологических обществ и рабочих групп Европы, в том числе из России. В Европе педиатрическая нефрологическая помощь имеет различия в зависимости от географических, политических и социально-экономических факторов и организована в трех вариантах:

- системе врачей общей практики;
- педиатрической системе;
- комбинированной системе.

Результаты исследования показали, что среднее число специализированных педиатров-нефрологов составило 4,9 на 1 млн детского населения Европы, аналогичный показатель данных из России – 4,4 на 1 млн детского населения. Согласно полученным результатам, количество детей в среднем на одного педиатра-нефролога оказалось значительно больше в странах с системой врачей общей практики, чем в педиатрических и комбинированных системах: 370 749 против 169 456 и 191 788 соответственно [29].

Результаты исследования А.М. Горяинова (2012) [22] демонстрируют, что количество педиатров-нефрологов, предоставляющих специализированную педиатрическую нефрологическую помощь в поликлиниках и нефрологических стационарах Санкт-Петербурга, составляет 5,2 на 100 тыс. детского населения, что достоверно выше, чем показатель по России – 4,4 на 1 млн детского населения, указанный в исследовании ESPN (2004).

НАУЧНО-КООРДИНАЦИОННАЯ СИСТЕМА

- Департамент науки, образования и кадровой политики МЗ и СЗ РФ;
- Департамент инновационной политики и науки МЗ и СЗ РФ;
- Проблемная комиссия «Болезни почек и мочевыводящих путей у детей»;
- Научный совет РАМН и Министерства здравоохранения и социального развития РФ, в состав которой входят ведущие ученые педиатры-нефрологи;
- НИИ, научные центры и кафедры педиатрии ГБОУ ВПО академий и университетов;
- Научно-общественные организации.

Ученые, специализирующиеся в области педиатрической нефрологии, совершенствуют специализированную нефрологическую помощь, активно внедряют результаты научных исследований в практическое здравоохранение, предоставляют научное обоснование стандартов диагностики, лечения и профилактики заболеваний почек и мочевой системы. Одним из методов внедрения научных исследований в педиатрическую практику является написание руководств, учебно-методических пособий, справочников и статей, что дает не только новейшую информацию, но и руководство к действию специалистов нефрологов. Издаются «клинические рекомендации», «методические письма» и «протоколы диагностики и лечения», разработанные ведущими специалистами для использования в практике педиатров-нефрологов.

Российские рецензируемые журналы «Российский вестник перинатологии и педиатрии», «Нефрология», «Нефрология и диализ», зарубежные «Pediatric Nephrology» и многие другие публикуют современную научно-практическую информацию по актуальным вопросам педиатрической нефрологии. В качестве примера можно привести разработанные и опубликованные в журнале «Нефрология» национальные рекомендации «Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению» – решение общей проблемы нефрологии [30].

Научные педиатрические школы страны вносят неоценимый вклад в развитие педиатрической нефрологической науки и совершенствование практического здравоохранения.

В соответствии с приказами МЗ РФ учреждены и работают педиатрические нефрологические центры в РФ:

- Федеральный детский нефроурологический центр на базе Московского НИИ педиатрии и детской хирургии (руководители – засл. деят. науки РФ, проф. М.С. Игнатова, засл. врач РФ, проф. В.В. Длин);
- Республиканские педиатрические нефрологические центры: при Республиканской детской клинической больнице МЗ Республики Башкортостан и др.;
- Региональные педиатрические нефрологические центры: при Научном центре здоровья детей РАМН (руков. – проф. А.Н. Цыгин), Центр СЗФО при ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» (руков. – проф. Н.Д. Савенкова), Центр при ГБОУ ВПО «Оренбургская медицинская академия» (руков. – заслуж. врач РФ, проф. А.А. Вялкова), при ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия» (руков. – заслуж. врач РФ, проф. В.П. Ситникова, заслуж. врач РФ, проф. Т.Л. Насташева), при ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» (руков. – заслуж. врач РФ, проф. Г.А.Маковецкая) и другие.

Как видно, научно-методическое руководство педиатрическими нефрологическими центрами осуществляют ведущие ученые, специализирующиеся в области детской нефрологии. Следует отметить, что ученые, являющиеся руководителями федеральных, республиканских и региональных педиатрических нефрологических центров, являются создателями или продолжателями научных педиатрических нефрологических школ страны.

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 622 от 5 ноября 2008 года «Об экспертном совете в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации» [31] создан Экспертный совет, который является совещательным органом Министерства здравоохранения и социального развития РФ, действует на общественных началах. Экспертный совет создан в целях реализации функций министерства по выработке государственной политики в сфере здравоохранения, повышения роли научных, образовательных медицинских учреждений и общественных организаций в области охраны и укрепления здоровья населения, усиления их ответственности за состояние и развитие системы здравоохранения. Организационно-методическое руководство Экспертным советом возложено на Департамент науки, образования и кадровой политики, Департамент организации медицинской помощи и развития здравоохранения, Департамент развития медицинской помощи детям и службы родовспоможения [31]. Экспертный совет работает в тесном взаимодействии с Министерством здравоохранения и Министерством образования и науки РФ, РАН, РАМН, ГБОУ ВПО, научно-общественными организациями.

Ассоциации педиатров-нефрологов, объединяющие в свой состав ведущих ученых и практических педиатров-нефрологов, призваны содействовать развитию научной и практической педиатрической нефрологии, организации специализированной нефрологической помощи, обмену научно-практической информацией.

В нашей стране работают ассоциации педиатров-нефрологов: с 1996 по 2002 год «Ассоциация педиатров-нефрологов Северо-Запада России» (президент – засл. деят. науки РФ, проф. А.В. Папаян), учрежденная его учениками и последователями в 2003 г. МОО «Ассоциация педиатров-нефрологов имени проф. А.В. Папаяна» (председатель – проф. Н.Д. Савенкова); учрежденное в 1997 г. МОО «Творческое объединение детских нефрологов» (президент – засл. деят. науки РФ, проф. М.С. Игнатова, с 2012 г. – заслуж. врач РФ, проф. В.В. Длин); учрежденная в 1997 г. «Региональная ассоциация нефроурологов Урала» (президент – заслуж. врач РФ, проф. А.А. Вялкова).

Российские ученые являются членами Международной ассоциации педиатров-нефрологов (International Pediatric Nephrology Association), Европейского общества педиатров-нефрологов (European Society for Paediatric Nephrology).

В XXI веке определены новые направления раз-

вития научной и практической педиатрической нефрологии, совершенствования государственной педиатрической нефрологической помощи.

На современном этапе требуется решение следующих первоочередных задач:

- Сохранение и обеспечение равной доступности и бесплатного оказания государственной специализированной нефрологической помощи на всех этапах для детского населения РФ.

- Усиление поликлинического звена – важное направление в совершенствовании государственной специализированной педиатрической нефрологической помощи.

- Проведение мероприятий в регионах по расширению специализированной помощи детям в дневных нефрологических стационарах – современные подход «стационарзамещающих» технологий.

- Устранение различий в обеспеченности нефрологическими койками детского населения среди субъектов РФ.

- Обеспечение доступности для детей из субъектов РФ высокотехнологичной медицинской помощи по нефрологическому профилю, оказываемой в специализированных нефрологических клиниках федерального подчинения за счет ассигнований федерального бюджета. Следует увеличить обеспеченность детского населения РФ объемами высокотехнологичной медицинской помощи по нефрологическому профилю.

- Расширение видов ВМП по педиатрическому нефрологическому профилю, оказываемой в клиниках федерального подчинения, включение гломерулярных и тубулоинтерстициальных болезней (коды по МКБ N01, N08, N16, N16.5).

- Увеличение обеспеченности больных детей с хронической почечной недостаточностью в субъектах РФ заместительной почечной терапией, в частности – перитонеальным диализом.

- Обеспечение доступности трансплантации почки – оптимального метода заместительной почечной терапии для больных детей с хронической почечной недостаточностью в рамках национальной программы по развитию трансплантации.

- Сохранение нефрологических детских санаториев как государственных учреждений здравоохранения в регионах с целью усиления реабилитационного звена.

- Сохранение существующей единой системы подготовки специализированных педиатров-нефрологов, профессиональной переподготовки педиатров по нефрологии на педиатрических кафедрах ГБОУ ВПО.

- Утверждение специальности педиатр-нефролог.

- Утверждение дифференцированной часовой нагрузки педиатров-нефрологов детской поликлиники, дневного и круглосуточного нефрологического стационара, санатория, центра/отделения заместительной почечной терапии (гемодиализа и перитонеального диализа, трансплантации).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В стране создана и работает государственная система специализированной нефрологической помощи детскому населению. Важно при совершенствовании этой системы сохранить главное, а именно государственный контроль и государственное обеспечение.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Федеральный закон от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» № 323-ФЗ
2. Указ Президента Российской Федерации №1351 от 09.10. 2007 «Об утверждении концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года»
3. Постановление Правительства РФ от 04.10.2010 г. №782 «О программе государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи на 2011 год»
4. Сворцова В.И. Для нашей страны приемлема только государственная модель здравоохранения. *Медицинский вестн.* 2009; 7:476
5. Игнатова МС, Вельтищев ЮЕ. *Детская нефрология. Руководство.* Медицина, Л., 1989: 456
6. Папаян АВ, Кульбуш ИП, Ходырева ГА, Дикова НС. Опыт организации детской нефрологической службы Ленинграда. В: *Социальная гигиена и организационные проблемы педиатрии.* СПб., 1989
7. Папаян АВ, Дикова НС, Ходырева ГА. Организация детской нефрологической службы Санкт-Петербурга. Структура и распространенность болезней органов мочевой системы у детей. В Папаян АВ, Савенкова НД., ред. *Клиническая нефрология детского возраста.* Сотис. СПб., 1997: 123–134
8. Вялкова АА, Перепелкина НЮ, Чумакова ОВ и др. Этапы оказания медицинской помощи детям с заболеваниями органов мочевой системы. *Пособие для врачей.* М, 2002: 36.
9. Перепелкина Н.Ю. Пути совершенствования детской нефрологической службы. *Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.* Оренбург, 2002: 23
10. Батраков ЮД. Пути оптимизации деятельности круглосуточного и дневного стационара детской клинической больницы федерального подчинения. *Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* СПб., 2005: 22.
11. Игнатова МС, Длин ВВ. Решение проблем детской нефрологии за 36 лет существования в институте специализированного отдела. В Царегородцев АД, ред. *Актуальные проблемы педиатрии и детской хирургии.* М., 2007
12. Савенкова НД, Папаян АВ, Батраков ДЮ, Горяинов АМ. Система специализированной педиатрической нефрологической помощи. *Нефрология* 2008; (2):23–28
13. Савенкова НД. Модель государственной специализированной педиатрической нефрологической помощи. Материалы конференции педиатров-нефрологов СЗФО, посвященной 75-летию со дня рождения засл.деят.науки РФ, проф. А.В. Папаяна (1936–2002). *Педиатр* 2011; 2:М 25–26
14. Галиева ГМ. Опыт работы нефроурологического центра РДКБ Республики Башкортостан. Материалы конф. педиатров-нефрологов СЗФО, посвящ. 75-летию со дня рождения засл.деят.науки РФ, проф. А.В. Папаяна (1936–2002). *Педиатр* 2011; 2:М 10.

15. Мунхалова ЯА, Горохова АВ, Остробунаева СЮ и др. Организация детской нефрологической службы в Республике Саха (Якутия). Материалы конф. педиатров-нефрологов СЗФО, посвящ. 75-летию со дня рождения засл. деят. науки РФ, проф. А.В. Папаяна (1936–2002). *Педиатр* 2011; 2:М 10.
16. Вялкова А.А. Организация детской нефрологической службы. В Игнатова МС., ред. *Детская нефрология. Руководство для врачей*. ООО «Медицинское информационное агентство», М, 2011: 662–667
17. Приказ Министерства здравоохранения РСФСР от 26.03.83 г. № 536 «О мерах по дальнейшему развитию нефрологической и урологической помощи детям в РСФСР
18. Приказ Минздравмедпрома РФ от 29.05.96 № 21 «Об организации федерального центра нефрологии и диализа Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации с филиалами»
19. Приказ Минздрава РФ от 22.10.2001 г. № 380 «О совершенствовании урологической и нефрологической помощи детям»
20. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 09.10.2009 г. № 819н «Об утверждении порядка организации работ, выполняемых при осуществлении доврачебной, амбулаторно-поликлинической, стационарной, скорой и скорой специализированной, высокотехнологичной, санаторно-курортной медицинской помощи
21. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 09.10.2009 г. № 819н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи методом трансплантации органов»
22. Горяинов А.М. Анализ предоставления специализированной педиатрической нефрологической помощи в Северо-Западном федеральном округе. *Автореф. дис. ... канд. мед. наук*. СПб., 2012: 24
23. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 29.12.2008 г. № 786н «О порядке формирования и утверждения государственного задания на оказание в 2009 году ВМП гражданам РФ за счет ассигнований федерального бюджета»
24. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 1690н от 28 декабря 2011 года «Об утверждении видов высокотехнологичной медицинской помощи»
25. Бикбов БТ, Томилина НА. Состояние заместительной почечной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2009 гг. (Отчет по данным регистра заместительной почечной терапии). *Нефрология и диализ* 2011; (3):150–264
26. Положение о Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (в ред. Постановления Правительства РФ от 08.08. 2009 г. № 649)
27. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 25.07.2011 г. № 808н «О порядке получения квалификационных категорий медицинскими и фармацевтическими работниками
28. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 апреля 2009 года № 210н «О номенклатуре специальностей специалистов с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения»
29. Ehrich JH, Gendi AAE, Drukker A, Janda J. et al. Demography of paediatric renal care in Europe: organization and delivery. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 20 (2): 297–305
30. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА. и др. Национальные рекомендации «Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению» *Нефрология* 2012 (1):89–115
31. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 622 от 5 ноября 2008 года «Об экспертном совете в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации»

Поступила в редакцию 03.05.2012 г.

Принята в печать 28.06.2012 г.

© А.А.Кузнецова, 2012
УДК 616.62-008.222-053.32

А.А. Кузнецова^{1,2}

НОЧНОЙ ЭНУРЕЗ У ДЕТЕЙ

A.A. Kuznetsova

NOCTURNAL ENURESIS IN CHILDREN

¹Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, ²лаборатория физиологии почки и водно-солевого обмена Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Представлены современные данные о распространенности этиологии и патогенезе ночного энуреза. Распространенность ночного энуреза достигает 10–15% у детей в возрасте от 5 до 15 лет [1–4]. В последние годы вновь возрос интерес исследователей разных специальностей к вопросам этиопатогенеза ночного энуреза, что способствовало разработке новых способов увеличения эффективности его лечения. Основными причинами ночного недержания мочи являются некоторые формы патологии центральной нервной системы и нарушение регуляции функции мочевого пузыря, ночная полиурия [3, 5, 6]. Получила распространение гипотеза, согласно которой ночной энурез обусловлен изменением циркадного ритма секреции аргинин-вазопрессина, что проявляется в снижении его секреции в ночные часы, в результате увеличения образования мочи в ночные часы, развитием ночной полиурии [6, 7]. Подтверждением этого предположения стали данные об эффективности применения синтетического аналога вазопрессина – десмопрессина, который вызывает увеличение реабсорбции воды в собирательных трубках почки [8]. Результаты исследований последних лет выявили важную роль изменения регуляции функции почки в патогенезе ночного энуреза. Это обусловлено двумя факторами, одним из них служит уменьшение секреции вазопрессина гипофизом, другим – усиление секреции аутокидов в почке, где они выступают локальными антагонистами во взаимоотношениях с антидиуретическим гормоном и могут быть причиной увеличения диуреза ночью [9].

Ключевые слова: энурез, этиология, патогенез ночная полиурия, антидиуретический гормон.

ABSTRACT

Modern data about prevalence, etiology and pathogenesis of nocturnal enuresis are presented. The nocturnal enuresis meets at children till 5 years in 15 % of cases. It is a heterogeneous disorder with a whole variety of etiologic factors (genetic, endocrinological, neurobiological), particularly a dysfunction of the lower urinary tract. This is polyetiologic disease in which development various factors (genetic, endocrine, neurogenetic), being accompanied dysfunction of the bottom urinary ways can take part. Despite the prevalence of enuresis many questions regarding its pathophysiological mechanisms remain disputable. There are three pathogenetic mechanisms that have sufficient scientific support: nocturnal polyuria, nocturnal detrusor overactivity and high arousal thresholds. Nocturnal polyuria is often explained by a nocturnal lack of the antidiuretic pituitary hormone vasopressin. At primary nocturnal enuresis the urine incontinence is noted at night from the moment of the birth. At secondary nocturnal enuresis arises in 6 months after the birth. Primary night enuresis associates with a night polyuria, increased renal sodium excretion, higher secretion of prostaglandins. Desmopressin markedly reduced nocturnal urine output in patients with enuresis, minimizing sodium, urea and overall solute excretion.

Key words: nocturnal enuresis, etiology, pathogenesis, nocturnal polyuria, vasopressin.

Под термином ночной энурез понимают непроизвольное мочеиспускание не менее чем дважды в месяц у детей в возрасте, когда имеется нормальный контроль функции мочевого пузыря, т.е. начиная с возраста 5 лет при отсутствии врожденных или приобретенных дефектов мочевого тракта. В соответствии с «Международной классификацией болезней десятого пересмотра», термин «энурез» трактуется как расстройство, проявляющееся, прежде всего, стойкими непроизвольным мочеиспусканием днем или ночью (без связи с вре-

менем суток). Очевидно, что термин ночной энурез используется для обозначения непроизвольного мочеиспускания во время ночного сна.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НОЧНОГО ЭНУРЕЗА

Данные о распространенности ночного энуреза свидетельствуют о том, что имеется очень широкий диапазон колебаний частоты этого заболевания в популяции – от 2,3 до 28% [10]. В среднем, частота энуреза у детей составляет 7–12%, среди них более 40% имеют эпизоды ночного энуреза более одного раза в неделю [3].

Это можно объяснить неодинаковой частотой заболевания у детей различных возрастных групп. В

Кузнецова А.А. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, СПбГМА, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: 8-906-256-43-41; E-mail: pediatr-kuznetsova@yandex.ru

Новой Зеландии, США, Скандинавии частота ночного энуреза составляет у детей старше 3-летнего возраста 45%, у детей 5-летнего возраста – 23%, в 7-летнем возрасте – 20%, к 10-летнему возрасту 7% детей страдают ночным энурезом, уменьшаясь к 15-летнему возрасту до 1,5–2% [11], при этом частота эпизодов ночного энуреза в течение недели не уменьшается, так среди детей 5 лет менее 3 ночей в неделю имеют 55,7% детей, от 3 до 6 эпизодов – 30% детей, 7 эпизодов – 14,3% детей, к 19 годам у половины этих пациентов частота эпизодов сохраняется около 7 раз в неделю [12].

Исследования, проведенные в Дании, Марокко, Турции и государстве Суринам, показали, что частота ночного энуреза среди детей 3–4 лет составляет 24,6%, 5–6 лет – 15,7%, 11–12 лет – 5,4%. В Турции частота ночного энуреза у детей в возрасте от 6 до 12 лет составляет 17,5% [13]. В Иране распространенность ночного энуреза у детей в возрасте от 6 до 12 лет составляет 5,3%, из них более половины детей имеют свыше 3 «мокрых ночей» в неделю [14]. По данным исследований, проведенных в Гонконге, с возрастом уменьшается частота ночного энуреза, но не уменьшается тяжесть заболевания. Среди детей в возрасте 5 лет распространенность энуреза составляет 16,1%, к 19 годам она уменьшается до 2,2% [12]. В Анкаре только 11–17,2% детей с энурезом наблюдаются врачом, 59% из них получают медикаментозное лечение [13, 15]. В Китае лишь 6,08% детей получают лечение по поводу энуреза. Исследования, проведенные в Китае, показали, что способность контролировать функцию мочевого пузыря в ночные часы у детей 2 лет составляет 7,7%; к 3 годам она повышается до 53,1% и к 5 годам до 93%. В возрасте 5 лет в Китае первичный ночной энурез выявлен у 10,4% мальчиков и 6,6% девочек, среди детей 7–10 лет – у 4,9%, (1,2% мальчиков и 0,5% девочек) [12]. Эти показатели значительно ниже, чем в западных странах [16]. На Тайване частота ночного энуреза среди школьников составляет 6,8%, у детей 6 лет – 12,5%, к 12 годам она уменьшается до 2%, не найдено отличий в распространенности энуреза среди городских и сельских жителей – 6,2% и 6,9% соответственно [17].

В России ночной энурез у детей 4–5 лет встречается в 20% случаев, 5–8 лет – 10–14%, в 8–12 лет – 6–11%, снижаясь к 12–15 годам до 3,0–3,6% [18]. Показано, что у 15–17% детей спонтанное выздоровление наступает к подростковому возрасту, только у 3% сохраняются симптомы заболевания до 20 лет. У взрослых частота ночного энуреза составляет 1–1,5%, у женщин – 2,9%, у мужчин – 1,0% [19]. У мальчиков ночное недержание мочи встре-

чается чаще, чем у девочек [17, 20]. До 9-летнего возраста нет больших различий между мальчиками и девочками в частоте ночного недержания мочи, девочки старше 9 лет значительно реже страдают ночным энурезом, чем мальчики, однако после 13 лет различия опять исчезают. Энурез у детей, находящихся в домах ребенка, встречается на 20% чаще, чем среди аналогичной возрастной группы детей, живущих дома [21].

Практический интерес представляет вопрос о том, с какого возраста считать непроизвольное мочеиспускание во время ночного сна заболеванием. Показано, что ребенок в возрасте 3 лет способен управлять актом мочеиспускания. Однако в большинстве случаев ночное недержание мочи рассматривают как патологический процесс, если оно сохраняется после 4-летнего [18] или 5-летнего возраста [22]. В случаях, когда ночной энурез сочетается с дневным или с другими дизурическими проявлениями, необходимо обследование ребенка в более раннем возрасте, поскольку в данном случае энурез может являться симптомом патологии мочевыводящих путей и (или) систем их регуляции функции [23].

Существует мнение, что большая частота ночного энуреза наблюдается у детей в развивающихся странах, чем в развитых странах, и в семьях с низким социально-экономическим достатком [11, 24]. Однако нельзя не отметить, что в большинстве обследованных семей, где дети страдали ночным энурезом, 70% имели хорошие материально-бытовые условия, а в 30% – удовлетворительные. Нет различий в частоте ночного недержания мочи у детей, проживающих в городах и сельской местности. Образование родителей обычно не сказывалось на частоте возникновения ночного энуреза, однако чаще ночной энурез выявлен у детей, чьи матери имели низкое образование [14]. Грудное вскармливание ребенка, более трех месяцев, уменьшает риск возникновения ночного энуреза.

Ночной энурез может быть одним из первых симптомов таких соматических заболеваний, как сахарный диабет: при обследовании детей с инсулинзависимым сахарным диабетом в возрасте 15 лет у 27% детей отмечалось ночное недержание мочи, при лечении инсулином частота ночного энуреза снизилась до 7,9% [25].

КЛАССИФИКАЦИЯ НОЧНОГО ЭНУРЕЗА

По времени возникновения различают первичный и вторичный ночной энурез. Первичный ночной энурез возникает в раннем возрасте. Вторичный диагностируют в том случае, когда ребенок приобрел навык самостоятельного мочеиспускания, если

у ребенка наблюдался период до 3–6 мес, когда не было эпизодов ночного недержания мочи. Чаще дети страдают первичным ночным недержанием мочи, по разным оценкам эта величина достигает 80% [26], 94% [24]. Для первичного ночного энуреза наиболее характерна ночная полиурия, сниженный функциональный объем мочевого пузыря, нарушение пробуждения во время ночного сна при наполнении мочевого [3]. Заболеваемость вторичным ночным энурезом составляет 20–25% [26]. В 15–20% случаев ночной энурез сочетается с дневным недержанием мочи [20], это дети 4,5 лет – 15,5%, среди детей 9 лет – 4,9%. Девочки чаще страдают вторичным энурезом. В основе патогенеза вторичного энуреза лежат стрессовые ситуации в семье, дисфункция мочевого пузыря, запоры, инфекции мочевыводящих путей, обструктивное апноэ во время ночного сна, диабет. Половина всех случаев вторичного энуреза возникает у детей в возрасте от 2 до 4 лет и старше 12-летнего возраста, часто на фоне болезни или стресса [27]. Эти проявления чаще наблюдаются у ребенка, рожденного первым в семье. С возрастом уменьшается частота первичного ночного энуреза и увеличивается количество детей, страдающих вторичным ночным недержанием мочи.

В зарубежной литературе встречается термин «Monosymptomatic bedwetting» – monosymptomatic nocturnal enuresis – моносимптомный ночной энурез и «Polysymptomatic bedwetting» – nonmonosymptomatic nocturnal enuresis – немоносимптомный ночной энурез. Моносимптомный ночной энурез характеризуется эпизодами ночного недержания мочи с отсутствием дневных симптомов нарушения мочеиспускания и встречается у 43% [28], у 59,4% детей [23]. Немоносимптомный ночной энурез характеризуется дневными симптомами расстройств мочеиспускания, его частота составляет 57% [28].

ОСНОВНЫЕ ГИПОТЕЗЫ ПАТОГЕНЕЗА НОЧНОГО ЭНУРЕЗА У ДЕТЕЙ

Имеется широкий спектр взглядов на этиологию и патогенез ночного энуреза. Заболеваемость ночным энурезом носит наследственный характер. Выявлено, что наследование происходит по аутосомно-доминантному типу [29, 30]. Найдены гены, мутация которых приводит к развитию ночного энуреза; Enur1 расположен в регионе 13q13-q14.31, Enur2 на хромосоме 12 в регионе 12q13-q21. Enur3 в 22q. Считают, что ответственные за энурез гены локализуются на хромосомах 4p,8 q, [31, 32]. Ген, ответственный за возникновение первичного ночного энуреза, локализован на 4p16.1 [29, 30]. Энурез проявляется от 40

[15] до 75% детей [22], детей из семей с отягощенной наследственностью по энурезу по сравнению с 25% [15] у детей контрольной группы. У монозиготных близнецов ночной энурез встречается в 68%, у гетерозиготных – в 36% случаев. У мальчиков монозиготных близнецов эта величина достигает 70% по сравнению с 31% у гетерозиготных близнецов. Среди девочек нет достоверных отличий в частоте встречаемости: она выявлена у 65% девочек монозиготных близнецов и у 44% девочек гетерозиготных близнецов. Если один из родителей в детстве страдал ночным энурезом, то у 40% детей возможен ночной энурез, если мать и отец страдали ночным энурезом, то вероятность заболеваемости увеличивается до 77% по сравнению с 15% при отсутствии отягощенной наследственности по ночному энурезу [32]. Риск развития энуреза у ребенка составляет 39,6%, если отец в детстве имел ночной энурез, если мать страдала в детстве ночным энурезом, вероятность его возникновения у ребенка составляет 42,1%, у сибсов заболеваемость достигает 62,9% [14, 24].

ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕТЕЙ С НОЧНЫМ ЭНУРЕЗОМ

Как отмечалось выше, одну из причин ночного энуреза видят в нарушении созревания центральной нервной системы у ребенка, изучению особенностей личности и психологического статуса детей с ночным энурезом посвящено много исследований. При исследовании личности больных ночным энурезом часто получали взаимоисключающие психологические характеристики. Считают, что они не отличаются по поведению от своих сверстников. Однако если проявления ночного энуреза затягиваются к подростковому возрасту, частота невротических расстройств возрастает. По мере адаптации к своему заболеванию, при адекватной реакции со стороны окружающих, особенно родителей, существует возможность уменьшить развитие психологического дискомфорта [30].

Дети с первичным ночным энурезом имеют больше шансов на выздоровление к подростковому возрасту, чем дети с вторичным ночным энурезом. Большая частота психологических проблем выявлена у детей с вторичным ночным энурезом, что особенно выражено в подростковом возрасте. У детей такого же возраста с первичной формой энуреза не обнаружено подобных отличий.

По данным А.А Гаврилиной (2001), у детей с ночным энурезом выявлены сходные личностные особенности независимо от характера органической основы возникновения энуреза. Дети с энурезом

резом, как правило, социально адаптированы. Они имеют низкую тревожность, высокую степень потребности соответствия социальным стереотипам, высокую экстравертированность [33].

В 25% случаев в основе энуреза лежат нарушенные внутрисемейные контакты в раннем возрасте, особенно между матерью и ребенком [34]. Треть детей первых 6 лет жизни испытывали состояние сенсорной и социальной депривации, которое проявлялось в коротком периоде грудного вскармливания, разрывом с матерью на первых месяцах жизни, развод родителей, конфликты и ссоры в семье, смерть одного из родителей, рождение второго ребенка. Многие матери детей 7 лет часто связывали возникновение ночного энуреза с различными событиями в их жизни: это могло быть рождение другого ребенка, изменение места проживания или другие стрессовые ситуации. Нарушения поведения у детей с ночным энурезом описаны со слов родителей, чаще это можно было выявить у детей 7 лет и в меньшей степени 5 лет, в большей степени это проявляется у детей с вторичной формой энуреза. Наблюдаемые у некоторых детей невротические нарушения во многом являются следствием ночного энуреза. У 80% детей с ночным энурезом отмечаются эмоциональная лабильность, заниженная самооценка, 45% детей считают, что их не любят, 36% – испытывают чувство одиночества, 20% – неуверенность в себе, часто конфликтуют со сверстниками, бывают замкнутыми, 12% – агрессивны, что требует психологической и медикаментозной коррекции таких пациентов [35].

Поведение этих детей днем имеет значительные изменения в эмоционально-волевой сфере. Двигательная активность у них характеризуется медлительностью, вялостью, заторможенностью либо чаще суетливостью, значительными колебаниями в течение дня, вялостью с утра, приступами сонливости в течение дня и крайним возбуждением в вечерние часы. Отмечается также снижение тонкой координации движений, неловкость, что служит нередко причиной насмешек сверстников. Со стороны неврологического статуса те или иные отклонения можно отметить в 94,5% случаев. У детей с энурезом чаще выявляют различные проявления дисфункции головного мозга [36]. Нарушения эмоционально-волевой сферы выражаются в изменении влечений в 49,1%, аффективных нарушениях – в 16,8%, ночных страхах – в 19,7%. К нарушениям влечений относятся повышенная жажда, изменения аппетита, а также вредные привычки как формы психоподобного поведения. Важным клиническим проявлением нарушения эмоционально-

волевой сферы является неадекватное отношение к своему дефекту. У детей с ночным энурезом преобладает негативная эмоциональная реакция на болезнь. Среди родителей детей, больных ночным энурезом, безразличное отношение к недугу ребенка выявлено у 21,8%, активное желание вылечить ребенка – у 69,1%, нетерпимое отношение – у 9,1% [37]. У части детей с энурезом выявлена задержка развития, которая может проявляться в трудности обучения чтению, дизлексией. У 40% детей с ночным энурезом выявлены психосоциальные проблемы [10]. Большая частота ночного недержания мочи отмечена у детей с различной степенью нарушения интеллекта в 40–44%. Среди детей с различной степенью дисфункции мозга чаще встречаются симптомы ночного энуреза [38]. Однако не всеми авторами разделяется эта точка зрения, считают, что большая часть детей с ночным энурезом не имеют нарушений интеллекта. В исследованиях А.А. Гаврилиной (2001) показано, что у детей с энурезом имеются затруднения в приобретении самостоятельности. В семьях детей с ночным энурезом преобладает воспитание по типу гиперпротекции, по порядку рождения они часто бывают младшими или единственными в семье [33]. Успешное лечение у части детей с ночным энурезом приводит к повышению самооценки, однако низкая самооценка может быть вторична действию хронического стресса, связанного с ночным энурезом, и не является причиной симптомов ночного энуреза.

СОСТОЯНИЕ СНА У ДЕТЕЙ С НОЧНЫМ ЭНУРЕЗОМ

Поскольку ночной энурез наблюдается во сне, исследователи, начиная с древних времен и по настоящее время [39–42], пытаются объяснить энурез патологией сна. Наблюдения над процессом мочеиспускания в процессе постнатального развития детей во время бодрствования и во время сна показали, что 36% здоровых новорожденных детей просыпаются перед мочеиспусканием, у 64% новорожденных отмечается мочеиспускание в период быстрого сна, что сопровождается движением тела, изменением ЭЭГ, частоты сердечных сокращений [43]. Нарушения сна могут проявляться в виде нарушения засыпания, процесса сна и пробуждения [39]. По данным А.Ц. Гольбина, у 93,5% детей, страдающих непроизвольным мочеиспусканием ночью, выявляются изменения процессов засыпания, самого сна и пробуждения. Нарушения засыпания заключаются в удлинении периода засыпания у 14% детей с ночным энурезом до нескольких часов. Они не хотят укладываться в постель,

удлиняют процедуру засыпания чтением, рассказами. Возможно укорочение периода засыпания (молниеносное засыпание, когда сон наступает за ужином, во время разговора). Нарушение сна проявляется в нескольких формах; по некоторым данным, чаще это глубокий сон [39], когда больной почти не двигается, его невозможно разбудить и он, обмочившись, не просыпается, у 33% детей такой сон бывает периодически. Усилия родителей разбудить ребенка часто заканчиваются тем, то полу-сонный ребенок доходит «при поддержке» до туалета, опорожняя мочевой пузырь, так и не просыпается. У 17,9% детей ночной энурез чередуется с эпизодами сомнабулизма. Broughton (1968) ввел термин «disorder of arousal», считая это главной причиной ночного недержания мочи. Нарушение пробуждения проявляется в затруднении прояснения сознания в 28% случаев, что может провоцировать эпизоды ночного энуреза у лиц, не имеющих в анамнезе случаев ночного недержания мочи, при использовании у них водной нагрузки. Нарушения процесса сна и пробуждения связаны с микроструктурными изменениями в области гипоталамуса. Задержка созревания этой области приводит к нарушению пробуждения, контролю мочеиспускания у детей во время ночного сна [44].

Разработка теории фазно-стадийной организации сна (фаза медленного сна с характерными проявлениями I, II, III, IV ст. и фаза быстрого сна), циклическая структура сна создала основу для физиологического изучения сна и для клинического анализа фаз сна [45]. Выявлена взаимосвязь непроизвольного мочеиспускания с электрополиграфическими, поведенческими и вегетативными процессами сна у детей с ночным энурезом. ЭЭГ в 62% случаев у больных энурезом во время бодрствования не изменена [39], хотя у детей с первичным ночным недержанием мочи чаще можно выявить признаки дисфункции мозга в виде пароксизмальной активности, свидетельствующие о поражении диэнцефальных структур [46]. У части детей с ночным энурезом во сне имеются значительные отклонения на ЭЭГ [47]. Вероятность появления непроизвольного мочеиспускания оказалась наиболее высокой в I стадии сна 31% и в IV стадии – 29,8%, несколько меньшей в III – 26,7% и наименьшей во второй стадии 12,2%, значительно чаще эпизоды ночного энуреза в 64,7% отмечаются на границе стадий сна [39]. Появление симптомов непроизвольного мочеиспускания во сне могут наблюдаться в любой фазе ночного сна [48].

С учетом изменений на ЭЭГ принято выделять 3 типа ночного энуреза. Первый тип (I) характеризуется

появлением ответа на ЭЭГ при наполнении мочевого пузыря и стабильной цистометрограммой. Второй тип ночного энуреза (IIa) характеризуется более тяжелыми нарушениями пробуждения, при наполнении мочевого пузыря отсутствует ответ на ЭЭГ, при этом стабильной цистометрограммой. Второй тип (IIb) обусловлен нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, нестабильной цистометрограммой только во время сна, ответ на ЭЭГ отсутствует [49].

Исходя из представлений, что дети с ночным энурезом имеют более глубокий сон [50], считают, что физиологический смысл непроизвольного мочеиспускания во сне состоит в его роли компенсаторного переключателя стадий сна, отражающего саморегулирующие свойства мозга при нарушении цикличности стадий. Не все исследователи разделяют точку зрения связи глубины сна с непроизвольным мочеиспусканием во сне, считая, что ночной энурез может встречаться не только в любой стадии сна, но и независимо от глубины сна [51].

Ночной энурез часто связывают с обструктивными расстройствами дыхания во время сна [52, 53]. У 1–3% всей популяции во время ночного сна отмечается синдром апноэ. В клинической картине, помимо храпа, патологической двигательной активности, во сне часто имеют место эпизоды ночного энуреза. Причиной синдрома апноэ может быть обструкция на уровне носоглотки в результате патологии органов уха, горла и носа и патология стволовых образований головного мозга. Апноэ во время ночного сна, помимо гипоксии мозга, способствует снижению секреции антидиуретический гормон (АДГ) в ночные часы. Показано, что восстановление верхних дыхательных путей после обструкции способствует исчезновению синдрома апноэ и уменьшению риска возникновения эпизодов ночного энуреза у 50–76% детей в возрасте 3–19 лет после проведения аденотонзиллэктомии, при этом нет различий у пациентов с первичным и вторичным ночным энурезом [54–56].

УРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НОЧНОГО ЭНУРЕЗА

Среди урологических заболеваний, имеющих отношение к возникновению ночного энуреза у 50% детей расстройства мочеиспускания формируются пренатально и прогрессируют в постнатальном периоде [57]. Дети с ночным энурезом в 54%–80,5% случаев предъявляют жалобы на клинически явные расстройства мочеиспускания. Уродинамические исследования показывают, что наиболее часто у детей с ночным энурезом встречается гиперрефлекторная дисфункция мочевого пузы-

ря. В 2004 г. Международным обществом по удержанию мочи у детей (ICCS) введено понятие «гиперактивный мочевого пузырь». Это состояние наиболее распространено у детей в возраст 4–7 лет, показано, что у каждого пятого ребенка может наблюдаться подобная дисфункция мочевого пузыря. Характерным симптомом гиперактивного мочевого пузыря является внезапное императивное желание опорожнить мочевой пузырь, которое невозможно отложить, при этом недержание мочи является возможным, но не обязательным симптомом. Диагноз «гиперактивный мочевого пузырь» правомочен при отсутствии подтвержденной инфекции мочевых путей или какой-либо другой органической патологии [57]. Выявлено, что у 73% детей с энурезом на 15% снижена функциональная емкость мочевого пузыря [58]. Под функциональной емкостью мочевого пузыря понимают объем мочи, который можно удержать в мочевом пузыре до появления позыва на мочеиспускание. Урологические исследования указывают на зависимость емкости мочевого пузыря от возраста, выведена формула для расчета нормальной емкости мочевого пузыря: у детей до 12 лет функциональная емкость мочевого пузыря рассчитывается по формуле: $[30 + (\text{возраст в годах} \times 30)]$ мл. Емкость мочевого пузыря в норме может быть рассчитана по формуле Коффа: максимальный объем мочеиспускания (МОМ) = $30 \times (\text{возраст} + 1)$ (мл). Формула верна только без учета первой утренней порции мочи. МОМ считается сниженным, если он составляет менее 65% от функциональной емкости мочевого пузыря, объем мочеиспускания считается увеличенным, если он составляет более 150% от указанной емкости. Снижение на < 65% является прогностическим фактором неудовлетворительного ответа на десмопрессина ацетат [59]. Выявление ночной полиурии также основано на оценке емкости мочевого пузыря: объем ночной мочи (не > 130% от МОМ) может быть рассчитан по формуле: ночной объем мочи = $20 \times (\text{возраст} + 9)$ [28]. У части пациентов с ночным энурезом показатели уродинамики в период бодрствования могут находиться в пределах нормы, во время ночного сна у некоторых из этих детей выявлена низкая функциональная емкость мочевого пузыря [28, 58, 59]. Показано, что у детей с энурезом сокращение детрузора в ночные часы происходит при меньшем объеме наполнения мочевого пузыря, что обуславливает его низкую ночную функциональную емкость [60]. Возможно сниженная ночная функциональная емкость мочевого пузыря – следствие, а не причина энуреза. Помимо нарушения иннервации, причинами гипер-

реактивности могут быть запоры, инфекции нижних мочевых путей от 1 до 16% [61].

НАРУШЕНИЕ ЦИРКАДНОГО РИТМА СЕКРЕЦИИ АДГ

Увеличение скорости мочеобразования ночью может служить одним из факторов ночного энуреза. Известно, что в норме ночью объем образующейся мочи значительно меньше у детей и взрослых, чем днем. Это обусловлено тем, что ночью возрастают секреция АДГ, реабсорбция воды и образуется меньший объем, но более осмотически концентрированной мочи. Среди причин увеличения мочеобразования в ночные часы могут быть рассмотрены две – уменьшение секреции гипофизом аргинин-вазопрессина либо образование в самой почке веществ, препятствующих его действию. В большинстве случаев основным регулятором диуреза является АДГ, его секреция днем ниже, она определяется водным режимом. В условиях патологии возможны увеличение мочеобразования ночью и непроизвольное мочеиспускание. Получила распространение гипотеза, согласно которой ночной энурез обусловлен изменением циркадного ритма секреции аргинин-вазопрессина по сравнению с другими гормонами [7, 62, 63]. Факторами, от которых зависит секреция этого гормона, служат водный баланс, объем крови в сосудах, ее осмоляльность и иные причины, способствующие изменению секреции вазопрессина, в частности секреция мелатонина. Одну из причин ночного энуреза видят в нарушении циркадного ритма секреции мелатонина: показано, что у детей с ночным энурезом снижен уровень мелатонина в слюне в четыре часа утра и выше, чем у здоровых, к полуночи [64]. Это приводит к увеличению мочеобразования и мочеотделения. Предполагают, что в результате снижения ночью секреции вазопрессина у больных с ночным энурезом возрастает образование мочи – ночная полиурия. Исследования объема мочи, выделяемой почками у детей с ночным энурезом во время ночного сна, показали, что у них имеет место больший диурез, что сопровождается неспособностью мочевого пузыря удержать такой большой объем мочи и недостаточной силе позыва к тому, чтобы ребенок проснулся для мочеиспускания. У части детей с ночным энурезом отмечают снижение осмоляльности мочи ночью к 4 ч утра и увеличение диуреза [65, 66].

РОЛЬ ПОЧКИ В ПАТОГЕНЕЗЕ НОЧНОГО ЭНУРЕЗА

Вопрос о роли почки в патогенезе ночного энуреза долгое время оставался открытым. Анализ функционального состояния почки у детей с ноч-

ным энурезом в возрасте от 5 до 17 лет выявил различие между функциональным состоянием почек у здоровых детей и у детей с ночным энурезом [67]. Отличие состояло в том, что при энурезе мочеотделение в ночные часы почти вдвое выше, чем у здоровых детей. Скорость клубочковой фильтрации у детей с энурезом не отличается в течение суток от аналогичного показателя у здоровых детей. Осмоляльность мочи в ночные часы у детей с ночным энурезом составляет 701 ± 21 мОсм/кг H_2O , у здоровых детей – 731 ± 33 мОсм/кг H_2O . Существенное отличие, на которое не обращали ранее внимание другие исследователи, было в том, что у детей с ночным энурезом выше очищение крови от осмотически активных веществ. Для выявления особенностей деятельности почки следует рассмотреть одновременно значения ряда показателей – клиренс осмотически активных веществ и клиренс осмотически свободной воды. Это сопоставление имеет ключевое значение в понимании природы изменения функции почек у детей с ночным энурезом. Установлен факт, казалось бы, физиологического парадокса – увеличение диуреза происходит наряду с увеличением реабсорбции осмотически свободной воды. Разгадка этого явления имела ключевое значение и в разработке схемы патогенетически оправданного лечения ночного энуреза у детей [68]. Сопоставление клиренса осмотически активных веществ и клиренса осмотически свободной воды у детей с ночным энурезом свидетельствует о том, что реабсорбция осмотически свободной воды во всех случаях тем выше, чем больше клиренс осмотически активных веществ. Оказалось, что ведущую роль в увеличении диуреза в этом состоянии у значительной части детей играют ионы натрия. Чтобы понять локализацию изменений функции почек, изучено выведение и других ионов. Выявлена большая экскреция ионов магния у детей с ночным энурезом в ночные часы с 23 ч до 7 ч по сравнению со здоровыми детьми. Выведение ионов калия у детей с ночным энурезом не отличалось от здоровых детей. У здоровых детей доля ионов натрия в осмоляльном очищении ночью составляет 22%, у детей с ночным энурезом она вдвое больше – 45,5% [69–71].

Сопоставление показателей выделения ионов и их экскретируемых фракций, т.е. доли ионов, выделяемых с мочой, от профильтровавшихся в клубочках почки указывает на то, что возрастание диуреза ночью зависит от уменьшения их реабсорбции в канальцах, а не от повышения клубочковой фильтрации, т.е. изменение регуляции выделения этих ионов почкой при ночном энурезе связано с влиянием на клетки канальцев нефрона [67]. У детей с

ночным энурезом увеличение осмоляльного очищения происходит в значительной степени благодаря уменьшению реабсорбции ионов натрия с сопровождающими анионами и возрастанию их экскреции. Такая реакция почки отнюдь не служит проявлением патологического изменения функции клубочков или канальцев как таковых, а отражает только изменение регуляции их деятельности. В этом случае искать причину нарушений функции надо не в дефекте канальцев, а в изменении секреции гормонов или локально образующихся физиологически активных веществ. Простагландин E_2 снижает ответ на вазопрессин, уменьшая стимуляцию аденилатциклазы, а следовательно, и образование цАМФ в клетке. Использование ингибиторов простагландинсинтетазы снижает образование простагландина E_2 , повышает антидиуретический ответ почек на вазопрессин, способствует накоплению цАМФ в клетке. Однако до настоящего времени использование ингибиторов простагландинсинтетазы при ночном энурезе не объясняли антагонистическим взаимодействием вазопрессина и простагландинов.

Анализ нарушения этой системы при ночном энурезе у детей позволил выявить роль аутокоидов и проанализировать значение увеличенной локальной продукции простагландина E_2 для нормальной работы почки, что обеспечивает соответствие между скоростью мочеобразования и мочевыведения у здоровых детей, так и его возможное значение для развития патологии почки в случае ночного энуреза у детей [72, 73]. Гармонизация мочеобразования и мочевыведения зависит от соотношения действия АДГ и аутокоидов (простагландина E_2).

У части детей с ночным энурезом наблюдается своеобразное внутривисцеральное перераспределение реабсорбции воды и ионов канальцевой жидкости. В толстом восходящем отделе петли Генле при энурезе образуется избыток аутокоидов, которые угнетают реабсорбцию ионов натрия, хлора, магния и осмотически связанной с ними воды. Существенно, что при этом происходит уменьшение реабсорбции осмотически активных веществ, а не первично уменьшение реабсорбции осмотически свободной воды. Снижение реабсорбции ионов, прежде всего ионов натрия и осмотически связанной с ними воды в отделах нефрона, предшествующих собирательным трубкам, приводит к большему поступлению жидкости в начальные отделы собирательных трубок. При нормальном уровне вазопрессина это приводит к усиленной реабсорбции осмотически свободной воды и одновременно усиленному выведению жидкости почкой. Установлено, что реабсорбция катионов в толстом вос-

ходящем отделе петли Генле и в начальных отделах дистального сегмента усиливается под влиянием АДГ и снижается при действии простагландина E_2 , что дало основание предположить, что у детей с ночным энурезом возрастание диуреза и экскреции ряда ионов с мочой может быть обусловлено как снижением секреции АДГ, так и усилением локальной продукции аутокоидов в мозговом веществе почки.

При сопоставлении экскреции почкой простагландинов с выведением отдельных ионов и воды в ночные часы у пациентов с ночным энурезом найдена высокая корреляция между выделением почкой простагландина E_2 и ионов натрия.

Выявлены две патогенетические формы участия почек в развитии ночного энуреза у детей: одна – вызвана дефицитом секреции АДГ, другая – измененной секрецией аутокоидов, изменением соотношения между АДГ и аутокоидами в регуляции транспорта воды и ионов в почке. При дисбалансе секреции ПГЕ₂, усиленной его секреции, снижается реабсорбция ионов натрия, осмотически активных веществ, возрастает их поступление с током мочи в собирательные трубки и из-за этого растет клиренс осмотически активных веществ, клиренс осмотически свободной воды. В патогенезе одной из форм ночного энуреза важную роль играет изменение ионорегулирующей функции почки, обусловленное снижением реабсорбции осмотически активных веществ в толстом восходящем отделе петли Генле. Другая форма ночного энуреза связана с дефицитом секреции АДГ. Можно думать, что имеются формы с разной степенью выраженности дисбаланса в системе АДГ-аутокоиды.

Таким образом, основными причинами возникновения ночного энуреза считают дисбаланс в системе АДГ-аутокоиды, недостаток секреции вазопрессина в ночные часы, приводящий к ночной полиурии и несоответствию между ночным объемом мочи, емкостью мочевого пузыря и неспособностью проснуться при наполнении мочевого пузыря во сне.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Fonseca EG, Bordallo AP, Garcia PK et al. Lower urinary tract symptoms in enuretic and nonenuretic children. *J Urol* 2009; 182 [Suppl 4]: 1978-1983
2. Hansakunachai T, Ruangdaraganon N, Udomsubpayakul U et al. Epidemiology of enuresis among school-age children in Thailand. *J Dev Behav Pediatr* 2005; 26(5): 356-360
3. Lottmann HB, Alovera I. Primary monosymptomatic nocturnal enuresis in children and adolescents. *Int J Clin Pract* 2007; [Suppl 155]: 8-16
4. Piyasil V, Udomsup J. Enuresis in children 5-15 years at Queen Sirikit National Institute of Child Health. *J Med Assoc Thai* 2002; 85(1): 11-16
5. Nevéus T, Tuvemo T, Läckgren G et al. Bladder capacity and renal concentrating ability in enuresis—pathogenic implications. *J Urol* 2001; 165: 2022-2025
6. Nevéus T. Nocturnal enuresis—theoretic background and practical guidelines. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(8): 1207-1214
7. Rittig S, Knudsen UB, Nørgaard JP et al. Abnormal diurnal rhythm of plasma Vasopressin and urinary output in patients with enuresis. *Am J Physiol* 1989; 256:F664-F671
8. Schulz-Juergensen S, Rieger M, Schaefer J et al. Effect of 1-desamino-8-d-arginine vasopressin on prepulse inhibition of startle supports a central etiology of primary monosymptomatic enuresis. *J Pediatr* 2007; 151: 571-574
9. Natochin Yu V, Kuznetsova AA. Defect of osmoregulatory renal function in nocturnal enuresis. *Scand. J Urol Nephrol* 1999; 33 [Suppl 202]: 40-44
10. Rubenwolf P, Gerharz EW, Kieser Wet al. Therapy of monosymptomatic nocturnal enuresis in childhood and adolescence: What is the evidence? *Klin Padiatr* 2007; 219: 2-8
11. Mark SD, Frank JD. Nocturnal enuresis. *Br J Urol* 1995; 75: 427-434
12. Yeung CK, Sreedhar B, Sihoe JD et al. Differences in characteristics of nocturnal enuresis between children and adolescents: a critical appraisal from a large epidemiological study. *B J U Int* 2006; 97 (5): 1069-1073
13. Ozden C, Ozdal OL, Altinova S et al. Prevalence and associated factors of enuresis in Turkish children. *Int Braz J Urol* 2007; 33(2): 216-222
14. Azhir A, Frajzadegan Z, Adibi A et al. An epidemiological study of enuresis among primary school children in Isfahan, Iran. *Saudi Med J* 2006; 7(10): 1572-1577
15. Oge O, Kocak I, Gemalmaz H. Enuresis: point prevalence and associated factors among Turkish children. *Turk J Pediatr* 2001; 43(1): 38-43
16. Liu X, Sun Z, Uchiyama M et al. Attaining nocturnal urinary control, nocturnal enuresis, and behavioral problems in Chinese children aged 6 through 16 year. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39(12): 1557-1564
17. Tai HL, Chang YJ, Chang SC et al. The epidemiology and factors associated with nocturnal enuresis and its severity in primary school children in Taiwan. *Acta Paediatr* 2007; 96(2): 242-245
18. Папаян АВ, Савенкова НД. Клиническая нефрология детского возраста. Левша. Санкт-Петербург, СПб., 2008; 472-491
19. Alon U S. Nocturnal enuresis *Pediatr Nephrol* 1995; 9 (3): 94-103
20. Wen JG, Wang QW, Chen Y et al. An epidemiological study of primary nocturnal enuresis in Chinese children and adolescents. *Eur Urol* 2006; 49(6): 1107-1113
21. Barroso U Jr, Dultra A, De Bessa J J et al. Comparative analysis of the frequency of lower urinary tract dysfunction among institutionalised and non-institutionalised children. *BJU Int* 2006; 97(4): 813-815
22. Bayoumi RA, Eapen V, Al-Yahyaee S et al. The genetic basis of inherited primary nocturnal enuresis: A UAE study. *J Psychosom Res* 2006; 61(3): 317-320
23. Kajiwarra M, Inoue K, Kato M et al. Nocturnal enuresis and overactive bladder in children: an epidemiological study. *Int J Urol* 2006; 13(1): 36-41
24. Iduoriyekemwen NJ, Ibadin MO, Abiodun PO. Survey of childhood enuresis in the Ehor community, the EDO State, Nigeria. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2006; 17(2): 177-182
25. Ferrara P, Rigante D, D'Aleo C et al. Preliminary data on monosymptomatic nocturnal enuresis in children and adolescents with type 1 diabetes. *Scand J Urol Nephrol* 2006; 40(3): 238-240
26. Schultz-Lampel D. The overactive bladder during childhood: when and how should it be treated? *Urologe A* 2006; 45(7): 841-846
27. Robson WL, Leung AK, Van Howe R. Primary and secondary nocturnal enuresis: similarities in presentation. *Pediatrics* 2005; 115(4): 956-959
28. Rittig S, Kamperis K, Siggaard C et al. Age related nocturnal urine volume and maximum voided volume in healthy children: reappraisal of International Children's Continence Society defini-

tions. *J Urol* 2010; 183(4): 1561-1567

29. von Gontard A, Schaumburg H, Hollmann E et al. The genetics of enuresis: a review. *J Urol* 2001; 166(6): 2438-2443

30. Freitag CM, Rohling D, Seifen S et al. Neurophysiology of nocturnal enuresis: evoked potentials and prepulse inhibition of the startle reflex. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48(4): 278-284

31. Arnell H, Hjalmas K, Jagervall M et al. The genetics of primary nocturnal enuresis: inheritance and suggestion of a second major gene on chromosome 12q. *J Med Gene* 1997; 34: 360-365

32. Bakwin H. Enuresis in twins. *Am J Dis Child* 1971; 21: 222-225

33. Гаврилина АА. Психосоматические аспекты ночного энуреза у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2001; 20

34. Goodman SH. Depression in mothers. *Annu Rev Clin Psychol* 2007; 3: 107-135

35. Отпущенникова, ТВ, Казанская ИВ. Современные методы лечения энуреза при нарушениях мочеиспускания у детей. *Лечащий врач* 2009; (9): 47-51

36. Baeyens D, Roeyers H, D'Haese L. The prevalence of ADHD in children with enuresis: comparison between a tertiary and non-tertiary care sample. *Acta Paediatr* 2006; 95(3): 347-352

37. Крупнова МС. Структура ночного сна при дисфункциональных расстройствах акта мочеиспускания у детей. *Журн неврол и психиатр* 1985; 85(3): 427-430

38. Backes M, Genc B, Schreck J et al. Cognitive and behavioral profile of fragile X boys: correlations to molecular data. *Am J Med Genet* 2000; 95(2): 150-156

39. Гольбин АЦ. Патологический сон у детей. Медицина, Л., 1979; 248

40. Thiedke CC. Sleep disorders and sleep problems in childhood. *Am Fam Physician* 2001; 63(2): 277-284

41. Bharti B, Malhi P, Kashyap S. Patterns and problems of sleep in school going children. *Indian Pediatr* 2006; 43(1): 35-38

42. Mahendran R, Subramaniam M, Cai Y et al. Survey of sleep problems amongst Singapore children in a psychiatric setting. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2006; 41(8): 669-673

43. Zotter H, Sauseng W, Urlesberger B et al. Does bladder voiding during sleep and wakefulness change the behavioural state of infant? *Acta Paediatr* 2006; 95(12): 1644-1647

44. Lei D, Ma J, Shen X et al. Changes in the brain microstructure of children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis: a diffusion tensor imaging study. *PLoS One* 2012; 7(2): e31023

45. Вейн АМ, Хехт К. Сон человека. Физиология и патология. Медицина, М., 1989; 270

46. Берсидская АК. О клиническом значении электроэнцефалографических изменений у детей, больных энурезом. *Педиатрия* 1977; 9: 87-90

47. Глыбин АС, Шварков СБ. Структура ночного сна при функциональных расстройствах акта мочеиспускания у детей. *Педиатрия* 1983; (10): 36-40

48. Rahm C, Schulz-Juergensen S, Eggert P et al. Effects of desmopressin on the sleep of children suffering from enuresis. *Acta Paediatr*. 2010; 99(7): 1037-1041

49. Watanabe H, Imada N, Kawauchi A et al. Physiological background of enuresis type I. A preliminary report. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1997; 183: 7-9; discussion 9-10

50. Hunsballe JM. Increased delta component in computerized sleep electroencephalographic analysis suggests abnormally deep sleep in primary monosymptomatic nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34(5): 294-302

51. Norgaard JP, Djurhuus JC. The pathophysiology of enuresis in children and young adults *Clin Pediatr Phila* 1993; Spec. No.: 5-9

52. Alexopoulos EI, Kostadima E, Pagonari I et al. Association between primary nocturnal enuresis and habitual snoring in children. *Urology* 2006; 68(2): 406-409

53. Leiberman A, Stiller-Timor L, Tarasiuk A et al. The effect of adenotonsillectomy on children suffering from obstructive sleep apnea syndrome (OSAS): the Negev perspective. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70(10): 1675-1682

54. Basha S, Bialowas C, Ende K et al. Effectiveness of adenotonsillectomy in the resolution of nocturnal enuresis secondary to obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 2005; 115(6): 1101-1103

55. Weissbach A, Leiberman A, Tarasiuk A et al. Adenotonsillectomy improves enuresis in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70(8): 1351-1356

56. Jeyakumar A, Rahman SI, Armbrrecht ES et al. The association between sleep-disordered breathing and enuresis in children. *Laryngoscope* 2012; 29. doi: 10.1002/lary.23323

57. Игнатова МС, Длин ВВ, Агапов ЕГ, Папиж СВ. Клинические особенности, критерии диагностики и современное лечение моносимптомного и немонасимптомного энуреза у детей. *Рос вестн перинатол педиатр* 2009; (5): 59-69

58. Yeung CK, Sit FK, To LK et al. Reduction in nocturnal functional bladder capacity is a common factor in the pathogenesis of refractory nocturnal enuresis. *BJU Int* 2002; 90(3): 302-307

59. Rushton HG, Belman AB, Zaontz M et al. The influence of small functional bladder capacity and other predictors on the response to desmopressin in the management of monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Urol* 1996; 156(2): 651-655

60. Swithinbank LV, Heron J, von Gontard A et al. The natural history of daytime urinary incontinence in children: a large British cohort. *Acta Paediatr* 2010; 99(7): 1031-1036

61. Bijoš A, Czerwionka-Szaflarska M, Mazur A et al. The usefulness of ultrasound examination of the bowel as a method of assessment of functional chronic constipation in children. *Pediatr Radiol* 2007; 37(12): 1247-1252

62. Puri VN. Urinary levels of antidiuretic hormone in nocturnal enuresis. *Indian Pediatr* 1980; 17: 675-676

63. Rittig S, Matthiesen TB, Pedersen EB et al. Circadian variation of angiotensin II and aldosterone in nocturnal enuresis: relationship to arterial blood pressure and urine output. *J Urol* 2006; 176(2): 774-780

64. Ardura-Fernandez J., Andres De Llano JM, Garmendia-Leiza JR et al. Melatonin rhythm in children with enuresis. *BJU Int* 2007; 99(2): 413-417

65. Rittig S, Matthiesen TB, Pedersen EB et al. Circadian variation of angiotensin II and aldosterone in nocturnal enuresis: relationship to arterial blood pressure and urine output. *J Urol* 2006; 176(2): 774-780

66. Kruse A, Mahler B, Rittig S et al. Increased nocturnal blood pressure in enuretic children with polyuria. *J Urol* 2009; 182[Suppl 4]: 1954-1960

67. Кузнецова АА, Наточин ЮВ, Папаян АВ. Физиологический анализ ионорегулирующей функции почки у детей при энурезе. *Физиол журн* 1996; 82(12): 80-88

68. Kuznetsova AA, Natochin YuV, Papayan AV. Osmoregulatory function of the kidney in enuretic children. *Scand J Urol Nephrol* 1998; 32(2): 132-137

69. Наточин ЮВ, Кузнецова АА. Осморегулирующая функция почки в естественных условиях: соотношение индекса осмотического концентрирования и реабсорбции осмотически свободной воды. *Физиология человека* 1997; 23(2): 115-121

70. Raes A, Dehoorne J, Hoebeke P, et al. Abnormal circadian rhythm of diuresis or nocturnal polyuria in a subgroup of children with enuresis and hypercalciuria is related to increased sodium retention during daytime. *J Urol* 2006; 176(3): 1147-1151

71. Kamperis K, Hagstroem S, Radvanska E et al. Excess diuresis and natriuresis during acute sleep deprivation in healthy adults. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299(2): F404-F411

72. Natochin YV, Kuznetsova AA. Nocturnal enuresis: correction of renal function by desmopressin and diclofenac. *Pediatr Nephrol* 2000; 14(1): 42-47

73. Kuznetsova AA, Shakhmatova EI, Prutskova NP et al. Possible role of prostaglandins in pathogenesis of nocturnal enuresis in children. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34(1): 27-31

Поступила в редакцию 01.06.2012 г.

Принята в печать 28.06.2012 г.

© Ж.Г.Левиашвили, Н.Д.Савенкова, 2012
УДК 616.61-002.3:616.453]-053.32

Ж.Г. Левиашвили¹, Н.Д. Савенкова¹

БАРТТЕР СИНДРОМ У ДЕТЕЙ

J.G. Leviashvili, N.D. Savenkova

BARTTER SYNDROME IN CHILDREN

¹Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии, Россия

РЕФЕРАТ

Данный обзор является обобщением современных представлений о Барттер синдроме – тубулопатии с аутосомно-рецессивным типом наследования, нарушением систем транспорта K, Na, Cl в дистальном канальце в толстом восходящем колоне петли Генле. Обобщены данные о механизмах регуляции транспорта K, Na, Cl, патогенетических и клинических особенностях, рассмотрены диагностические алгоритмы, подходы к терапии Барттер синдрома у детей.

Ключевые слова: дети, почечные канальцевые нарушения, тубулопатия, педиатрический Барттер синдром, гипокалиемический алкалоз.

ABSTRACT

This review is a generalisation of modern conceptions about Bartter Syndrome – autosomal-recessive tubulopathy with impairment of K, Na, Cl transport system in distal tubule in the thick ascending limb of Henle's loop. Data about K, Na, Cl transport regulation mechanisms, pathogenic and clinical features are generalized. The diagnostic algorithms and approaches to the treatment of Bartter Syndrome in children are presented.

Key words: children, renal tubular disorders, tubulopathy, pediatric Bartter Syndrome, hypokalaemic alkalosis.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ: Барттер синдром (Bartter Syndrome) – тубулопатия с аутосомно-рецессивным типом наследования, нарушением систем транспорта K, Na, Cl в дистальном канальце в толстом восходящем колоне петли Генле, проявляющаяся характерными метаболическими нарушениями: гипокалиемией, метаболическим алкалозом, гиперениемией, гиперплазией юкстагломерулярного аппарата, гиперальдостеронизмом, у некоторых пациентов гипомagneмией [1–7].

История вопроса: Барттер синдром (Bartter Syndrome) назван в честь Frederic Bartter, который вместе с Racita Pronove первым описал его в 1960 г. и 1962 г. [3, 8, 9, 10].

Частота встречаемости. Распространенность Барттер синдрома составляет 1 на 1 000 000 населения [11].

Терминология. В литературе чаще используют разные термины, представленные в табл. 1.

КЛАССИФИКАЦИЯ БАРТТЕР СИНДРОМА:

- Врожденный: первичный, генетически обусловленный.

- Приобретенный: вторичный в структуре других семейных заболеваний почек.

Левиашвили Ж.Г. 1941000, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Кафедра факультетской педиатрии ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. Тел. 952-98-09. E-mail: jannalevi@gmail.com

Более подробная классификация Барттер синдрома по Y.Sardani, K.Qin, M.Haas et al. (2003) приведена в табл. 2 [1].

H.W. Seyberth (2008) представил клинико-генетические особенности тубулопатии с ведущим синдромом гипокалиемии (табл. 3) [12].

Нормальный транспорт ионов в медуллярной части толстого восходящего колена петли Генле проходит в следующей последовательности. Транспорт ионов Na⁺ происходит против электрохимического градиента за счет энергии клеточного метаболизма, при участии фермента Na⁺, K⁺ – АТФазы, использующей энергию АТФ. Этот фермент находится в базолатеральной мембране клетки, обеспечивает транспорт Na⁺ из клетки в кровь и поступление из крови в клетку K⁺ [13, 14]. В крови концентрация Na⁺ выше, чем в жидкости, находящейся в просвете канальцев, поэтому реабсорбция Na⁺ осуществляется активно против градиента электрохимического потенциала. (Градиент концентрации натрия обусловлен непрерывным активным выведением натрия из клетки во внеклеточную жидкость с помощью Na⁺, K⁺ – АТФазы, локализованной в мембранах клетки). Из просвета канальца Na⁺ входит в клетку по натриевому каналу или при участии транспортера. Внутренняя часть

Таблица 1

Терминология Барттер синдрома

В отечественной литературе	В зарубежной литературе
Барттер синдром	Bartter Syndrome
Антенатальный вариант синдрома Барттер	Bartter Syndrome antenatal hypercalciuric form hyperprostaglandin – E syndrome
Неонатальный Барттер синдром с нефрокальцинозом	Bartter Syndrome I type
Гиперпростагландин – E синдром	Hypocalcemic alkalosis with hypercalciuria
Гипокалиемический алкалоз с гиперкальциурией	Bartter Syndrome II type Includet
Классический вариант синдрома Барттер	Hyperprostaglandin-E syndrome
Инфантильный вариант синдрома Барттер с глухотой	Bartter Syndrome III type
Синдром Барттер I тип	Bartter Syndrome Classic
Синдром Барттер II тип	Bartter Syndrome IV type
Синдром Барттер III тип	Bartter Syndrome IVB type
Синдром Барттер IV	Bartter Syndrome V type
Синдром Барттер IVB тип	Bartter Syndrome Infantile with sensorineural Deafness
Синдром Барттер V тип	Gitelman's syndrome
Синдром Гительмана	

Таблица 2

Известные случаи частичного или полного Bartter-фенотипа

[Sardani Y., Qin K., Haas M. et all. Pediatr Nephrol (2003) 18: 913–918]

I. Врожденный**A. Первичное генетическое нарушение**

1. Барттер синдром, неонатальная форма:

- мутации Na-K-2Cl котранспортера (хромосома 15q15-q21);
- мутации ROMK зависимого ионного канала (хромосома 11q24-q25) (у африкано-американских новорожденных);
- ClC-Kb мутации (хромосома 1p36);
- Barttin мутации (хромосома 1p31) (ассоциированный с нейросенсорной глухотой).

2. Барттер синдром, детские формы:

- мутации ClC-Kb (хромосома 1p36);
- точечные мутации ангиотензин - II рецептора;

3. Синдром Гительман:

- мутации Na-Cl котранспортера (хромосома 16q13);
- мутации ClC-Kb (хромосома 1p36) (в сочетании с фенотипом Bartter);
- аутосомно-доминантный вариант?
- Gullner синдром?

B. Вторичный в структуре других семейных повреждений почек:

- нефропатический цистиноз;
- Kearns-Sayre синдром;
- Menke's Kinky hair синдром;
- семейная дисплазия почек.

II. Приобретенный**A. Индуцированный лекарствами**

- длительная диуретическая терапия
- аминогликозиды
- химиотерапия

B. Атипичная salt-wasting (сольтеряющая) нефропатия

- аутоиммунные нарушения – синдром Sjogren (Шегрена)

стием Na-K-2Cl котранспортера, который регулируется низкой внутриклеточной концентрацией Na^+ ; K^+ ; 2Cl^- . Низкая внутриклеточная концентрация поддерживается следующими механизмами: базолатеральным Na/K-насосом (Na-K – аденозин трифосфатаза), базолатеральным Cl^- -каналом (ClC-kb), и апикальным K^+ -каналом ROMK (АТФ-зависимый белок K^+ -канала) [15–17]. Калий (K^+), в отличие от натрия (Na^+), клетки канальцев может не только реабсорбировать, но и секретировать. При секреции K из межклеточной жидкости поступает в клетку через базальную плазматическую мембрану за счёт работы Na/K-насоса, а выделяется он в просвет нефрона через апикальную клеточную мембрану пассивно. Это обусловлено увеличением калиевой проницаемости мембран и высокой внутриклеточной концентрацией K^+ [13, 15, 19].

Хлор (Cl^-) выходит из клетки через базолатеральные хлорные каналы, когда K^+ поступает обратно в просвет канальца через K^+ -канал ROMK. (ROMK ингибируется Ca – чувствительным рецептором CaSR). Na^+ , K^+ , Cl^- поступают в клетку через апикальный котранспортер Na-K-2Cl, используя положительный Na^+ -градиент, создаваемый Na^+ , K^+ -АТФ-азой. Положительный электрический заряд обеспечивает пассивную трансклеточную реабсорбцию кальция (Ca^{2+} и Mg^{2+}). Трансклеточная Ca^{2+} - и Mg^{2+} -реабсорбция происходит по парацеллюлярному потоку через плотное межклеточное соединение (Claudin), управляемое просвет-позитивным потенциалом, основанным на асимметричной реабсорбции Na^+ и 2Cl^- по NCCT- и ROMK-каналам [14, 15].

ПАТОГЕНЕЗ. При Барттер синдроме установлен первичный дефект в одном из транспортных механизмов, участвующих в реабсорбции NaCl в петле Генле и дистальных канальцах соответственно. Реабсорбция NaCl в петле Генле играет цен-

клетки заряжена отрицательно, положительно заряженный Na^+ поступает в клетку по градиенту потенциала, движется в сторону базальной плазматической мембраны, через которую натриевым насосом выбрасывается в межклеточную жидкость. Реабсорбция хлорида натрия осуществляется с уча-

Таблица 3

Наследственные тубулопатии с гипокалиемией
[Seyberth H.W., 2008]

Заболевание/Disorder	Ген влияния/ Gene affected	Продукт гена/ Gene product	Клиническое название/ Clinical presentation	Функциональные нару- шения/functional studies
Барттер синдром тип I Bartter syndrome type I	SLC12A1	NKCC2	Аntenатальный Барттер синдром (Гиперпростагландин – E-синдром) Antenatal Bartter syndrome (Hyperprostaglandin – E-syndrome)	Концентрационная спо- собность, осмоляль- ность снижены
Барттер синдром тип II Bartter syndrome type II	KCNJ1	ROMK	Аntenатальный Барттер синдром Bartter Syndrome antenatal	Концентрационная спо- собность, осмоляль- ность снижены
Барттер синдром тип III Bartter syndrome type III	CLCKB	CLC-Kb	Классический Барттер синдром Classic Bartter syndrome	Концентрационная спо- собность, осмоляль- ность снижены
Барттер синдром тип IV Bartter syndrome type IV	BSND	CLC-Ka и CLC- Kb Barttin (B-subunit of CLC-Ka and CLC-Kb)	Аntenатальный Барттер синдром (ги- перпростагландин – E-синдром) с ней- росенсорной глухотой Antenatal Bartter syndrome (Hyperpros- taglandin E syndrome) and sensorineural deafness	Концентрационная спо- собность, осмоляль- ность снижены
Синдром Барттер тип IVB Bartter syndrome type IVB	CLCNKA CLCNKB	CLC-Ka CLC- Kb	Барттер синдром (гиперпростаглан- дин – E-синдром) с нейросенсорной глухотой Antenatal Bartter syndrome (Hyperprostaglandin E syndrome) and sensorineural deafness	Концентрационная спо- собность, осмоляль- ность снижены
Синдром Барттер тип V Bartter syndrome type V	CASR ген	CaSR	Барттер синдром с гипокальциемией Bartter syndrome with hypocalcemia	Концентрационная спо- собность, осмоляль- ность снижены
Синдром Гительман Gitelman's syndrome	SLC12A3	NCCT	Гительман синдром Gitelman syndrome	Концентрационная спо- собность в норме или слегка снижена, осмо- ляльность снижена

тральную роль в создании медуллярного градиента концентрации, необходимой для выведения максимально концентрированной мочи в присутствии антидиуретического гормона (АДГ) [16]. Нарушение концентрационной способности и полиурия при Барттер синдроме связано с нарушением транспорта Na^+ в петле Генле, что приводит к развитию хронической гипокалиемии. Нарушение реабсорбции NaCl в петле Генле обуславливает снижение осмоляльности канальцевой жидкости, а в отсутствии адекватной секреции АДГ способствует выведению гипотоничной мочи. Нарушение реабсорбции хлорида натрия приводит к гиповолемии и активации ренин – ангиотензин – альдостероновой системы. В дополнение к гиповолемии при Барттер синдроме отмечено увеличение простагландина E_2 (сосудорасширяющих простагландинов). Синтез почечного простагландина E_2 (PGE_2) значительно повышен при Барттер синдроме (тип I, II, IV и IVB) с проявлением во внутриутробном периоде или у новорожденных тяжелым течением заболевания [20–22]. Гиперальдостеронизм при Барттер синдроме является вторичной формой в результате сокращения объема выделяемого ренина. Длительная стимуляция секреции ренина простагландинами PGE_2 , PGI_2 , приводит к гиперплазии юкста-

гломерулярного аппарата; развивается гиперренинемия, повышается уровень ангиотензина II в крови. Однако стимулирующее действие ангиотензина II на кору надпочечников нивелируется гипокалиемией, поэтому уровень альдостерона при Барттер синдроме повышается умеренно. Вазопрессорному эффекту избытка ангиотензина II противодействует высокий уровень простагландина I_2 . У пациентов с Барттер синдромом артериальное давление остается нормальным, хотя отмечена тенденция к артериальной гипотензии [11]. PGE_2 непосредственно стимулирует освобождение ренина из юкстагломерулярных клеток и способствует электролитным нарушениям, наблюдающимся при Барттер синдроме [20]. Это важно, так как ингибиторы синтеза простагландинов (нестероидные противовоспалительные препараты) нормализуют клинические и лабораторные нарушения при Барттер синдроме за исключением реабсорбции Na^+ [10]. Снижение реабсорбции Cl^- и, соответственно, Na^+ в петле Генле увеличивает поступление Na^+ в дистальный отдел нефрона и усиливает $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ обмен в этом отделе. В результате увеличивается секреция K^+ в дистальном извитом канальце. Ca^{2+} и Mg^{2+} пассивно реабсорбируются в толстом восходящем колоне петли Генле. В результате экскреция Ca^{2+} с

мочой остается нормальной или повышенной при Барттер синдроме. Сочетание вторичного гиперальдостеронизма, увеличение дистальной экскреции Na^+ , K^+ , Cl^- , секреции ионов водорода в дистальных канальцах приводит к гипокалиемии и метаболическому алкалозу [16]. Нарушение реабсорбции NaCl в медулярной толстой восходящей части петли Генле обуславливает клинические особенности Барртер синдрома [7, 11, 16].

Выделяют шесть подтипов Барттер синдрома (I, II, III, IV, IVB и V), соответствующих шести генетическим дефектам: NKCC2; ROMK; CLC-Kb; CLC-Ka; CASR; NCCT [16].

БАРТТЕР СИНДРОМ ТИП I, антенатальный вариант, с гиперкальциурией, гиперпростагландин – E-синдром (OMIM 601678).

Антенатальный синдром Bartter тип I (Antenatal Bartter syndrome type I) обусловлен мутацией в гене SLC12A1, картированном на хромосоме 15q15-q21, кодирующем буметанид – чувствительный Na-K-2Cl котранспортер NKCC2, (SLC12A1; 600839). NKCC – транспортный белок, осуществляющий транспорт ионов Na^+ , K^+ и 2Cl^- через клеточную мембрану, позволяет сохранить градиент электро-нейтральности ($1\text{Na}^+ : 1\text{K}^+ : 2\text{Cl}^-$), является основным транспортным белком, реабсорбирующим Na^+ в клетки. NKCC1 встречается во многих органах, особенно в экзокринных железах, а также в некоторых регионах мозга на ранних стадиях развития [3, 19]. NKCC1 необходим для создания богатой калием эндолимфы, заполняющей часть улитки, органа слуха. Ингибирование NKCC1 может привести к глухоте [16]. NKCC2 является основным транспортным белком, реабсорбирующим Na^+ в клетки, в толстой восходящей части петли Генле. Внутри клеток NKCC2 находится в апикальной мембране [11]. Моча в толстом восходящем колоне петли Генле имеет относительно высокую концентрацию натрия.

БАРТТЕР СИНДРОМ ТИП II, антенатальный вариант, с гипокалиемией, алкалозом и гиперкальциурией (OMIM 241200).

Антенатальный Bartter синдром тип II обусловлен мутацией в АТФ – чувствительных калиевых каналах ROMK (KCNJ1; 600359). Установлены мутации в гене KCNJ I, картированном на хромосоме 11q24, кодирующий АТФ-зависимый белок K^+ -канала (ROMK). Кодированный АТФ – чувствительный калиевый канал (ROMK) играет важную роль в гомеостазе калия, препятствует выходу K^+ из клетки обратно в просвете канальцев, с после-

дующим торможением Na-K-2Cl котранспортера в толстой части восходящего колена петли Генле [23]. Антенатальный синдром Барттер I и II типов проявляется во внутриутробном периоде тяжелыми нарушениями в виде полиурии, приводящей к многоводию (24–30-я недели гестации) во время беременности и преждевременным родам. В амниотической жидкости определяют высокое содержание Cl^- [24].

Клинические проявления. После рождения у младенцев развиваются гипокалиемия, метаболический алкалоз, полиурия, гиперкальциурия. Состояние младенцев тяжелое, обусловленное обезвоживанием, электролитными (гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия) и метаболическими нарушениями (метаболический алкалоз), дистрофией по типу гипотрофии. Характерны мышечная гипотония, вплоть до гипокалиемических парезов и параличей, гипокальциемические подергивания мышц. Артериальная гипертензия отсутствует. Заболевание проявляется у новорожденных и грудных детей полиурией, полидипсией, периодически возникающими рвотой, анорексией, диареей, ведущими к дегидратации, гипокалиемическим парезам, судорогам. В качестве причин судорог у детей рассматриваются алкалоз и гипокальциемия. Вследствие гиперкальциурии развивается нефрокальциноз. Гипокальциемический вариант рахита диагностируют у детей раннего возраста. При обследовании находят гипокалиемию, гипохлоремию, гипонатриемию, гипокальциемию, сдвиг КОС в сторону метаболического алкалоза, гиперпростагландинемию E. Экскреция K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , простагландина E_2 с мочой повышены. При морфологическом исследовании нефробиоптатов пациентов с Барттер синдромом обнаруживают: гиперплазию клеток юкстагломерулярного аппарата, тубулярную атрофию, интерстициальный фиброз, нефрокальциноз. Пренатальная диагностика заключается в определении в амниотической жидкости высокого содержания Cl^- при нормальном содержании Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и простагландина E [24].

БАРТТЕР СИНДРОМ ТИП III, «классический» вариант Барттер синдрома (OMIM 607364).

При классическом варианте выявлены мутации в гене CLCNKB (602023), картированном на хромосоме 1p36, кодирующем CLC-Kb, белок CL-канала, что приводит к нарушению выхода из клетки хлорида, с последующим торможением $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ котранспортера [15]. В реабсорбции Cl^- играют роль несколько различных базолатеральных Cl-каналов: CLC-Kb, CLC-Ka [26–30]. Классическая форма

Барттер синдром, тип III, проявляется в раннем, дошкольном и школьном возрасте гипокалиемией, метаболическим алкалозом, гиперкалиурией. Умеренная степень тяжести синдрома Барттер III типа может быть связана с избытком Cl⁻-каналов в клетках толстой восходящей части петли Генле. Хотя потеря активности CLC – K_b приводит к болезни, сопутствующая активность CLC – K_a тормозит прогрессирование заболевания [16]. Классический вариант Барттер синдрома протекает без нефрокальциноза. Значительная гипокалиемия обуславливает изменения в миокарде, нарушение ритма сердца, поэтому в диагностическом плане важно проведение ЭКГ, определение K⁺ в крови. При хронической гипокалиемии у детей с классическим Барттер синдромом часто диагностируют аритмии сердца. Поздние проявления, которые описаны при Барттер синдроме III тип, включают протеинурию и нарушения функции почек [7, 13, 24, 31, 32, 34].

БАРТТЕР СИНДРОМ ТИП IV; IVb; инфантильный вариант, Барттер синдром тип IV с нейросенсорной глухотой (OMIM 602522, 613090).

При Барттер синдромах тип IV; IVb установлены мутации в BSND, кодирующие белок «Barttin» (β-субъединица барттин) CLC-K_b и CLC-K_a каналов, расположенных на базальной мембране TAL и эпителии внутреннего уха. Инфантильный вариант Барттер синдрома описан H.W.Seyberth и соавт. (2008) [12]. Landau и соавт. (1995), Длин В.В. (2003) описали у детей с инфантильным Барттер синдромом нейросенсорную глухоту [35, 36]. CLC-K_a и CLC-K_b представлены также во внутреннем ухе (транспортировка ионов в сосудистой полоске внутреннего уха) и должны взаимодействовать с другими транспортными белками (например, NKCC1-белком бета-субъединицей barttin), чтобы поддерживать высокие концентрации K⁺ в эндолимфе, которая требуется для нормального слуха [16, 37]. Причина инфантильного синдрома Барттер заключается в мутации гена BSND, картированного на хромосоме 1p31, кодирующем протеин barttin – кофактор CLC-K_b, или сочетанная мутация генов CLCNKA (602024) и CLCNKB (602023). Генетический механизм, приводящий к комбинированным дефектам в CLC-K_a и CLC-K_b: субъединица barttin является важным компонентом обоих каналов. Дефект, влияющий на субъединицу barttin, снижает функции обоих каналов (тип IV) [26]. Мутации, снижающие функцию как CLC-K_a, так и CLC-K_b, представлены фенотипом IVb [38]. В литературе этот вариант называют V тип, однако большинство групп используют обозначение тубулопатии Барттер синдрома

типа V для пациентов с мутацией рецепторов Ca²⁺ (CASR). Для пациентов с IV или IVb типом синдрома характерно тяжелое течение заболевания с проявлениями во внутриутробном периоде нейросенсорной глухоты, которая обусловлена дефектами в обоих CLC-K_a- и CLC-K_b-каналах постнатальной полиурией, полидипсией, калийурией, гипокалиемией, метаболическим алкалозом. Отсутствуют кальциурия и нефрокальциноз [3].

БАРТТЕР СИНДРОМ V ТИП, аутосомно-доминантным типом наследования, с гипокальциемией или аутосомно-доминантный гипопаратиреоз (OMIM 601298, 146200).

В основе – мутации рецепторов кальция (CASR) [39, 40]. CASR-рецептор относится к классу G-белков рецепторов, который чувствителен к уровню внеклеточных ионов кальция. Мутации с активацией CASR-гена являются причиной аутосомно-доминантной гипокальциемии или Барттер синдром тип V. Мутации, инактивирующие CASR-ген, являются причиной семейной гиперкальциемии (семейная доброкачественная гиперкальциемия, как правило, протекает бессимптомно и не требует лечения) [25]. CASR в толстом восходящем колоне петли Генле регулирует почечный транспорт Ca²⁺ и реабсорбцию NaCl. Активация CASR притупляет выход K⁺ через канал ROMK, а также может снизить активность Na-K-2Cl котранспортера [5, 39, 40–42]. У некоторых пациентов мутации в CASR приводят к мягкой и умеренной почечной потере NaCl, к сокращению объема и повышению уровней альдостерона и ренина. Почечная потеря K⁺ является причиной гипокалиемии, метаболического алкалоза, создавая фенотип Барттер подобного синдрома [42]. Эта форма Барттер синдрома отличается от других наличием гипокальциемии и гипомagneмией, судорожного синдрома.

Таким образом, Барттер синдром типа I, II, IV, и IVb обычно диагностируют в раннем возрасте и с более тяжелыми проявлениями, тип III и V характеризуется умеренными проявлениями и поздним возрастом ребенка к началу заболевания. Однако эта корреляция между основной генетической аномалией и клиническим фенотипом не является универсальной [13, 32]. Для I и II типа Барттер синдрома характерны кальциурия, нефрокальциноз, гипокальциемия.

ГИТЕЛЬМАН СИНДРОМ, Gitelman's syndrome (OMIM 263800)

Характеризуется более мягкой, чем Барттер синдром формой заболевания. Частота встречаемости

1 на 40 000 населения [11]. У пациентов с Гительман синдромом выявлены мутации в гене, кодирующем тиазид-чувствительный Na-Cl котранспортер в дистальных канальцах NCCT (600 968) [43, 44]. Синдром проявляется у детей школьного возраста и у пациентов в зрелом возрасте, связан с дефектом реабсорбции NaCl в дистальных канальцах (имитируя хронический прием тиазидных мочегонных) [16]. Характеризуется: гипокалиемией, часто тяжелой, и метаболическим алкалозом; полиурией и никтурией, с нормальной концентрационной способностью мочи; тяжелой гипомагниемией; судорогами верхних и нижних конечностей; усталостью, хондрокальцинозом, задержкой роста [7, 45]. Хроническая гипокалиемия у детей с Гительман синдромом является причиной вторичного нефрогенного несахарного диабета (см. табл. 1). Судороги выражены в верхних и нижних конечностях, обусловлены гипокалиемией и гипомагниемией (вследствие почечной потери и снижения всасывания в кишечнике магния) [9]. По данным литературы, приблизительно у 10% пациентов отмечена тетания на момент постановки диагноза. Хондрокальциноз (депозиты кальция пирофосфата и артрит) обусловлен хронической тяжелой гипомагниемией [43, 45]. У пациентов с выраженными электролитными потерями, как правило, снижено артериальное давление [44]. Основными лабораторными различиями от Барттер синдрома являются резкая гипомагниемия (плазменная концентрация $Mg^{2+} < 0,5$ мэкв/л при норме $> 3,5$ мэкв/л) и гипокальциурия (выделение Ca^{2+} с мочой < 2 мг/кг/сут при норме 2–7 мг/кг/сут).

Клиническая характеристика различных типов Барттер синдрома приведена в табл. 4 по M. Peters, N. Jeck, S. Reinalter и соавт., (2002) [46].

ДИАГНОСТИКА БАРТТЕР СИНДРОМА

Диагноз ставится на основании:

1. наличия полиурии, полидипсии;
2. периодически возникающих рвоты, анорексии, диареи, ведущих к дегидратации;
3. гипокалиемических парезов, гипокальциемических судорог;
4. снижения в крови K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} ;
5. сдвига КОС в сторону метаболического алкалоза;
6. увеличения ренина, альдостерона, простагландина E_2 в крови;
7. повышенной экскреции Ca^{2+} , K^+ (более 20 ммоль/сут), Na^+ , Cl^- , простагландина E_2 с мочой;
8. нормального или несколько сниженного АД;
9. оценки функционального состояния почек по пробе Реберга, определения pH мочи, определения креатинина, мочевины, мочевой кислоты;

10. осмотра окулиста (с целью исключения патологии глаз);

11. выявления нейросенсорной тугоухости;

12. консультации невропатолога (задержка психического развития или умственная отсталость).

Пренатальная диагностика включает УЗИ (многоводие) или определение альфа-фетопротеина, анализа околоплодной жидкости, концентрации хлорида амниотической жидкости (концентрация Cl^- амниотической жидкости в норме составляет 109 мэкв/л при сроке беременности от 25 нед и 107 мэкв/л при сроке 37 нед) [47–49].

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ Считают, что множество мутаций, большой размер участков в гене, внутрисемейная неоднородность и высокая стоимость ограничивают применение молекулярно-генетического исследования [16].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

проводится среди синдромов, при которых наиболее часто встречается гипокалиемия:

- первичный альдостеронизм;
- ренин секретирующие опухоли;
- почечный канальцевый ацидоз;
- синдром Лиддла;
- рвота или отсасывание желудочного содержимого;
- псевдо-Барттер синдром – признаки псевдо-Барттер синдрома выявляются при муковисцидозе, скрываемом длительным приеме диуретиков, хроническом применении хлордефицитной диеты, булимии, периодически возникающей рвоте, злоупотреблении слабительными.

ЛЕЧЕНИЕ БАРТТЕР СИНДРОМА

Рекомендуют беременным при выраженном многоводии, с 31-й недели назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) для подавления синтеза простагландина E и снижения скорости секреции амниотической жидкости [49]. Однако назначение НПВП женщинам на 32-й неделе беременности или позже может привести к преждевременному закрытию артериального протока. Таким образом, лечение женщин с тяжелым многоводием во время III триместра беременности требует периодического дренажа околоплодных вод или если используются НПВС. Необходимо повторное ультразвуковое исследование для оценки развития трехстворчатого клапана. Предпочтительной начальной терапией у пациентов с Барттер синдромом является сочетание НПВП (ингибиторы синтеза простагландинов) и калийсберегающих мочегонных, таких как спиронолактон или амилорид (в дозе до 300 мг/сут и 40 мг/сут соответственно). Те-

Таблица 4

Клиническая характеристика различных типов Барттер синдрома
[Peters M., Jeck N., Reinalter S. et al., 2002] [46]

Характеристика	Аntenatalный BC I Antenatal BS I	Аntenatalный BC II Antenatal BS II	Классический BC III Classic BS III	BC IV BS IV (BSND)	Гительман синдром Gitelman's S
Канал Channel	NKCC2	ROMK	CIC-Kb	CIC-Kb; CIC-Ka	NCCT
Расположение /Location	TAL	TAL, CD	TAL, DCT	TAL, Innerear	DCT
Ген / Gene	SLC12A1	KCNJ1	CLCNKB	BSND	SLC12A3
Хромосома Chromosome	15q15-21	11q24	1p36	1p31	16q13
Многоводие Polyhydramnios	Присутствует Present	Присутствует Present	Обычно отсутст- ует Usually absent	Присутствует Present	Отсутствует Absent
Гестационный возраст Gestational Age	Преждевремен- ные / Preterm	Преждевремен- ные / Preterm	Соответствует Term	Преждевремен- ные / Preterm	Соответствует Term
Начальные проявле- ния Age of onset	Antenatal	Antenatal	<1 год <1 year	Antenatal	6–13 лет 6–13 years
Симптомы Symptoms	Полиурия Polyuria	Полиурия Polyuria	Гипокалиемия Hypokalemia Failure to thrive	Полиурия, глу- хота Polyuria, Deafness	Гипокалиемия, судороги Hypokalemia, Tetany
Экскреция Ca Urine Ca excretion	Высокая High	Высокая High	Умеренная Moderate	Высокая High	Гипокальциурия Hypocalciuria
Нефрокальциноз Nephrocalcinosis	Присутствует Present	Присутствует Present	Обычно отсут- ствует Usually absent	Присутствует Present	Отсутствует Absent
Магний в крови Magnesium	Нормальный Normal	Нормальный Normal	Низкий или нор- мальный Low or normal	Нормальный Normal	Всегда низкий Always Low
Уровень простаглан- дина в крови Prostaglandin level	Увеличен Increased	Увеличен Increased	Увеличен Increased	Увеличен Increased	Близкий к норме Near Normal
Экскреция проста- гландинов с мочой Prostaglandin Excretion	Увеличена Increased	Увеличена Increased	Увеличена Increased	Увеличена Increased	Нормальная Normal

Примечание. BS – Bartter Syndrome; BC – Барттер синдром.

рапия индометацином и препаратами калия решает проблему прогноза Барттер синдрома.

М. Vaisbich и соавт. (2004) [50] показали эффективность продолжительной терапии индометацином. На фоне проводимой терапии у детей с Барттер синдромом повышается уровень K^+ в сыворотке крови, снижается метаболический алкалоз, уменьшается гипомагниемия [51, 52].

Лечение Барттер синдрома должно быть пожизненным, направлено на минимизацию последствий вторичного увеличения простагландинов, ренина, альдостерона, устранение дефицита объема жидкости и электролитных нарушений.

Для терапии Барттер синдрома у детей рекомендуют: индометацин – перорально в дозе 3–6 мг/кг/сут; в более низких дозах 1,5–3 мг/кг/сут и спиронолактон 5 мг/кг/сут, в дозе 1,5–2,7 мг/кг/сут (2,1–0,7 мг/кг). Осложнениями, возникающими при терапии индометацином, являются гастрит, язва желудка [7, 34, 50]

Селективный ингибитор циклооксигеназы-2 –

refesoxib в начальной дозе 0,6–0,7 мг/кг/сут [50]. Применение менее токсичного препарата из группы ингибиторов ЦОГ-2 рофекоксиба показало снижение полиурии, гиперпростагландинурии, гиперкальциурии и нефрокальциноза.

Лечение калийсберегающими диуретиками (верошпирон – спиронолактон) дает хороший эффект [34, 36]. У пациентов с гипокалиемией, калийсберегающие диуретики, как правило, более эффективны и лучше переносятся, чем калий пищевых добавок. Рекомендуют препараты калия: панангин, 7,5% раствор хлорида калия и другие. Считают, что назначение ингибиторов ангиотензина – ангиотензин превращающего фермента (АПФ) снижает производство ангиотензина II и альдостерона [53, 54]. Однако острое снижение уровня циркулирующего ангиотензина II на фоне приема ингибиторов АПФ может привести к симптоматической гипотензии у пациентов с Барттер или Гительман синдромом, что требует использования первоначально низких доз [55]. В отличие от Барттер синдрома, при Ги-

гельман синдроме экскреции PGE₂ в норме, поэтому прием НПВП не оправдан [56]. Начальная терапия у пациентов с Барттер синдромом состоит из назначения калийсберегающих мочегонных (спиронолактон в дозе от 200 до 300 мг/сут) [57].

При дегидратации пациентам показаны внутривенные капельные инфузии хлорида натрия, хлорида калия, раствора Рингера.

При гипомагниемии назначают препараты магния (по 10–20 мэкв/сут). Устранение гипомагниемии способствует нормализации уровня калия у пациентов с Гительман синдромом. Главное условие успешного лечения Гительман синдрома – замещение потерь магния на протяжении всей жизни пациента. Заместительная терапия с помощью MgCl₂ позволяет частично корректировать гипомагниемия. Это дает возможность предупредить развитие симптомов тетании и восполнить потери хлора.

Трансплантация почек решает проблему прогноза при Барттер и Гительман синдромах. Рецидива заболевания после трансплантации не описано. Трансплантация почек выполнена в некоторых клинических случаях у пациентов с почечной недостаточностью или с осложнениями, связанными с гиповолемией, электролитными нарушениями и/или нефрокальцинозом [58].

Экспериментальная терапия, эффективность которой изучается, основана на том, что некоторые мутации синдромов Гительман и Барттер сопровождаются ростом функционально нормальным транспортерам, которые изолированы в различных внутриклеточных участках и, следовательно, неправильно встроены в клеточную мембрану. Если их успешно вставлять в клеточную мембрану, эти транспортеры могут быть полностью функциональными и приводят к частичному устранению дефекта (при синдроме Гительман с мутацией в тиазид – чувствительном Na-Cl котранспортере, при Барттер синдроме (тип II) в каналах ROMK). Использование молекулярных шаперонов (шаперон-молекулы живой клетки, восстанавливающие первоначальную конформацию белков, поддерживающие их в таком состоянии, как будто они только что синтезированы на рибосомах, таких как 4-фенилбутират) может улучшить доставку и вставку функционирующих протеинов в клеточную стенку и частично восстановить реабсорбцию NaCl [59].

Первые проявления Барттер синдрома диагностируют в основном в грудном, раннем возрасте, реже во взрослом возрасте [1, 7, 12, 13, 15, 16, 34, 60]. Прогноз Барттер синдрома серьезный. Заболевание протекает тяжело с обезвоживанием, гипокалиемическими парезами скелетной мускула-

туры и кишечника, аритмиями сердца. При отсутствии адекватной пожизненной терапии летальный исход возможен вследствие гипокалиемии (остановки сердца), обезвоживания, вторичных инфекций. Возможно прогрессирование Барттер синдрома в ХПН в детском возрасте. При адекватной терапии пациенты с Барттер синдромом продолжают наблюдаться взрослой нефрологической службой.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Sardani Y, Qin K, Haas M et al. Bartter Syndrome complicated by immune complex nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 913-918
2. Kurtz I. Molecular pathogenesis of Bartter's and Gitelman's syndromes. *Kidney Int* 1998; 54: 1396
3. Stein JH. The pathogenetic spectrum of Bartter's syndrome. *Kidney Int* 1985; 28: 85
4. Simon DB, Karet FE, Hamdan JM et al. Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. *Nat Genet* 1996; 13: 183
5. Simon DB, Karet FE, Rodriguez-Soriano J et al. Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K⁺ channel, ROMK. *Nat Genet* 1996; 14: 152
6. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet* 1996; 12: 24
7. Савенкова НД, Папаян АВ, Левиашвили ЖГ. Тубулопатии в практике педиатра Руководство для врачей. *Левша. СПб* 2006; 103: 114
8. Konrad M, Weber S. Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 249
9. Monnens L, Bindels R, Grünfeld JP. Gitelman syndrome comes of age. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1617
10. Gill JR Jr, Bartter FC. Evidence for a prostaglandin-independent defect in chloride reabsorption in the loop of Henle as a proximal cause of Bartter's syndrome. *Am J Med* 1978; 65: 766
11. Ji W, 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
12. Seyberth HW. An improved terminology and classification of Bartter-like syndromes. *Nat Clin Pract Nephrol* Aug 2008; [Medline]
13. Какюков ИГ, Смирнов АВ, Шабунин МА и др. Редкие заболевания в практике «взрослого» нефролога: состояния, ассоциированные с гипокалиемией. Синдром Барттера и Гительмана. *Нефрология* 2009; 13 (4): 86-102
14. Наточин ЮВ. Новое о природе регуляции в организме человека. *Вестн РАН* 2000; 70 (1): 21-35
15. Lifton RP, School I. Molecular Genetics of Gitelman's and Bartter's Syndromes and their Implications for Blood Pressure Variation. In Lifton RP, Somlo S, Giebisch GH, Seldin D.W eds Genetic disease of the kidney. *Elsevier* 2009; 229-247
16. Emmett M, Sterns RH, Forman JP. Bartter and Gitelman syndromes. *Last literature review version* 2011; 19.2, updated: 06. 14, 2011
17. Gamba G. Molecular biology of distal nephron sodium transport mechanisms. *Kidney Int* 1999; 56: 1606
18. Waldegger S, Jentsch TJ. From tonus to tonicity: physiology of CLC chloride channels. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1331
19. Prasad Devarajan, Craig B Langman, Pediatric Bartter Syndrome Updated: Nov 14, 2011
20. 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

21. Fujita T, Ando K, Sato Y et al. Independent roles of prostaglandins and the renin-angiotensin system in abnormal vascular reactivity in Bartter's syndrome. *Am J Med* 1982; 73:71
22. Ciabattini G, Pugliese F, Cinotti GA et al. Characterization of furosemide-induced activation of the renal prostaglandin system. *Eur J Pharmacol* 1979; 60:181
23. Lee JR, Shieh RC. Structural changes in the cytoplasmic pore of the Kir1.1 channel during pH-gating probed by FRET. *J Biomed Sci* 2009; 16 (1): 29
24. Hitdebrandt F. Insights from Bartter's Syndrome. Abstracts. The 11 th Congress of the International Pediatric Nephrology Association/ London. *Pediatr Nephrol* 1998; 12:55
25. Mancilla EE, De Luca F, Baron J. Activating mutations of the Ca^{2+} -sensing receptor. *Mol Genet Metab* 1998;64 (3): 198–204
26. 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
27. 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
28. Izzedine H, Tankere F, Launay-Vacher V, Deray G. Ear and kidney syndromes: molecular versus clinical approach. *Kidney Int* 2004; 65:369
29. 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
30. 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
31. Konrad M, Weber S. Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:249
32. 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
33. Simon D.B, Bindra R.S, Manfeld T.A. et al. Mutations in the chloride channel CLC-Kb cause Bartter's, Syndrome type III. *Nat Genet* 1997; 17: 171–178
34. 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
35. Landau, D, Shalev H, Ohaly M, Carmi R. Infantile variant of Bartter syndrome and sensorineural deafness: a new autosomal recessive disorder. *Am J Med Genet* 1995; 59: 454–459
36. Длин ВВ, Обухова ВА, Катышева ОВ. Синдром Бартера. Материалы III конгресса педиатров-нефрологов России, СПб., 1–2 декабря 2003; 68–71
37. Bhamkar RP, Gajendragadkar A. Antenatal Bartter's syndrome with sensorineural deafness. *Indian J of Nephrology* 2009; 19(1): 23–26
38. Schlingmann KP, Konrad M, Jeck N et al. Salt wasting and deafness resulting from mutations in two chloride channels. *N Engl J Med* 2004; 350:1314
39. Hebert SC. Extracellular calcium-sensing receptor: implications for calcium and magnesium handling in the kidney. *Kidney Int* 1996; 50:2129
40. Watanabe S, Fukumoto S, Chang H et al. Association between activating mutations of calcium-sensing receptor and Bartter's syndrome. *Lancet* 2002; 360:692
41. 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
42. Zelikovic I. Hypokalaemic salt-losing tubulopathies: an evolving story. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1696
43. Ea HK, Blanchard A, Dougados M, Roux C. Chondrocalcinosis secondary to hypomagnesemia in Gitelman's syndrome. *J Rheumatol* 2005; 32:1840
44. Cruz DN, Simon DB, Nelson-Williams C, et al. Mutations in the Na-Cl cotransporter reduce blood pressure in humans. *Hypertension* 2001; 37:1458
45. 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
46. Peters M, Jeck N, Reinalter S et al. Clinical presentation of genetically defined patients with hypokalemic salt losing tubulopathies. *Am J Med* 2002; 112: 183–190
47. Proesmans W, Massa G, Vandenberghe K, Van Assche A. Prenatal diagnosis of Bartter syndrome. *Lancet* 1987; 1:394
48. Proesmans W. Threading through the maze of Bartter syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:896
49. 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
50. Vabich MH, Fujimura MD, Koch VH. Bartter Syndrome: benefits and side effect of long –term treatment. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:858–863
51. Vinci JM, Gill JR Jr, Bowden RE et al. The kallikrein-kinin system in Bartter's syndrome and its response to prostaglandin synthetase inhibition. *J Clin Invest* 1978; 61:1671
52. Griffing GT, Komanicky P, Aurecchia SA et al. Amiloride in Bartter's syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31:713
53. 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
54. Morales JM, Ruilope LM, Praga M et al. Long-term enalapril therapy in Bartter's syndrome. *Nephron* 1988; 48:327
55. 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
56. 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
57. 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
58. Calò LA, Marchini F, Davis PA et al. Kidney transplant in Gitelman's syndrome. Report of the first case. *J Nephrol* 2003; 16:144
59. de Jong JC, Willems PH, Goossens M et al. Effects of chemical chaperones on partially retarded NaCl cotransporter mutants associated with Gitelman's syndrome in a mouse cortical collecting duct cell line. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1069
60. Каюков ИГ. Синдромы Бартера 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

Поступила в редакцию 01.06.2012 г.

Принята в печать 28.06.2012 г.

© Э.Ф. Андреева, Н.Д. Савенкова, 2012
УДК 616.61-002.191-053.32

Э.Ф. Андреева, Н.Д. Савенкова

КИСТОЗНЫЕ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

E.F. Andreeva, N.D. Savenkova

CYSTIC KIDNEY DISEASE IN CHILDHOOD (REVIEW OF LITERATURE)

Кафедра факультетской педиатрии ГБОУ ВПО Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии Минздрава России

РЕФЕРАТ

Обзор литературы обобщает сведения об особенностях развития и течения, исходе наследственных, врожденных и приобретенных кистозных болезней почек у детей. Представлены алгоритм диагностики и современные направления в лечении кистозных болезней.

Ключевые слова: кистозные болезни почек, дети.

ABSTRACT

The review of literature summarizes data on features of development and of a current, data on outcomes of the hereditary, congenital and acquired cystic diseases of kidneys at children. The algorithm of diagnostics and the modern directions in treatment of cystic diseases are presented.

Key words: cystic kidney disease, children.

Актуальность проблемы кистозных болезней почек у детей обусловлена большой распространенностью, особенностями развития, локализации и течения, отсутствием современных методов лечения, способных устранить проявления и осложнения, прогрессирование в почечную недостаточность. В зависимости от причин, приводящих к формированию кист, выделяют наследственные, врожденные или приобретенные кистозные болезни почек [1] (табл. 1).

Определение. Почечная киста – это закрытая полость или сегмент нефрона, дилатированная до диаметра 200 мкм и более. Кистозная почка – это почка, содержащая 3 такие кисты и более. Кистозная болезнь почек – это клиническое или патологическое состояние, связанное с кистозными почками [2].

Классификация кистозных болезней (кистозов) почек

Не существует единой общепринятой классификации кистозных болезней почек. Существуют более 20 классификаций кистозных болезней почек, в основе которых лежат патогенетические, морфологические, рентгенологические, клинические проявления. В клинической практике наибо-

лее часто используется классификация кистозных нарушений почек, предложенная К. Zerres (1996), которая приведена в табл. 2 [1].

Классификация кистозных заболеваний почек у плода (табл. 3) разработана F.E.Avni (2006) для применения в акушерской практике [3].

Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ, X пересмотр), кистозные болезни почек рассматривают в классах и подклассах: N28.1 – Киста почки, приобретенная. Киста (множественная) (одиночная) почки приобретенная; Q61 – Кистозная болезнь почек; Q61.0 – Врожденная одиночная киста почки. Киста почки (врожденная) (одиночная); Q61.1 – Поликистоз почки, детский тип; Q61.2 – Поликистоз почки, тип взрослый; Q61.3 – Поликистоз почки неуточненный; Q61.4 – Дисплазия почки; Q61.5 – Медуллярный кистоз почки. Губчатость почки; Q61.8 – Другие кистозные болезни почек. Фиброкистоз: почки, почечная дегенерация или болезнь; Q61.9 – Кистозная болезнь почек неуточненная. Синдром Меккеля–Грубера; Q60.6 – синдром Поттера. В каталоге «Менделевское наследование у человека: каталог человеческих генов и генетических болезней» (OMIM) наследственные кистозные болезни почек имеют шифры генов/фенотипов: аутосомно-доминантный поликистоз почек – 601313/173900 (PKD1),

Савенкова Н.Д. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Кафедра факультетской педиатрии ГБОУ ВПО Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии Минздрава России. E-mail: Savenkova@ns12254.spb.edu

Таблица 1

Терминология кистозных болезней почек

В отечественной литературе	В зарубежной литературе
Кистозные болезни	Cystic renal diseases
Кистозы почек	Cystosis of kidney
Поликистозная болезнь почек	Polycystic kidney disease (PKD)
Поликистоз почек с аутосомно-доминантным типом наследования (АДПП)	Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)
Поликистоз почек взрослого типа (АДПП1, АДПП2)	Adult polycystic kidney disease (Adult 1/PKD1, Adult 2/PKD2)
Поликистоз почек с аутосомно-рецессивным типом наследования (АРПП)	Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD)
Поликистоз почек детского типа, гломерулярная кистозная (гломерулокистозная) болезнь почек	Infantile polycystic kidney disease
Медуллярная кистозная болезнь почек (МКБ1, МКБ2)	Glomerulocystic kidney disease
Нефронофтиз (ювенильный, инфантильный или ранний, подростковый или юношеский, взрослый варианты)	Medullary cystic kidney disease (MCKD1, MCKD2)
Туберозный (бугорчатый) склероз	Nephronophthisis (juvenile, infantile, adolescent, adult forms of NPHP)
Мультикистозная почка	Tuberous sclerosis
Медуллярная губчатая почка	Multicystic dysplastic kidney
Простая киста почки	Medullary sponge kidney
	Simple renal cyst

Таблица 2

Классификация кистозных нарушений почек [Zerres K., 1996]

Аутосомно-рецессивный тип поликистоза почек (типа Поттер I)
Почечные и печеночные изменения по типу Поттер I как часть синдрома
2. Аутосомно-доминантный тип поликистоза почек (тип Поттер III)
2.1 Расположение в 16р хромосоме (PKD1)
2.2 Расположение в 4р хромосоме (PKD2)
2.3 Расположение в неизвестной хромосоме (PKD3) – ни в 16р, ни в 4р хромосоме
3. Кистозная дисплазия (всей почки или ее сегмента)
3.1 Спорадическая, многофакторная
3.2 Адисплазия (аутосомно-доминантный тип наследования)
3.3 С аутосомно-рецессивным типом наследования (?)
3.4 Х-сцепленным типом наследования
3.5 Реногепатопанкреатическая дисплазия (аутосомно-рецессивный тип наследования)
3.6 Кистозная дисплазия как часть синдрома
4. Гломерулярная кистозная болезнь
4.1 Спорадическая
4.2 Аутосомно-доминантная гипопластическая форма
4.3 Ранняя манифестация аутосомно-доминантного типа поликистоза почек
4.4 Последствие мочеточниковой обструкции (кистозные почки тип Поттер IV) (не наследуется)
4.5 Гломерулокистозная болезнь как часть синдрома
5. Простые кисты
6. Приобретенные кисты почек
7. Ювенильный нефронофтиз/ Медуллярная кистозная болезнь
7.1 Ювенильный нефронофтиз (аутосомно-рецессивный тип наследования)
7.2 Синдромный комплекс ренально-ретикулярной дисплазии (аутосомно-рецессивный тип наследования)
7.3 Медуллярная кистозная болезнь (аутосомно-доминантный тип наследования)
8. Медуллярная губчатая почка
8.1 Спорадическая
8.2 С аутосомно-доминантным типом наследования
8.3 С врожденной гемигипертрофией (не наследуется)
8.4 Ранняя стадия поликистозных болезней (аутосомно-рецессивный и аутосомно-доминантный тип наследования)
9. Внеparenхиматозные кисты почек
9.1 Дивертикул чашечки
9.2 Околопочечная киста
9.3 Околопочечная киста

Таблица 3

Классификация кистозных заболеваний почек у плода [Avni F.E. et al., 2006]

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

173910/613095 (PKD2), аутосомно-рецессивный поликистоз почек – 606702/263200 (PKHD1), гломерулокистозная болезнь почек – 191845/609886 (UMOD), медуллярная кистозная болезнь почек – 174000/174000 (MCKD1), 191845/603860 (MCKD2), нефронофтиз – 607100/256100 (NPHP1), 243305/602088 (NPHP2), 608002/604387 (NPHP3), 607215/606966 (NPHP4), 608539/611498 (NPHP7), 609799/613824 (NPHP9), 609884/613550 (NPHP11).

Поликистозная болезнь почек

Термин «поликистозная болезнь почек» включает в себя все случаи образования множественных кист в обеих почках в результате проявления: 1) случайной аномалии развития; 2) приобретенной патологии – возрастные изменения в почках, прием гормональных препаратов и других лекарственных средств, проведение гемодиализа; 3) генетического синдрома; 4) наследственной патологии (АДПП, АРПП, гломерулярная кистозная болезнь почки, нефронофтиз, медуллярная кистозная болезнь почки). Наследственные формы поликистозной болезни почек составляют большинство случаев болезни. Кистозное изменение почек является клиническим признаком более 100 генети-

ческих синдромов [4–6]. Поликистозная болезнь почек может являться проявлением дисплазии соединительной ткани.

В настоящее время экспериментально доказаны нарушения в эпителии канальцев, которые дополняют друг друга при формировании и прогрессивном увеличении размера кист почек: гиперплазия в различных сегментах нефрона, что способствует увеличению объема почки; секреция в противоположность абсорбции приводит к накоплению внутриканальцевой жидкости; аномалии структуры и/или функции экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) канальцев изменяют микросреду эпителия, что в дальнейшем стимулирует пролиферацию и секрецию [6]. В последних работах показано угнетение процессов апоптоза в клетках эпителия канальцев при АДПП на раннем этапе, при АРПП подавление апоптоза эпителиальных клеток канальца обнаружено только на поздней стадии болезни [7].

Аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный поликистоз почек

В основе поликистоза почек (ПП) лежит нарушение структуры органа в результате замещения части паренхимы кистами различного размера на уровне проксимальных и дистальных канальцев, собирательных трубочек. В зависимости от типа наследования выделяют два варианта заболевания: поликистоз почек с аутосомно-доминантным типом наследования (АДПП, «взрослый» тип) и поликистоз почек с аутосомно-рецессивным типом наследования (АРПП, «инфантильный», «детский» тип), отличающиеся по морфологической картине, клиническим проявлениям, прогнозу. При АДПП множественные круглые кисты различных размеров образуются во всех сегментах нефрона и распределяются по всей паренхиме почки, быстро теряют связь с канальцем нефрона. При АРПП кисты имеют вытянутую форму, меньше в размере и представляют собой расширение собирательных трубочек, сохраняют связь с нефроном [6, 8, 9]. F.E. Avni и соавт. (2006) приводят дифференциально-диагностические характеристики при выявлении кист при УЗИ почек у плода [3]. Для большинства случаев АРПП характерно значительное увеличение размеров почек. Кисты при АРПП маленькие (менее 1 см), редко встречаются описания кист более 1 см в диаметре [10]. По собственным данным, средний диаметр минимальных и максимальных кист почек при АРПП по УЗИ на момент их первого выявления (в возрасте $2,0 \pm 0,5$ мес) составил $0,24 \pm 0,01$ см и $0,4 \pm 0,02$ см [11]. Размер кист при АДПП у детей в большинстве случаев более 1 см, реже – более 3 см. Боль-

шие (более 3 см) кисты по УЗИ являются диагностическим признаком АДПП [10]. По результатам собственных наблюдений, минимальный и максимальный размер кист почек при АДПП по УЗИ на момент их первого выявления (в возрасте $8,6 \pm 3,9$ года) составил $0,61 \pm 0,02$ см и $1,77 \pm 0,23$ см. При этом динамика роста кист в почках у детей за 1 год наблюдения составила $0,18 \pm 0,08$ см ($n=36$), за 3 года – $0,51 \pm 0,04$ см ($n=26$), за 5 лет – $0,72 \pm 0,05$ см ($n=22$), за 10 лет – $1,5 \pm 0,22$ см ($n=10$), за 15 лет – $2,0 \pm 0,8$ см ($n=3$) [11].

Для УЗИ-диагностики АДПП у лиц с 50% риском широко использовались диагностические критерии Равина [Ravineet D. et al., 1994], однако ввиду гетерогенности заболевания чувствительность этих критериев существенно снижалась в случаях мутации в PKD2-гене. В 2009 году разработаны новые унифицированные критерии АДПП [Pei Y. et al., 2009] [12]. Считалось, что клиническая манифестация АДПП происходит не ранее третьего – четвертого десятилетия, однако данные литературы и собственные исследования показали, что проявления заболевания можно отметить уже в детском возрасте и у плода [11–15], что ставит под сомнение термин «взрослый тип» поликистозной болезни [15]. Случаи проявления АДПП в возрасте до 15 лет получили термин «ЕО-early onset» – раннее начало [Bergmann C., Zerres K., 2008], а при диагностике в возрасте до 18 мес – «ВЕО-very early onset» [Shamshirsaz A. et al, 2005] – «очень раннее начало» [12].

Особенности аутосомно-доминантного и аутосомно-рецессивного поликистоза почек по данным различных авторов обобщены в таблице 4 [8, 13, 14, 16–18].

Сравнительные исследования по частоте мочевого синдрома, артериальной гипертензии и снижения СКФ у детей с АДПП, обратившихся в связи с появлением жалоб, и детей со случайным выявлением кист при УЗИ (в связи сотягощенным семейным анамнезом) не выявили значимых различий [19].

Артериальная гипертензия – самое раннее и частое (5–44%) системное проявление АДПП у детей. Развитие артериальной гипертензии при АДПП объясняют развитием ишемии паренхимы и активацией ренин–ангиотензин–альдостероновой системы [11, 19]. Увеличение объема почек, по данным МРТ, является индикатором неблагоприятного исхода [20].

При ювенильной форме АРПП (согласно классификации Н. Blyth и В. G. Ockenden, 1971) пациенты имеют менее 10% затронутых кистами нефронов, однако тяжесть состояния обуславливают поражения печени [16].

Таблица 4

Диагностические признаки аутосомно-доминантного и аутосомно-рецессивного поликистоза почек [по данным Э.Ф. Андреевой и соавт., 2008; P.D. Wilson, 2004; C. Bergmann, K. Zerres, 2008; K.M. Dell, 2011]

Признаки	АДПП	АРПП
Частота встречаемости	1:250–1000	1:6000–40000
Тип наследования	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-рецессивный
Ген	PKD1–85–90% (16p13.31-p13.12) PKD2–10–15% (4q21-q23)	PKHD1 (6p21.1-p12)
Аntenатальная диагностика кист по УЗИ	Редко. 4,3% (по данным Э.Ф. Андреевой и соавт., 2008)	Кисты у плода обычно выявляются на сроке 20–24 нед гестации в сочетании с маловодием, гипоплазией легких. Почки увеличены, гиперэхогенной структуры (нередко еще без видимых кист). 50% (по данным Э.Ф. Андреевой и соавт., 2008)
Постнатальная диагностика кист	Минимальным критерием диагностики у детей и подростков до 18 лет, с 50% риском носительства гена, является обнаружение 2 кист (даже при локализации в одной почке). В среднем возрасте 8,6±3,9 года (по данным Э.Ф. Андреевой и соавт., 2008)	В любом возрасте при условии отсутствия кист в почках у обоих родителей (в возрасте старше 30 лет). В среднем возрасте 2,0±0,5 мес (по данным Э.Ф. Андреевой и соавт., 2008)
Характеристика почечных кист	Круглые кисты несимметрично в обеих почках, размером от нескольких миллиметров до 10 см и более в диаметре уже в детском возрасте. При больших размерах кист – неровность контуров почек. Кисты в почках от 0,61±0,02 до 1,77±0,23 см на момент первого выявления (по данным Э.Ф. Андреевой и соавт., 2008)	Мелкие кисты 1–2 мм в диаметре, диффузно в обеих почках, в детском возрасте крайне редко превышают 1 см. Кисты в почках от 0,24±0,01 до 0,4±0,02 см на момент первого выявления (по данным Э.Ф. Андреевой и соавт., 2008)
Морфологические изменения почек: -по УЗИ	Постепенное увеличение размеров, на ранней стадии может быть асимметричное. Форма сохранена, контуры неровные. Увеличение размеров почек выявлено у 16 (34,8%) из 46 пациентов, из них у 7 – двустороннее, у 9 – одностороннее (по данным Э.Ф. Андреевой и соавт., 2008).	Симметричное выраженное увеличение с рождения. Форма сохранена. Симптом «соли с перцем» – анэхогенные кисты на фоне гиперэхогенной паренхимы (склероз). Двустороннее увеличение объема почек, прогрессирующее с возрастом, выявлено при рождении в 100% случаев при АРПП (по данным Э.Ф. Андреевой и соавт., 2008).
-по экскреторной урографии	Смещена продольная ось. Чашечки деформированы, удлинены	Задержка выделения контраста до нескольких часов в виде линейно-расположенных свечений, перпендикулярных к коре
Возраст появления клинических симптомов	Чаще в возрасте 30–40 лет (чаще PKD2), иногда у детей (при PKD1). Очень редко – у новорожденных. По данным Э.Ф. Андреевой и соавт. (2008) – у 33 (71,7%) из 46 детей и подростков, из них до 1 года – у 4 (8,7%), с 1–3 лет – у 5 (10,9%), с 3–7 лет – у 4 (8,7%), с 7–15 лет – у 20 (43,5%)	Чаще сразу после рождения или в грудном возрасте. В 100% случаев с рождения (по данным Э.Ф. Андреевой и соавт., 2008)
Клинические симптомы:	Отставание в физическом развитии, стигмы дисэмбриогенеза, симптомы интоксикации (при ХПН)	Отставание в физическом развитии (гипотрофия, задержка роста). При перинатальной и неонатальной форме: лицо Поттера, большой живот, пальпируемые увеличенные почки, симптомы респираторного дистресс-синдрома (пневмоторакс). Пороки развития конечностей, позвоночника. При ювенильной форме – симптомы портальной гипертензии
Болевой синдром	Характерен (боль в животе, пояснице, в боку, усиливающаяся при физической нагрузке)	Не характерен. Очень редко, на поздней стадии
Артериальная гипертензия	Чаще постепенное нарастание, лабильная в течение суток (более выражена в ночные часы). По данным Э.Ф. Андреевой и соавт. (2008) – в 32,6% у детей и подростков (средний возраст 13,6±2,2 года), в 100% у взрослых в возрасте от 25 до 50 лет	С рождения, выраженная, стойкая. По данным Э.Ф. Андреевой и соавт. (2008) – в 100% случаев у детей (средний возраст 2,0±0,5 мес)
Микробно-воспалительный процесс мочевой системы	Часто, нагноение кист. По данным Э.Ф. Андреевой и соавт. (2008) – в 32,6% у детей и подростков (средний возраст 12,5±1,7 года)	Часто. Характерно хроническое непрерывно-рецидивирующее течение. По данным Э.Ф. Андреевой и соавт. (2008) – в 100% у детей (средний возраст 7,0±0,5 мес)
МКБ	Часто, камнеобразование внутри кист	Редко

Продолжение табл. 4

Мочевой синдром: - протеинурия - гематурия - лейкоцитурия и бактериурия	+ (незначительная) + + (при присоединении инфекции)	+ (незначительная) + + (при присоединении инфекции)
Поражение печени	Кисты печени в 30–70% случаев, у детей – редко (в 2,2% у детей и подростков – по данным Э.Ф. Андреевой и соавт., 2008)	Во всех случаях – от врожденного фиброза печени с портальной гипертензией до гепатомегалии с холестазом. Варикозное расширение вен пищевода (в 60% кисты печени у детей и в 20% развитие синдрома портальной гипертензии – по данным Э.Ф. Андреевой и соавт., 2008)
Кисты других органов	В поджелудочной железе (5–17%), селезенке (5%), в легких, головном мозге, реже – щитовидной железе, яичниках, яичках (в 4,3% кисты яичников у подростков – по данным Э.Ф. Андреевой и соавт., 2008)	Редко – в поджелудочной железе (в 10% кисты поджелудочной железы у детей – по данным Э.Ф. Андреевой и соавт., 2008)
Поражение сердечно-сосудистой системы	Встречается в 30% случаев, из них аномалии клапанов сердца – в 12–17% (чаще пролапс митрального клапана). Коарктация аорты, расширение корня аорты	Не описано
Аневризмы сосудов	Сосуды головного мозга (8%), брюшной и грудной части аорты (5–10%), коронарных артерий [Mcdonald R.A. et al., 1999]	Редко – аневризмы сосудов головного мозга
Нефротический синдром	Редко. Морфологически классифицируемый как: мезангиопролиферативный, мембранозно-пролиферативный, мембранозный гломерулонефрит, минимальные изменения, фокальный гломерулосклероз, IgA-нефропатия [Папаян А.В., Савенкова Н.Д., 1997]	Не описан
Прогрессирование в ХПН	Медленное прогрессирование. Снижение СКФ в среднем со скоростью 4,4–5,9 мл/мин/год. Обычно после 40–50 лет, при манифестации в детском возрасте – в 5% случаев (в 4,3% в школьном возрасте – по данным Э.Ф. Андреевой и соавт., 2008)	Раннее, быстрое; чаще в неонатальном и грудном возрасте (в 90% у детей на первом году жизни – по данным Э.Ф. Андреевой и соавт., 2008).
Прогноз и выживаемость	Прогноз серьезный вследствие прогрессирования ХПН до терминальной стадии к 40 годам. По данным Э.Ф. Андреевой и соавт. (2008) – летальных исходов у детей и подростков не отмечено	Неблагоприятный, особенно при перинатальной форме вследствие летального исхода (сразу после рождения или в течение нескольких часов) от дыхательной и почечной недостаточности. При неонатальной форме продолжительность жизни – в течение нескольких месяцев, при инфантильной – около 2–3 лет, в 50% – до 10 лет; при ювенильной форме – до 30 лет, редко – до 55 лет. По данным Э.Ф. Андреевой и соавт. (2008) – летальный исход в 30% случаев, из них: у 2 (20%) детей (сисбы) в период новорожденности, у 1 (10%) – в возрасте 1 года

Частота клинических проявлений АДПП у детей и взрослых представлена в табл. 5 [18].

Консервативные методы лечения поликистоза почек сводятся к купированию болевого синдрома (чаще при АДПП), коррекции осложнений – пиелонефрита, артериального давления и нарушенных гомеостатических функций почек при прогрессировании почечной недостаточности. Хирургическими методами лечения пользуются при больших размерах кист и/или при нарушении пассажа мочи под влиянием давления кисты, и/или провоцирующих усиление болевого синдрома, инфицирование, разрыв кисты.

Клинические испытания проходят лекарственные препараты, воздействующие на разные звенья патогенеза АДПП и приводящие к замедлению тем-

пов роста кист [12, 19–21]. Среди лекарственных препаратов ингибиторы тирозинкиназы (рецептора эпидермального фактора роста – REGF), ингибиторы циклин-зависимых киназ (росковитин, селициклиб), препараты, влияющие на содержание Ca^{2+} в эпителиальных клетках кист (триптолид) [20, 21], ингибиторы mTOR, ингибиторы роста и пролиферации клеток (сиролимус, рапамицин, эверолимус) [19], антагонисты и ингибиторы V_2 -рецептора вазопрессина (за счет снижения уровня цАМФ, подавляя пролиферацию эпителиальных клеток и экспрессию хлора) – OPC31260 и OPC41061/толваптан [19, 20], аналоги соматостатина (октреотид, ланкреотид – за счет подавления экскреции хлора и цАМФ-опосредованной секреции жидкости) [19, 20]. Изучается влияние ингибиторов АПФ (лизи-

Таблица 5

**Частота ренальных и экстраренальных проявлений АДПП у взрослых и детей
[Rizk D., Chapman A., 2007]**

Проявления	АДПП у взрослых, %	АДПП у детей, %
Гематурия (микро- и макро-)	35–50	10
Снижение плотности мочи	100	60
Протеинурия	18	14
Микроальбуминурия	25	30
Нефролитиаз	20	Не известно
Боли в боку / животе	60	10
Кисты печени по результатам МРТ	83	55 (до 25 лет)
Дивертикулы толстой кишки	82	Не известно
Аневризмы сосудов головного мозга	5–7	Редко
Пролапс митрального клапана	26	12
Артериальная гипертензия до наступления почечной недостаточности	60	22
Гиперлипидемия	Не известно	54

Таблица 6

**Классификация гломерулярной кистозной
болезни [Bernstein J., 1993]**

Классификация ГКБ	Пример
Спорадическая	Мутация de-novo
Семейная	Аутосомно-доминантный поликистоз почек у младенцев
Ассоциированная с наследственными синдромами, с множественными пороками развития	Комплекс туберозного склероза
Синдромная (не Менделеевского наследования)	Трисомия 9, 13 или 18
Приобретенная, при дисплазии почек	ГУС и обструктивная уропатия

ноприл) на рост кист в течение длительного отделенного катамнеза [19].

Гломерулярная кистозная болезнь почек

Гломерулярная кистозная болезнь почки (ГКБ) – редкая патология, объединяющая группу наследственных (встречающаяся обычно у новорожденных или детей раннего возраста) и спорадических приобретенных заболеваний (чаще у взрослых пациентов), которая является результатом кистозного расширения (дилатации) капсулы Боумена [22–27]. Причиной формирования ГКБ является нарушение структуры белков первичной реснички или centrosомы. Нарушение процессов транскрипции гена UMOD (16p12.3), кодирующего белок уроמודулин, приводит к формированию гломерулярных кист. Различные варианты обструкции мочевых путей способствуют формированию ГКБ [22]. ГКБ чаще диагностируется при УЗИ пренатально, увеличенными и гиперэхогенными почками, что создает трудности в дифференциальной диагностике с АРПП. Позднее удастся различить множество мелких кист, которые располагаются в корковом слое почек. Все кисты

Таблица 7

**Наследственные и генетические синдромы,
сочетающиеся с гломерулярной кистозной
болезнью [Bissler J., 2010]**

Синдромы, сочетающиеся с ГКБ	Номер OMIM
Артрогриппозно-почечный дисфункциональный холестаз (ARC)	208085
Брахимезомелия-почечный синдром	113470
Корнелия де Ланге синдром	122470, 300590, 300590
Врожденный нефротический синдром финского типа (микрокистозное заболевание)	256300
Синдром Дауна	190685
Аспления с кардиоваскулярными аномалиями	208530
Дефицит ацетил-КоА дегидрогеназы	231680
Синдром Жонса	208500
Синдром Мардена–Уокера	248700
Диабет 2-го типа у молодых пациентов	606391
Меккеля–Грубера синдром	249000
Медуллярная кистозная болезнь почек	603860
Нефронофтиз	256100
Оро-фацио-дигитальный синдром – тип I	311200
Фокомелия, синдром или синдром Роберта	269000
Синдром коротких ребер-полидактилии	263530, 263520
Смита–Лемли–Опица синдром	270400
Туберозный склероз	191100
Церебροгепатопочечный синдром Зеллвегера	214100

происходят из капсулы Боумена или начальных отделов проксимальных извитых канальцев, выстланы кубическим эпителием и характеризуются расширением пространства капсулы Боумена, сжатием и смещением капиллярных петель клубочка. На продольном срезе почки при ГКБ корковый слой представлен диффузно расположенными мелкими кистами. J. Bernstein (1993) разработал первую рабочую классификацию ГКБ, кото-

рая легла в основу современной классификации ГKB (табл. 6) [22].

Согласно современной классификации ГKB, выделяют 3 группы: 1. ГKB со спорадическим характером или наследственным (доминантным) типом наследования; 2. ГKB в структуре наследственных синдромов с множественными пороками развития (туберозный склероз, оро-фацио-двигательный синдром, трисомия 13); 3. ГKB в структуре почечной дисплазии (чаще с минимальными проявлениями) [23].

Гломерулокистозная болезнь нередко является частью многих наследственных синдромов и хромосомной патологии (табл. 7), гистологическая картина нефробиоптата при этом различается, с обязательным наличием кистозной дилатации пространства капсулы Боумена [22, 23]. G.Vergine и соавт. (2008) описан редкий случай ГKB у младенца при гипомеланозе Ито [24].

Редко встречаются случаи приобретенной гломерулярной кистозной болезни у взрослых пациентов (после гемодиализа, перенесенного ГУС, при системном склерозе) и крайне редко – в детском возрасте (после перенесенного ГУС). Патологический механизм ГKB включает интратубулярную мозговую обструкцию, генетические факторы и внутриутробную инфекцию [25].

Кистозная болезнь почек при туберозном склерозе

Туберозный склероз – редкое аутосомно-доминантное заболевание, которое характеризуется образованием доброкачественных опухолей во многих органах и тканях. Установлены два локуса (9q34.13, 16p13.3), связанные с TSC1- и TSC2-генами, кодирующие белки гамартин и туберин. Оба гена принадлежат к числу генов-супрессоров опухолей, которые в норме подавляют и ограничивают избыточный рост тканей. Поражение почек при туберозном склерозе (ТС) ассоциируется с образованием солидных или кистозных повреждений и может протекать в виде ангиомиолипом, множественных кист, почечно-клеточной карциномы [22]. Близость расположения локусов на хромосоме 16p13 у генов TSC2 и PKD1 способствует их одновременной мутации, что обуславливает выявление кист в почках с рождения, быстрый их рост и раннее формирование артериальной гипертензии, значительно ухудшает течение и прогноз заболевания (TSC2/PKD1-синдром) [13, 22].

Медуллярная кистозная болезнь

Медуллярная кистозная болезнь – редкая, с аутосомно-доминантным типом наследования кистозная болезнь почек, характеризующаяся гиперу-

рикемией и нарушением функции почек, без артериальной гипертензии и внепочечных проявлений.

В связи со сходством гистологической картины (утолщение и разрушение базальной мембраны канальцев, атрофия и расширение дистальных канальцев, тубулоинтерстициальное воспаление с дальнейшим формированием интерстициального склероза и кист преимущественно в области кортико-медуллярного сочленения) медуллярная кистозная болезнь в литературе описывается с нефронофтизом [26, 27].

Различают 2 типа медуллярной кистозной болезни (МКБ1 и МКБ2), отличающиеся по локализации поврежденного гена, течению и прогнозу: тип 1, связанный с мутацией в гене MCKD1 (1q21), и тип 2, связанный с мутацией в гене MCKD2 (16p12.3). МКБ2 имеет более раннее начало и быстрое развитие заболевания, чем МКБ1. Медуллярная кистозная болезнь почки характеризуется наличием множества кист в почках, происходящих из дистальных канальцев и собирательных трубок, которые располагаются преимущественно в мозговом слое и на его границе с корковым слоем. Обычно обе почки уменьшены в размерах [2]. В большинстве случаев у пациентов с медуллярной кистозной болезнью наблюдается гиперурикемия и подагрический артрит [27]. Исход в хроническую почечную недостаточность отмечают у пациентов в возрасте 10–30 лет при МКБ2 и в возрасте 40–60 лет при МКБ1. При мутации гена MCKD2, кодирующего белок уромодулин, имеющего близость расположения с геном UMOD на 16p12.3, нередко развивается гломерулокистозная болезнь в сочетании с медуллярной кистозной болезнью [27].

Лечение медуллярной кистозной болезни включает коррекцию нарушенных гомеостатических функций почек, гиперурикемии, артериальной гипертензии, по необходимости – заместительная почечная терапия (гемодиализ, перитонеальный диализ) [28].

Нефронофтиз

Нефронофтиз – это заболевание почек с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся разрывом базальной мембраны эпителия канальцев («нефронофтиз» в переводе с греческого языка – «распад нефронов»), инфильтрацией интерстиция, кистами канальцев. Нефронофтиз является самой частой среди кистозных заболеваний почек генетического происхождения причиной терминальной стадии ХПН и летального исхода в возрасте до 30 лет [15, 29–31].

Мутации в 11 различных генах (*NPHP1* – *NPHP9*, *NPHP11*, *NPHP1L*) приводят к поврежде-

Таблица 8

**Молекулярно-генетические особенности клинических вариантов нефронофтиза
[по данным М.С.Игнатовой, Н.А.Коровиной (2007); J.Bacchetta et al. (2008);
R.Salomon et al. (2009); T.Seeman (2010); M.T.Wolf, F.Hildebrandt (2011)]**

Вариант нефронофтиза	Тип наследования	Ответственный ген	Локализация на хромосоме	Кодируемый белок
Ювенильный (NPHP1)	AR	NPHP1	2q12.3-q13	Нефроцистин1
Инфантильный (NPHP2)	AR	INV	9q22-q31.1	Инверсин
Юношеский (NPHP3)	AR	NPHP3	3q21-q22.1	Нефроцистин3
Взрослый (NPHP4)	AR	NPHP4	1p36	Нефроцистин4

Таблица 9

**Экстраренальные проявления, сочетающиеся с нефронофтизом и синдромы,
ассоциированные с мутациями NPHP-генов [M.T. Wolf, F. Hildebrandt, 2011]**

Экстраренальные проявления, сочетающиеся с нефронофтизом	Синдромы
Глазные аномалии	
	Senior-Loken синдром (SLSN)
	Arima синдром (цереброокулогепатопочечный синдром)
	Alstrom синдром (пигментный ретинит, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, нарушения слуха)
	RHNS синдром (пигментный ретинит, гипопитуитаризм, дисплазия скелета)
Глазодвигательные нарушения	Cogan синдром
Нистагм	Joubert синдром/Joubert синдром – ассоциированные расстройства
Колобома	Joubert синдром/Joubert синдром – ассоциированные расстройства
Повреждения скелета	
Короткие ребра	Jeune синдром/дистрофия грудной клетки, приводящая к асфиксии
Конусообразные эпифизы	Mainzer-Saldino синдром
	Joubert синдром/Joubert синдром – ассоциированные расстройства
Постаксиальная полидактилия (полидактилия мизинца)	Bardet-Biedl синдром (нефронофтиз, пигментный ретинит, ожирение, глухота)
	Ellis van Creveld синдром
Дисплазия скелета	Sensenbrenner синдром / черепно-эктодермальная дисплазия
	Ellis van Creveld синдром
Неврологические расстройства	
Энцефалоцеле	Meckel-Gruber синдром (затылочная энцефалоцеле, нефронофтиз)
Аплазия червя мозжечка	Joubert синдром/Joubert синдром – ассоциированные расстройства
Гипопитуитаризм	RHNS-синдром (пигментный ретинит, гипопитуитаризм, дисплазия скелета)
Печеночные нарушения	
Фиброз печени	Boichis синдром
	Meckel-Gruber синдром (затылочная энцефалоцеле, нефронофтиз)
	Arima синдром (цереброокулогепатопочечный синдром)
	Joubert синдром/Joubert синдром – ассоциированные расстройства
Другие расстройства	
Транспозиция внутренних органов (Situs inversus)	
Пороки сердца (ДМПП, ДМЖП)	
Бронхоэктазы	
Неспецифический язвенный колит	

нию структуры белков нефроцистинов и инверсина, развитию цилиопатии (изменяя структуру и функцию первичной реснички) клеток канальца нефрона [29, 31–32]. Различают несколько клинических вариантов нефронофтиза (NPHP- nephronophthisis): инфантильный или ранний (2-й тип), ювенильный (1-й тип), подростковый или юношеский (3-й тип) [29–34] и взрослый (4-й тип) [34], которые имеют молекулярно-генетические (табл. 8), клинические и гистологические сходства и различия.

Общими клиническими симптомами для всех

вариантов нефронофтиза являются проявления почечной недостаточности; изменения в анализе мочи – натриурия, гипостенурия (протеинурия и/или гематурия отсутствуют или минимальные); в крови – анемия, метаболический ацидоз, гипонатриемия [32, 33]. Инфантильный вариант нефронофтиза характеризуется формированием кортикальных микрокист во внутриутробном периоде, периоде новорожденности или на первом году жизни ребенка, быстрым прогрессированием, наличием артериальной гипертензии, развитием терми-

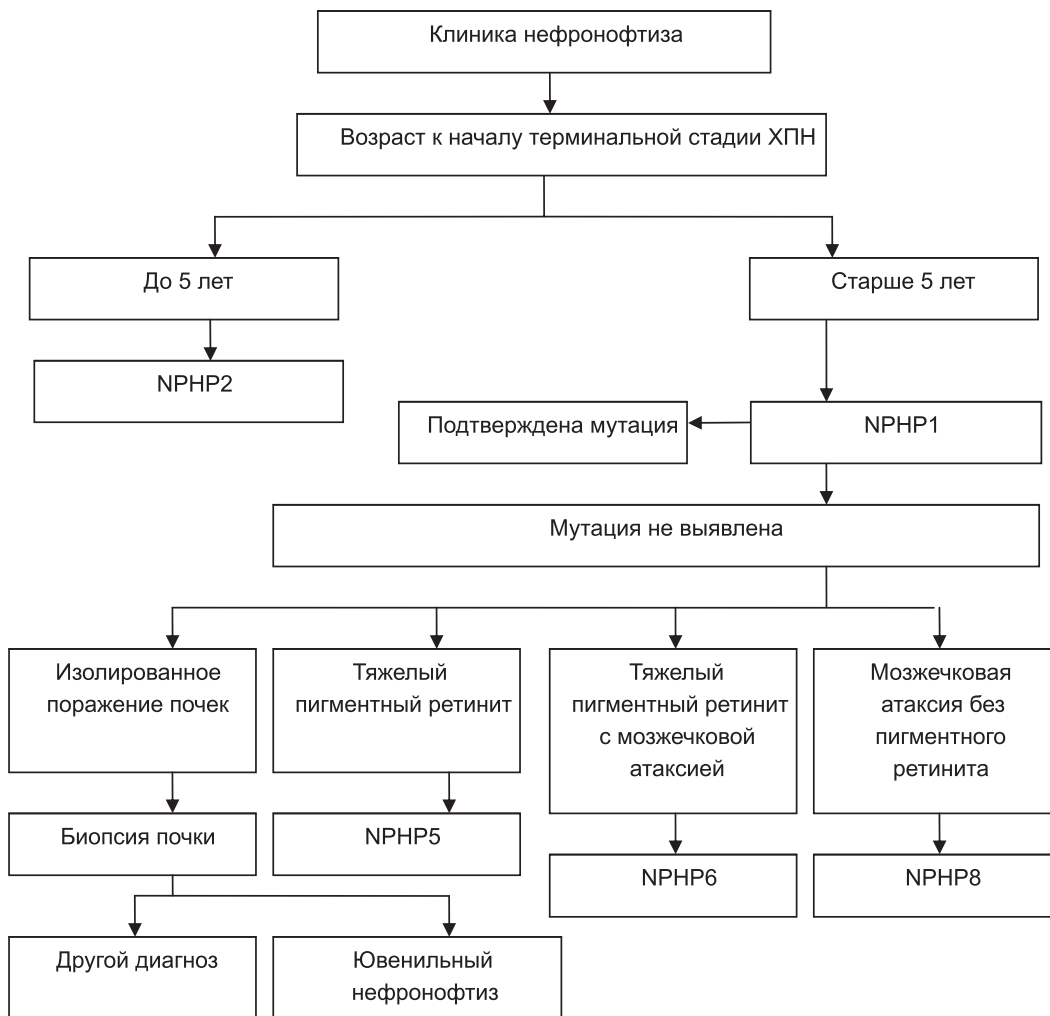


Схема 1. Алгоритм молекулярно-генетической диагностики нефронофтиза [Salomon R., 2009].

нальной стадии ХПН к 1–3 годам и летальным исходом в среднем к возрасту 4–5 лет [29, 31]. Особенностью инфантильного варианта нефронофтиза является увеличение размеров почек и наличие кист и в медуллярной, и в кортикальной зоне, частое развитие *situs viscerum inversus* [31, 33–34]. Клинические и гистологические проявления ювенильного и подросткового (юношеского) нефронофтиза схожи. Симптомы заболевания развиваются медленно, с более поздним прогрессированием в ХПН. Артериальное давление (до исхода в ХПН) в норме или понижено (за счет гиповолемии). Ювенильный нефронофтиз составляет 5–10% от всех случаев терминальной ХПН в детском возрасте, проявляется гипостенурией в первые 5–10 лет жизни, размер почек в начале заболевания нормальный, нарушена корково-мозговая дифференцировка, кисты в почках различимы по УЗИ к моменту терминальной стадии ХПН (к возрасту 13 лет). Подростковый (юношеский) и взрослый варианты нефронофтиза характеризуются обычно отсутствием экстраренальных проявлений. Развитие тер-

минальной ХПН при подростковом и взрослом вариантах нефронофтиза диагностируют, соответственно, к 19 и 22 годам [27, 29, 31, 34]. В 10–20% случаев нефронофтиз сочетается с экстраренальными проявлениями и является частью генетического синдрома (табл. 9) [29]. Среди экстраренальных проявлений отмечены дегенерация сетчатки (синдром Senior–Loken), аплазия червя мозжечка (синдром Joubert), фиброз печени, глазодвигательные нарушения (синдром

Cogan), конусообразный эпифиз [29, 31, 32].

Нарушение роста и развития ребенка, полиурия, полидипсия, гипостенурия, изостенурия, анемия и уменьшение размеров почек по УЗИ – симптомы нефронофтиза. Диагноз подтверждают по результатам морфологического и молекулярно-генетического (20–40% – делеция NRHP1) исследований.

Гистологическая картина инфантильной формы нефронофтиза отличается от ювенильной кортикальным расположением кист канальцев, отсутствием изменений базальной мембраны канальцев, расширением собирательных трубок и наличием изменений, характерных для поликистозной болезни почек (например, увеличение почек более широко распространенными кистами) [29, 31]. Для ювенильного нефронофтиза характерна мозаичность поражения канальцев от атрофии некоторых до расширения и коллапса других, на поздней стадии заболевания мелкие кисты располагаются в мозговом слое паренхимы. Клубочки не изменены, однако в терминальной стадии болезни может

наблюдаться вторичный склероз клубочков [29, 31]. R. Salomon и соавт. (2009) представили алгоритм молекулярно-генетической диагностики нефронофтиза (схема 1) [31].

Исследования NRHP3-, NRHP4-, NRHP7-, NRHP9-генов не включены в алгоритм диагностики в связи с низкой частотой мутаций в них [31].

Лечение нефронофтиза предусматривает коррекцию нарушенных гомеостатических функций почек при прогрессировании в ХПН, диализ и трансплантацию почки [29, 31–33].

Мультикистозная почка

Мультикистозная почка – разновидность дисплазии почек, как результат аномального формирования или вхождения мочеточникового зародыша в мезенхиму метанефроса, что приводит к формированию множественных, не сообщающихся между собой кист в почках при рождении, практически полному отсутствию функционирующей паренхимы почки, напоминая «гроздь винограда» [35]. Этиологическими факторами являются генетические нарушения (мутации в EYA1-, SIX1- и PAX2-генах), тератогенные факторы (противосудорожные средства), внутриутробные инфекции (энтеровирус, цитомегаловирус, аденовирус), обструкция мочевых путей. В 2/3 случаев выявляется пренатально. Чаще мультикистозная почка имеет одностороннее поражение [35, 36]. Мочеточник отсутствует или представлен рудиментарно, лоханки и чашечек нет. Иногда к гроздьевидной массе присоединяется придаток яичка или яичко на соответствующей стороне.

L.R. Feldenberg и N.J. Siegel (2000) разделили мультикистозную болезнь почки (МКП) на простую – односторонняя МКП без аномалий и пороков развития органов половой и других органов мочевой системы, осложненную – односторонняя МКП в сочетании с другими аномалиями или пороками развития органов мочевой и половой систем или двусторонняя МКП с наличием аномалий и пороков развития органов мочевой и половой системы или без них [35]. Простая МКП имеет благоприятный прогноз, низкий уровень малигнизации (опухоль Вильмса, карцинома), высокую частоту самостоятельной инволюции почки с относительно редким развитием артериальной гипертензии и инфекции мочевой системы, изолированной протеинурии [35]. У пациентов с простой МКП редко развивается снижение СКФ и развитие ХПН [35–38]. Двусторонняя МКП часто приводит к гибели плода или сразу после рождения ребенка в связи с развитием почечной недостаточности. В 5–43% случаев МКП сочетается со структурными

или функциональными нарушениями органов мочевой и половой систем [38] (семенная киста, киста Гартнера, слепая гемивагина, рефлюкс в семенные структуры), что объясняется тесной анатомической и эмбриологической связью. S. Fujinaga и соавт. (2008) описали случай мультикистозной нефункционирующей почки в сочетании с абсцессом кист семенного пузырька и рецидивирующей инфекцией мочевой системы у мальчика 4 мес. Диагноз установлен при помощи УЗИ и МРТ брюшной полости [39]. У пациентов с осложненной МКП в 50% развивается нарушение функции почек до терминальной стадии ХПН [38, 39]. При выявлении МКП по УЗИ пренатально диагноз следует подтвердить методом УЗИ после рождения ребенка. В случае отсутствия кист по УЗИ в первые 48 ч после рождения ребенка повторно УЗИ проводится на сроке 6 нед жизни. Дифференциальную диагностику МКП следует проводить с гидронефрозом, АДПП, АРПП, ГКБ [37–39]. В табл. 10 представлены рекомендации по ведению детей с односторонней мультикистозной почкой [38].

В настоящее время не существует единых показаний к нефрэктомии в детском возрасте при мультикистозной и гипоплазированной дисплазии почек. Учитывая общие хирургические и анестезиологические риски, наличие расхождений в предоперационном и послеоперационном диагнозе (17–20%), считают, необходимо в педиатрии придерживаться органосохраняющей тактики как при слабо функционирующей, так и при нефункционирующей почке, продолжая строгий контроль УЗИ, СКФ, уровня креатинина и АД в динамике [36–38]. Относительными показаниями к нефрэктомии у детей с мультикистозной почкой считают артериальную гипертензию, болевой абдоминальный синдром, рецидивирующий характер инфекции мочевых путей. Основными осложнениями МКП у детей являются артериальная гипертензия (5–28%), которая в большинстве случаев выявляется на первом году жизни, пузырно-мочеточниковый рефлюкс в контралатеральной почке (5–25%), рецидивирующая инфекция мочевой системы (3,9–34,7%) [35, 36, 38]. Проведенная нефрэктомия при МКП у 25–50% пациентов привела к нормализации артериального давления [36, 37]. Компенсаторная гипертрофия контралатеральной почки начинается с внутриутробной жизни, частота ее составляет 43–59% в течение 1 года жизни ребенка и 80–100% случаев при наблюдении до 5 лет [35–38]. Отсутствие выраженной гипертрофии контралатеральной почки чаще свидетельствует о нарушении ее функции [35, 38]. Данные о сроках и степени инволюции (частичной

Таблица 10

Рекомендации по ведению пациентов с односторонней мультикистозной почкой, выявленной в пренатальном или неонатальном периоде [Hains D.S. и соавт., 2009]

Методика	Рекомендуемая частота	Цель исследования
Осмотр области живота	При каждом посещении педиатра – в течение 1 мес жизни, в 2 мес, 4 мес, 6 мес, 9 мес, 12 мес, 15 мес, 18 мес, 2 года, затем – ежегодно	Исключить наличие объемных образований (гидронефроз или опухоль)
Измерение артериального давления	Ежегодно, включая детей младше 3 лет	Исключить артериальную гипертензию
Анализ мочи	Ежегодно	Выявление протеинурии или гематурии
Креатинин сыворотки (оценка СКФ)	В возрасте 2, 5, 10 лет	Обнаружение почечной недостаточности
УЗИ почек	В возрасте 2, 5, 10 лет	Выявление осложнений (гидронефроз), наблюдение за инволюцией пораженной почки и компенсаторной гипертрофией контралатеральной почки

или полной) ткани мультикистозной почки в литературе носят неоднозначный характер (в 19–74% в течение 9 мес – 10 лет) [35, 37]. В 92% случаев при полной инволюции ткани МКП выявлена корреляционная связь с высокой степенью компенсаторной гипертрофии контралатеральной почки [35, 37]. Риск развития опухоли Вильмса при МКП составляет в среднем 1:2000 случаев [38]. Все случаи выявления опухоли Вильмса зарегистрированы у детей в возрасте до 4 лет и хорошо поддавались терапии, в то время как карцинома выявлялась в возрасте 15–44 года (в одном случае в 63 года) на поздней стадии в виде крупных опухолевых образований [38].

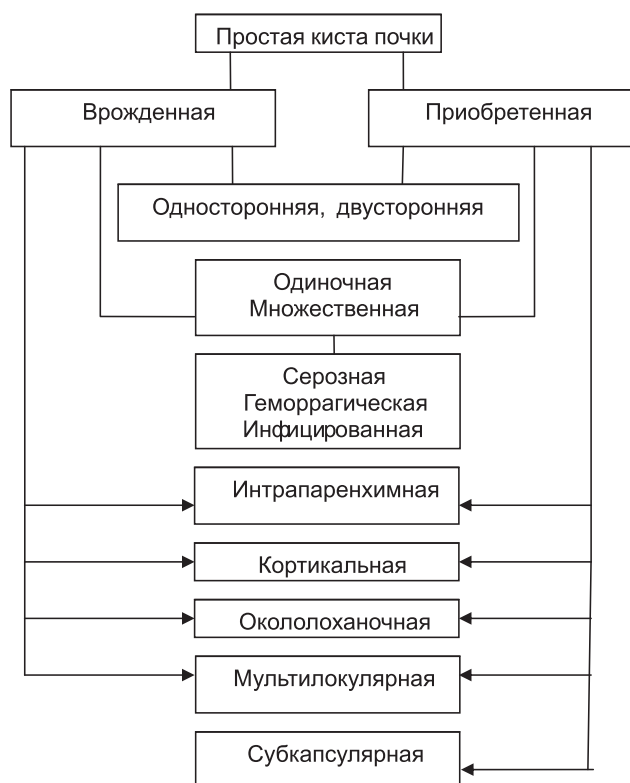


Схема 2. Классификация простой кисты почки [Лопаткин Н.А. и Мазо Е.Б., 1982].

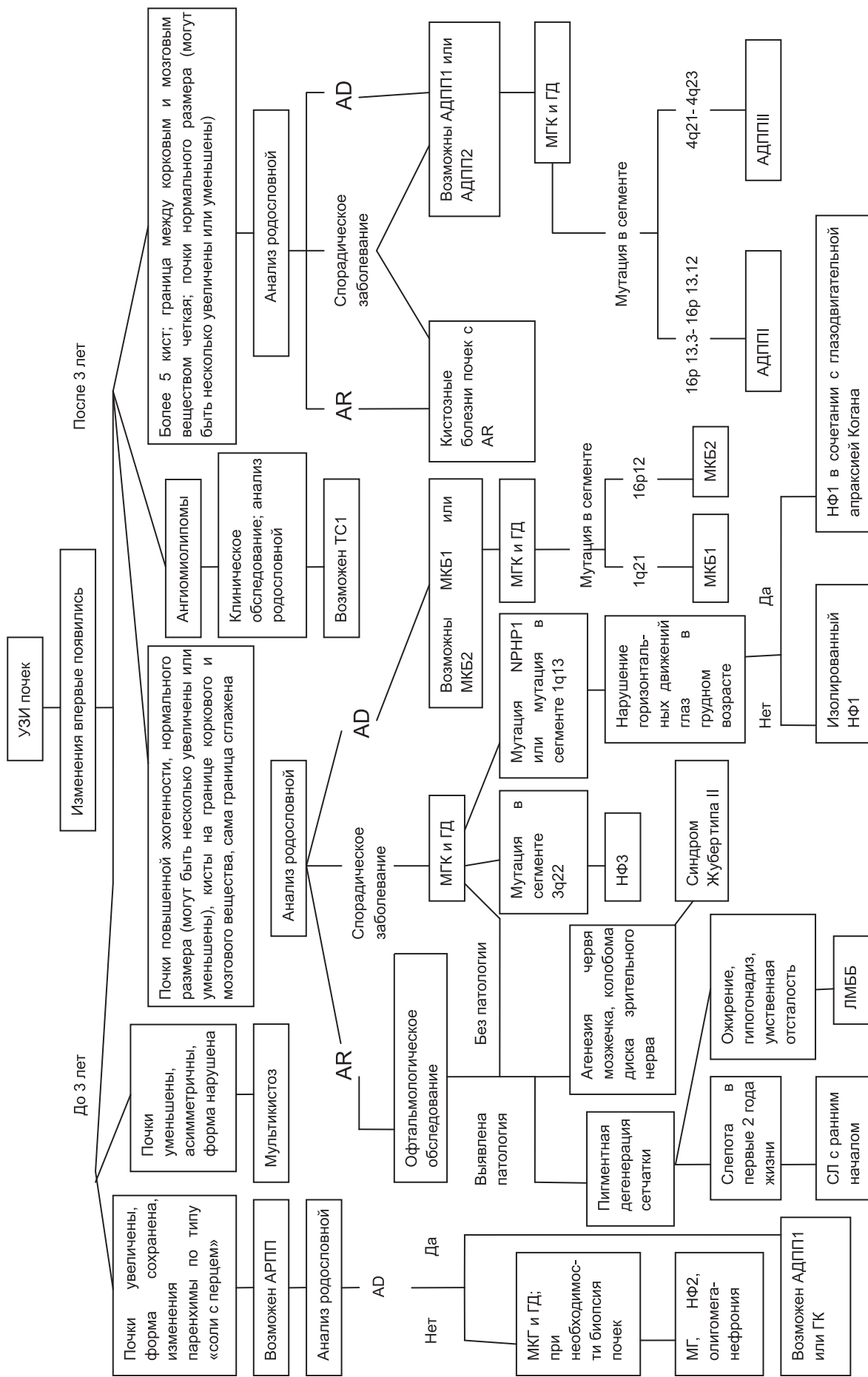
Губчатая (медуллярная губчатая) почка

Медуллярная губчатая почка – это кистозная болезнь почек, которая клинически протекает бессимптомно и характеризуется расширением собирательных трубочек в сосочках, в результате чего почка выглядит губчатой [2, 27]. Кисты в почках чаще с двух сторон, размером до 1–3 мм, могут содержать плотные непроницаемые для рентгеновских лучей сферические конкременты (обызвестленные сосочки) [2]. При неосложненном течении артериальная гипертензия отсутствует. Мочевой синдром может характеризоваться умеренной протеинурией, микрогематурией. Диагностика губчатой почки у детей основана на результатах внутривенной урографии, при которой на 5-й минуте выявляется радиальная или линейная структура сосочков и/или расширенные собирательные трубочки («букет цветов» в зоне пирамид), увеличение одной или обеих почек в размерах, без изменения контура почки [2, 27].

Прогноз. Медуллярная губчатая почка имеет доброкачественное течение. Наиболее частыми осложнениями являются уролитиаз, инфекция мочевых путей; нарушение функции почек развивается редко, чаще как следствие хронического пиелонефрита или мочекаменной болезни.

Простая киста почки

Простые кисты почек (ПКП) относительно редко встречаются в детском возрасте (особенно редко при рождении и в грудном возрасте). ПКП чаще односторонние (верхний полюс почки), располагаются преимущественно в корковом слое, протекают обычно бессимптомно. ПКП больших размеров могут вызывать боль в поясничной области, обструкцию мочевых путей, артериальную гипертензию. Размер простой кисты почки практически не изменяется в детском возрасте [40, 41]. Простая киста почки не имеет наследственного семейного характера и никогда не сочетается с кистами в



других органах. В 90–98% диагностика ПКП основывается на результатах УЗИ. Для характеристики ПКП необходимо наличие специфичной триады УЗИ критериев: форма круглая, с четкими границами и гладкими стенками; анэхогенная внутри, гиперэхогенная задняя стенка [2, 42, 43].

Н.А. Лопаткиным и Е.Б. Мазо (1982) предложена классификация простой кисты почки (схема 2) [42].

Мультилокулярная простая киста является многокамерным кистозным образованием в части почки. Вокруг кисты наблюдаются диспластические элементы, указывающие на раннее эмбриональное происхождение аномалии [42].

Показанием к хирургическому лечению являются боль, гематурия, рецидивирующая инфекция мочевых путей, артериальная гипертензия, обструкция мочевых путей [40]. Описаны результаты дренирования содержимого кисты с последующим склерозированием полости кисты 95% раствором этанола у детей [43, 44] или 20% раствором тетрациклина гидрохлорида у взрослых [40], которые имеют неоднозначный характер.

Приобретенная кистозная болезнь почки

Приобретенная кистозная болезнь почки проявляется образованием множества кист в почках у пациентов с прогрессирующей болезнью почек, но без наследственной природы образования кист [2]. Механизмом образования приобретенных кист почки считают закупорку просвета канальцев вследствие фиброза и/или кальцификации. Чаще всего приобретенная кистозная болезнь почки обнаруживается у лиц с нарушением функции почек, находящихся на диализе. При лечении диализом сроком более 5 лет частота приобретенной кистозной болезни почек составляет до 50–90% [2]. Клинически приобретенная кистозная болезнь почки протекает бессимптомно, случайно выявляется при УЗИ или КТ. Кисты размером чаще до 0,5 см, двусторонние, множественные, располагаются преимущественно в корковом слое почек. В других органах очагов гиперэхогенности или образования кист не выявляют [2].

Прогноз. У больных, находящихся на диализе более 10 лет частота развития опухолей составляет 5%. В связи с этим считается необходимым пациентам, получающим диализ более 3 лет, ежегодно проводить УЗИ или КТ с целью исключения приобретенной кистозной болезни почки [2].

Ф. Хильдебранд (2006) предложил диагностический алгоритм при кистозных болезнях почек у детей (схема 3) [27].

Заключение

Кистозные болезни (кистозы) почек у детей представляют гетерогенную группу врожденных,

наследственных и приобретенных заболеваний, отличающихся по происхождению, количеству и размеру кист, одностороннему или двустороннему расположению кист (выявляемых при ультразвуковом исследовании, компьютерной томографии), имеющих различное течение, прогноз и исход.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Zerres K. Classification of cystic kidneys. «In»: Watson M.L., Torres V.E. Polycystic Kidney Disease. Oxford University Press Inc, New York. 1996:167–174
2. Дюк КА, Беннетт ВМ. Кистозная болезнь почек. Руководство по нефрологии. Пер. с англ. Под ред. Дж.А. Витворт, Дж. Р. Лоренса. Медицина, М.: 2000. Раздел IV: 277–289
3. Avni FE, Garel L, Cassart M et al. Perinatal assessment of hereditary cystic renal diseases: the contribution of sonography. *Pediatr Radiol* 2006;36(5):405–414
4. Аксенова МЕ, Добрынина МВ, Катышева ОВ и др. Поликистоз почек и обратное расположение внутренних органов у ребенка (нефронофтиз 2-го типа). *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2005; 2: 40–44
5. Левиашвили ЖГ, Папаян АВ, Савенкова НД. Синдромы сочетанного поражения почек и других систем. «В»: Папаян АВ, Савенкова НД. *Клиническая нефрология детского возраста*. Левша, СПб., 2008: 149–191
6. Katherine MacRae Dell, William E. Sweeney, Ellis D. Avner. Polycystic Kidney Disease. Ellis Avner, William Harmon, Patrick Naudet, Norishige Yoshikawa. *Pediatric Nephrology* 2009; (6) 36: 849–887
7. Goilav B, Satlin LM, Wilson PD. Pathways of apoptosis in human autosomal recessive and autosomal dominant polycystic kidney diseases. *Pediatric Nephrology* 2008; 23, 9: 1473–1482
8. Wilson PD. Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 151–164
9. Rohatgi R. Na transport in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) cyst lining epithelial cells / R. Rohatgi, A. Greenberg, C. R. Burrow et al. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 827–836
10. Avni FE, Guissard G, Hall M et al. Hereditary polycystic kidney diseases in children: changing sonographic patterns through childhood. *Pediatr Radiol* 2002;32(3):169–174
11. Андреева ЭФ. Клинико-генетическое исследование детей и подростков с поликистозом почек. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2008: 18
12. Арутюнян СС, Савенкова НД, Ларионова ВИ. Аутосомно-доминантный поликистоз почек у взрослых и детей. *Нефрология* 2010;14 (3): 58–68
13. Андреева ЭФ, Папаян АВ, Савенкова НД. Поликистоз почек. В: Папаян АВ, Савенкова НД. *Клиническая нефрология детского возраста*. Левша, СПб., 2008: 121–143
14. Bergmann C, Zerres K. Polycystic Kidney Disease: ADPKD and ARPKD. In: DF. Geary, F. Schaefer. *Comprehensive pediatric nephrology*. – Copyright, 2008 by Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc: 155–178
15. Игнатова МС. *Детская нефрология: Руководство для врачей* / под ред. М.С. Игнатовой. 3-е изд., перераб. и доп. ООО «Медицинское информационное агентство», М., 2011: 187–199
16. Dell KM. The spectrum of polycystic kidney disease in children. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011;18(5):339–347
17. Siomou E, Jarvis J, Hulton S-A. Autosomal dominant polycystic kidney diseases (ADPKD) associated with steroid-sensitive nephritic syndrome in childhood. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 643–644
18. Rizk D, Chapman A. Treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): the new horizon for children with ADPKD. *Pediatr Nephrol* 2007; 23(7): 1029–1036
19. Mekahli D, Woolf AS, Bockenbauer D. Similar renal outcomes in children with ADPKD diagnosed by screening or presenting with symptoms. *Pediatr Nephrol* 2010; 25 (11): 2275–2282

20. Ibraghimov-Beskrovnaya O, Bukanov N. Polycystic kidney diseases: From molecular discoveries to targeted therapeutic strategies. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2007; 65 (4): 605-619
21. Guay-Woodford LM. Renal cystic diseases: diverse phenotypes converge on the cilium/centrosome complex. *Pediatr Nephrol* 2006; 21(10): 1369-1376
22. Bissler JJ, Siroky BJ, Yin H. Glomerulocystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2010; 25 (10): 2049-2056
23. Montemarano H, Bulas DI, Chandra R, Tifft C. Prenatal diagnosis of glomerulocystic kidney disease in short-rib polydactyly syndrome type II, Majewski type. *Pediatr Radiol* 1995; 25: 469-471
24. Vergine G, Mencarelli F, Diomedi-Camassei F et al. Glomerulocystic kidney disease in hypomelanosis of Ito. *Pediatr Nephrol* 2008; 23(7): 1183-1187
25. Amir G, Rosenmann E, Drukker A. Acquired glomerulocystic kidney disease following haemolytic-uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol* (1995) 9: 614-616
26. Бергман К, Зеррес К. Кистозные заболевания почек / под ред. Э.Лойманна, АИ. Цыгина, АА.Саркисяна. *Детская нефрология: Практическое руководство*. Литтерра, М., 2010: 200–208
27. Хильдебранд Ф. Кистозные болезни почек / под ред. Н.Сигела. *Детская нефрология*. Пер с англ. Практика, М., 2006: 212-225
28. Bleyer AJ, Hart TC. Medullary cystic disease. In: Lifton RP, Somlo S, Giebisch GH, Seldin D.W. *Genetic diseases of the kidney*. Copyright, 2009, Elsevier Inc. all rights reserved: 447-461
29. Wolf MT, Hildebrandt F. Nephronophthisis. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(2):181-194
30. Hoefele J, Nayir A, Chaki M et al. Pseudodominant inheritance of nephronophthisis caused by a homozygous NPHP1 deletion. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 967-971
31. Salomon R, Saunier S, Niaudet P. Nephronophthisis. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(12): 2333-2344
32. Seeman T, Seemanová E, Nuernberg G et al. Polycystic kidney and hepatic disease with mental retardation is nephronophthisis 11 caused by MKS3/TMEM67 mutations. *Pediatr Nephrol* 2010; 25 (11): 2375-2376
33. Bacchetta J, Chapurlat R, Bouvier R et al. Nephronophthisis-like nephritis associated with fibrous dysplasia of bone. *Pediatr Nephrol* 2008; 23(9): 1559-1563
34. Игнатова МС, Коровина НА. *Диагностика и лечение нефропатий у детей*. ГЭОТАР-Медиа, М., 2007: 74–84
35. Weinstein A, Goodman TR, Iragorri S. Simple multicystic dysplastic kidney disease: end points for subspecialty follow-up. *Pediatr Nephrol* 2008; 23(1): 111-116
36. Mattioli G, Pini-Prato A, Costanzo S et al. Nephrectomy for multicystic dysplastic kidney and renal hypodysplasia in children: where do we stand? *Pediatr Surg Int* 2010;26(5):523-528
37. Kiyak A, Yilmaz A, Turhan P et al. Unilateral multicystic dysplastic kidney: single-center experience. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(1):99-104
38. Hains DS, Bates CM, Ingraham S, Schwaderer AL. Management and etiology of the unilateral multicystic dysplastic kidney: a review. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(2): 233-241
39. Fujinaga S, Hirano D, Hara S et al. Seminal vesicle abscesses associated with ipsilateral multicystic dysplastic kidney in an infant. *Pediatric Nephrology* 2008; 23(9): 1551-1554
40. Kilinc M, Tufan O, Guven S et al. Percutaneous injection sclerotherapy with tetracycline hydrochloride in simple renal cysts. *Int Urol Nephrol* 2008; 40(3): 609-613
41. García Nieto V, Dublán García K, Luis Yanes MI. Are simple renal cysts another manifestation of prethiasis in infancy? *Nefrologia* 2010; 30(3): 337-341
42. Лопаткин НА, Мазо ЕБ. *Простая киста почки*. Медицина, М., 1982: 128
43. Vrublevskii SG, Kovarskii SL, Menovshchikova LB et al. Simple renal cysts in children: analysis of surgical treatment. *Urologiia* 2008;(1):60-63
44. Akinci D, Gumus B, Ozkan OS et al. Single-session percutaneous ethanol sclerotherapy in simple renal cysts in children: long-term follow-up. *Pediatr Radiol* 2005; 35(2):155-158

Поступила в редакцию 01.06.2012 г.

Принята в печать 28.06.2012 г.

© А.А.Степанова, Н.Д.Савенкова, Г.А.Новик, Е.А.Дементьева, О.П.Гурина, 2012
УДК 616.72-002.77-053.32:616.633.96]:616-003.821

*А.А. Степанова¹, Н.Д. Савенкова¹, Г.А. Новик², Е.А. Дементьева³,
О.П. Гурина³*

КОНЦЕНТРАЦИЯ СЫВОРОТОЧНОГО БЕЛКА-ПРЕДШЕСТВЕННИКА АМИЛОИДА В КРОВИ У БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, ИМЕЮЩИХ ПРОТЕИНУРИЮ

A.A. Stepanova, N.D. Savenkova, G.A. Novik, E.A. Dementieva, O.P. Gurina

CONCENTRATIONS OF SERUM AMYLOID PRECURSOR PROTEIN IN BLOOD AT PATIENTS WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS AND PROTEINURIA

¹Кафедра факультетской педиатрии, ²кафедра педиатрии им. проф. И.М. Воронцова, ³лаборатория патологии иммунного надзора Научно-исследовательского центра Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить изменения концентрации сывороточного белка – предшественника амилоида (SAA) в крови детей, больных ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА), сопоставить концентрации SAA с изменениями в анализах мочи у пациентов с ЮРА. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 60 детей с ЮРА. Определена концентрация SAA в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА). Оценены динамика общих анализов мочи, суточная протеинурия, уровень общего белка, альбумина сыворотки крови, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по клиренсу эндогенного креатинина. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У 31 из 60 больных (51,7%) изменения в анализах мочи не установлены. У 29 детей (48,3%) диагностирована протеинурия, из них у 28 пациентов суточная протеинурия не достигала степени нефротического синдрома (менее 1 г/м²/сут). У 1 больного с установленным ревматоидным амилоидозом почек на фоне длительного течения системной формы ЮРА протеинурия достигала 33 г/сут, снижение СКФ до 40 мл/мин, максимальная концентрация SAA в крови пациента – 828 нг/мл. У 59 из 60 пациентов с ЮРА СКФ по клиренсу эндогенного креатинина в пределах возрастной нормы. Повышенная концентрация SAA в крови (292,3±30,9 нг/мл) выявлена у 56 из 60 пациентов с ЮРА (93,3%). Из 31 пациента с ЮРА, не имеющего протеинурию, у 28 (90,3%) выявлен повышенный уровень SAA в крови (205,7±44,3 нг/мл). Из 29 больных с ЮРА, имеющих протеинурию, у 28 (96,6%) зафиксировано повышение концентрации SAA (378,8±36,7 нг/мл). Установлено статистически значимое различие: концентрация SAA в крови 28 пациентов с ЮРА, имеющих протеинурию (378,8±36,7 нг/мл), достоверно выше, чем концентрация SAA (205,7±44,3 нг/мл) у 28 больных, не имеющих протеинурию. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У пациентов с ЮРА в 93,3% установлено повышение концентрации SAA в крови. Выявлено, что концентрация SAA в крови больных с ЮРА, имеющих протеинурию, достоверно выше, чем у пациентов с ЮРА, не имеющих протеинурию.

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

ABSTRACT

AIM OF RESEARCH. To estimate concentrations of serum amyloid precursor protein (serum amyloid A protein – SAA) in blood of children with juvenile rheumatoid arthritis (JRA), to compare SAA concentration with pathology of urine analyses. **PATIENTS AND METHODS.** 60 children with JRA were examined. Concentration SAA in blood of patients was measured by an enzyme linked immunoelectrodiffusion essay. Dynamics of clinical urine analyses, daily proteinuria, total protein value, serum albumin value, glomerular filtration rate (GFR) were estimated by endogenous creatinine clearance. **RESULTS.** 31 of 60 patients (51,7%) had normal urine analyses. 29 patients (48,3%) had proteinuria, 28 from them had daily proteinuria value less than 1g/m²/24h. One patient with rheumatoid renal amyloidosis because of long-standing systemic JRA had proteinuria up to 33g/m²/24h, GFR - 40 ml/min, maximal SAA concentration 828 mg/l. 59 of 60 patients with JRA had normal GFR according to endogenous creatinine clearance. Increased blood SAA concentration (292,3±30,9 mg/l) was revealed in 56 of 60 children (93,3%). In 31 patients with JRA without proteinuria in 28 (90,3%) was observed increased SAA concentration (205,7±44,3 mg/l). In 28 of 29 patients with proteinuria (96,6%) was determined increased blood SAA concentration (378,8±36,7 mg/l). SAA concentration in 28 patients with proteinuria (378,8±36,7 mg/l) was authentically higher than SAA (205,7±44,3 mg/l) in blood of 28 patients without proteinuria. **CONCLUSION.** In 93,3% patients with JRA increased blood SAA concentration was determined. The results revealed that blood SAA concentration in patients with JRA and proteinuria was higher than in patients without proteinuria.

Keywords: juvenile rheumatoid arthritis, serum amyloid precursor protein (SAA), kidney irritation, AA amyloidosis, proteinuria, children.

Степанова А.А. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2,
СПбГМА, кафедра факультетской педиатрии. Тел. 8-921-420-61-42;
E-mail: ariwka@list.ru

ВВЕДЕНИЕ

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 [1–3].

В настоящее время в мировой педиатрической ревматологии нет единого взгляда на терминологию и классификацию ЮРА. В практике ревматологических школ разных стран существуют три термина и соответствующие им классификации, которые можно рассматривать как эквиваленты друг друга: 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, ACR) [1, 3–7].

Значимым сходством трёх классификаций является выделение основных клинических вариантов артрита, значительно отличающихся по течению и исходам: системная форма, полиартикулярный, олигоартикулярный вариант [4, 5].

В отечественной педиатрической ревматологии применяется термин ювенильный ревматоидный артрит, для постановки диагноза используются Восточно-Европейские диагностические критерии ЮРА, которые включают в себя 16 клинко-рентгенологических и лабораторных признаков [1, 3–5, 8]. 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. При наличии 4 из 16 признаков диагностируется «определённый» ЮРА [1, 3–5, 8].

Лечение ЮРА направлено на замедление процессов деструкции суставного хряща и предупреждение развития осложнений заболевания [9, 10]. 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»). 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 биологические агенты (инфликсимаб, ритуксимаб, адалимумаб) [1, 3, 5, 9, 11].

Протеинурию или нефротический синдром при ЮРА у детей объясняют развитием мембранозной нефропатии при использовании в терапии нестероидными противовоспалительными препаратами, проявлениями ревматоидного васкулита, развитием ревматоидного амилоидоза почек [12].

ЮРА считается одной из основных причин развития вторичного АА-амилоидоза почек, приводящего к развитию почечной недостаточности [3, 8, 9, 12–15].

Амилоидоз характеризуется системным или локальным отложением в тканях нерастворимого фибриллярного гликопротеида – амилоида. 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 – белок острой фазы, относящийся к α -глобулинам [16–20]. В норме белок SAA присутствует в крови в концентрации, не превышающей 10–15 нг/мл [21–23].

В условиях хронического воспалительного процесса (ревматоидный артрит и другие системные воспалительные заболевания) происходит усиленный синтез SAA и его концентрация в крови может увеличиться в 100–1000 раз и длительное время поддерживаться на высоком уровне. При этом повышается интенсивность образования фибрилл АА-амилоида в тканях, что способствует развитию и прогрессированию амилоидоза [16, 24–27].

В клинической картине ревматоидного амилоидоза почек прослежены несколько стадий: латентная стадия, проявляющаяся транзиторной протеинурией, протеинурическая стадия и стойкий нефротический синдром с прогрессированием в хроническую почечную недостаточность [15, 28, 29].

Диагноз амилоидоза почек, предполагаемый по клиническим признакам, подтверждается морфологически при изучении материала, полученного при биопсии тканей. Наиболее достоверным мето-

дом является исследование биоптатов почки. Частота выявления амилоидоза в этом случае достигает 90–100% [19].

Ревматоидный амилоидоз может развиваться как через несколько месяцев от начала основного заболевания, так и через 15–25 лет [30].

Лечение вторичного АА-амилоидоза, по данным ряда исследований, заключается в терапии предрасполагающего заболевания и воздействии на этапы АА-амилоидогенеза. Перспективным методом профилактики и лечения АА-амилоидоза при ЮРА в настоящее время считается применение селективных ингибиторов фактора некроза опухоли- α (инфликсимаб). Рекомендуют колхицин, антиамилоидный эффект которого связывают с воздействием на многие этапы амилоидогенеза. Необходимо пожизненное проведение терапии колхицином [8, 31, 32].

Цель исследования: оценить изменения концентрации сывороточного белка-предшественника амилоида SAA в крови детей, больных ювенильным ревматоидным артритом, в зависимости от степени протеинурии, длительности течения основного заболевания, от клинического варианта ЮРА и периода ЮРА, сопоставить концентрации белка-предшественника SAA с клиническими проявлениями поражения почек у пациентов с ЮРА.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 60 пациентов (18 мальчиков и 42 девочки) с ЮРА. Диагностика ЮРА проводилась в соответствии с Восточно-Европейскими диагностическими критериями ЮРА [1, 3–5, 8].

Пациенты с ЮРА распределены по группам в зависимости от давности основного заболевания, клинического варианта течения, активности ЮРА, наличия протеинурии по данным суточных анализов мочи на белок.

Определена концентрация сывороточного белка-предшественника амилоида SAA в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA – Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay) с использованием набора Invitrogen Hu SAA («Invitrogen Corporation», Канада) в условиях специализированной лаборатории клинической иммунологии НИЦ СПбГПМА. Оценены динамика общих анализов мочи, суточная протеинурия, уровень общего белка, альбумина сыворотки крови, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по клиренсу эндогенного креатинина.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Microsoft Office Excel 2003, Statistica for

Windows v. 6.1). Данные представлены как среднее арифметическое ($\bar{X}$) $\pm$ стандартное отклонение (SD). Достоверность различий сравниваемых показателей определена по непараметрическому U-критерию Манна–Уитни, параметрическому критерию t-Стьюдента. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (p) принят за 0,05. Для оценки взаимозависимости величин использованы методы корреляционного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст 60 пациентов с ЮРА на момент обследования составил от 1 года 6 мес до 17 лет (средний возраст $9,3 \pm 0,5$ лет).

У 39 из 60 детей диагностирована преимущественно суставная форма ЮРА (65,0%), у 21 пациента – системная форма ЮРА (35,0%). На момент обследования у 23 детей констатирован неактивный ЮРА (активность 0 степени), у 37 больных – активный ЮРА (I–III степень активности).

Давность от начала заболевания ЮРА к моменту катамнеза составила от 3 мес до 16 лет ($5,1 \pm 0,5$ лет). Из 60 пациентов у 33 (55,0%) длительность ЮРА составила менее 5 лет ($1,9 \pm 0,3$ года), у 27 больных (45,0%) давность заболевания достигала 5 лет и более ($8,9 \pm 0,5$ лет).

Терапия ЮРА проводилась в соответствии с международными стандартами и включала в себя нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак, нимесулид, мелоксикам), глюкокортикостероидные препараты (включая пульс-терапию метилпреднизолоном), антимагнетолит – метотрексат, ингибитор кальцинейрина – циклоспорин, ингибитор синтеза пиримидинов – лефлуномид, биологические агенты (абатацепт, этанерцепт, тоцилизумаб, инфликсимаб).

У 31 из 60 больных (51,7%) изменения в анализах мочи не установлены. У 29 детей (48,3%) диагностирована протеинурия, из них у 28 пациентов суточная протеинурия не достигала степени нефротического синдрома (до $0,4 \text{ г/м}^2/\text{сут}$).

У 1 больного с установленным по данным биопсии от 2010 г. ревматоидным амилоидозом почек на фоне длительного течения (давность ЮРА к моменту катамнеза – 14 лет) системной формы ЮРА выявлены протеинурия $33 \text{ г/м}^2/\text{сут}$, гипопроteinемия ($43,0 \text{ г/л}$), гипоальбуминемия ($19,7 \text{ г/л}$), снижение СКФ до 40 мл/мин . Максимальная концентрация SAA в крови пациента составляла 828 нг/мл .

Из 60 пациентов при давности ЮРА менее 5 лет протеинурия выявлена у 14 детей (23,3%), при длительности ЮРА 5 лет и более протеинурия диагно-

Таблица 1

Повышение концентрации SAA в крови у пациентов с ЮРА

Группы пациентов с ЮРА	Повышение SAA у всех пациентов, нг/мл	Повышение SAA у пациентов с протеинурией, нг/мл
ЮРА	292,3±30,9 (n=56)	378,8±36,7 (n=28)
Длительность ЮРА < 5 лет	275,7±42,0 (n=31)	360,5±46,7 (n=14)
Длительность ЮРА ≥ 5 лет	312,8±46,2 (n=25)	397,0±57,9 (n=14)
Суставная форма ЮРА	264,6±37,7 (n=35)	369,1±46,8 (n=17)
Системная форма ЮРА	338,3±52,8 (n=21)	393,7±61,6 (n=11)
Неактивный ЮРА	250,8±52,1 (n=20)	318,3±55,0 (n=11)
Активный ЮРА	315,3±38,4 (n=36)	417,9±47,7 (n=17)

стирована у 15 больных (25,0%). Протеинурия выявлена у 18 из 39 пациентов с суставной формой ЮРА (46,2%), у 11 из 21 пациента с системным ЮРА (52,4%), а также у 12 из 23 больных с ЮРА в стадии ремиссии (52,2%), у 17 из 37 пациентов с обострением ЮРА (45,9%).

Уровни общего белка и альбумина сыворотки крови у 59 из 60 обследованных больных соответствовали норме (73,6±0,6 и 32,7±0,5 г/л соответственно).

У 59 из 60 обследованных пациентов с ЮРА нарушения функции почек по пробе Реберга не выявлены (СКФ по клиренсу эндогенного креатинина – 121,5±4,2 мл/мин).

Повышенная концентрация SAA в крови (292,3±30,9 нг/мл) установлена у 56 из 60 пациентов с ЮРА (93,3%).

Из 31 пациента с ЮРА, не имеющего протеинурию, зафиксированы у 3 больных (9,7%) концентрации SAA в пределах нормы, у 28 (90,3%) – повышенный уровень SAA в сыворотке крови (205,7±44,3 нг/мл). Из 29 больных с ЮРА, имеющих протеинурию, у 1 пациента (3,4%) установлена нормальная концентрация SAA, у 28 (96,6%) – зафиксировано повышение концентрации SAA в крови (378,8±36,7 нг/мл). При сравнительном исследовании установлено статистически значимое различие: концентрация SAA в крови 28 пациентов с ЮРА, имеющих протеинурию (378,8±36,7 нг/мл), достоверно выше, чем 205,7±44,3 нг/мл у 28 больных, не имеющих протеинурии ($p<0,01$).

Из 33 пациентов с давностью ЮРА менее 5 лет у 31 (93,9%) установлено повышение концентрации SAA в крови; из 27 больных с длительностью ЮРА 5 лет и более повышенный уровень SAA наблюдался у 25 детей (92,6%). У 14 пациентов, имеющих протеинурию при давности ЮРА менее 5 лет, обнаружено повышение концентрации SAA в крови в 100%; из 15 больных с протеинурией при длительности ЮРА 5 лет и более у 14 (93,3%) концентрация SAA превысила норму.

Из 39 больных с суставной формой ЮРА у 35 (89,7%) выявлена высокая концентрация SAA в

крови; из 18 пациентов – с суставной формой ЮРА, имеющих протеинурию, у 17 (94,4%) – обнаружено повышение уровня SAA. У 21 пациента с системной формой ЮРА в 100% зафиксировано повышение концентрации SAA; у 11 больных с системной формой ЮРА и протеинурией в 100% выявлен повышенный уровень SAA.

Из 23 детей с неактивным ЮРА у 20 (87,0%) зафиксирована повышенная концентрация SAA; из 37 пациентов с активным ЮРА высокий уровень SAA констатирован у 36 детей (97,3%). Из 12 больных с неактивным ЮРА, имеющих протеинурию, у 11 (91,7%) концентрация SAA превысила норму; у 17 детей с активным ЮРА и протеинурией в 100% выявлен высокий уровень SAA.

Уровни повышения концентрации SAA в рассмотренных группах пациентов с ЮРА представлены в табл. 1.

Проведено сравнительное исследование концентраций SAA в крови пациентов в зависимости от длительности течения ЮРА, клинического варианта ЮРА, периода ЮРА. Не установлено статистически значимого различия уровней SAA как среди всех пациентов в указанных группах, так и среди пациентов, имеющих протеинурию.

Корреляции между концентрацией SAA и уровнем общего белка и альбумина сыворотки крови, а также между SAA и степенью протеинурии у обследованных пациентов не установлены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы представили результаты оценки концентрации сывороточного белка-предшественника амилоида SAA в крови 60 пациентов с ЮРА в возрасте от 1 года 6 мес до 17 лет и сопоставления полученных данных с клиническими проявлениями поражения почек у обследованных пациентов.

Установлено повышение концентрации SAA в крови пациентов с ЮРА в 93,3% случаев. Полученный результат можно объяснить тем, что SAA является белком острой фазы, относящимся к α-глобулинам. В ряде исследований подтвержде-

на роль SAA как одного из чувствительных маркеров активности системного воспалительного процесса, особо подчеркнута выраженная вариабельность показателей концентрации SAA в крови пациентов с ревматоидным артритом [22–25, 33, 34]. G. Cunnae и соавт. (2000) показали, что уровень SAA у взрослых пациентов с ревматоидным артритом значительно превышает показатели SAA при других типах артрита [25]. M. Connolly и соавт. (2011) подтвердили наличие цитокиноподобных свойств у белка SAA и выявили механизм его влияния на ультраструктурные клеточные перестройки при ревматоидном артрите [34].

Согласно полученным нами результатам, концентрация SAA в крови пациентов с ЮРА, имеющих протеинурию, достоверно выше, чем у больных с ЮРА, не имеющих протеинурию. Установленные данные обращают на себя внимание в связи с тем, что, по данным литературы, в условиях хронического воспалительного процесса концентрация SAA в крови длительное время поддерживается на высоком уровне, при этом инициируется процесс образования фибрилл AA-амилоида в тканях, что может привести к развитию вторичного AA-амилоидоза, наиболее частым и существенным проявлением которого является поражение почек [16, 17, 27, 33, 36]. В ряде исследований показано, что в клинических проявлениях ревматоидного амилоидоза почек наиболее ранней является латентная стадия, характеризующаяся транзиторной протеинурией, часто не достигающей степени нефротического синдрома, которая может быть не выявлена при однократном нефрологическом обследовании пациента с артритом [28, 29]. Это согласуется с данными R. Koivuniemi и соавт. (2008), которые в результате исследования 369 образцов материала аутопсии взрослых пациентов с ревматоидным артритом 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 [35]. Мы полагаем, что у пациентов с ЮРА, имеющих протеинурию и повышенную концентрацию SAA в крови, высокая вероятность наличия ранней стадии вторичного AA-амилоидоза почек.

Существует мнение, что вероятность возникновения AA-амилоидоза увеличивается при давности основного заболевания более 5 лет [9, 27]. В результате нашего исследования мы не выявили более высокого уровня SAA у больных с ЮРА при давности заболевания более 5 лет, что могло бы быть рассмотрено как доказательство увеличения

риска развития AA-амилоидоза при длительном течении ЮРА. Но по полученным нами данным прослежена тенденция к повышению концентрации SAA в крови при давности ЮРА 5 лет и более как у всех обследованных пациентов с ЮРА, так и среди больных с ЮРА, имеющих протеинурию. Наше наблюдение не подтверждает утверждения о том, что при длительности ЮРА более 5 лет повышается вероятность наличия процесса амилоидогенеза.

В ряде экспериментальных исследований показано, что SAA, как белок острой фазы воспаления и маркер активности воспалительного процесса, можно сравнивать с С-реактивным белком (СРБ) [24, 25, 36]. В нашем исследовании мы не установили статистически значимого различия концентраций SAA у пациентов с активным и неактивным ЮРА. Это может быть связано с выраженной чувствительностью реакции SAA 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, скорость оседания эритроцитов, СОЭ, СРБ и др.), и диагностируется 0 степень активности заболевания. Наше предположение согласуется с данными G. Cunnae и соавт. (2000), которые в своём исследовании установили, что уровень SAA у взрослых пациентов с ревматоидным артритом имеет наиболее сильную корреляцию с клиническими показателями активности заболевания в сравнении с СРБ и СОЭ [25].

Данные литературы и собственное исследование демонстрируют значительные изменения концентрации SAA в крови пациентов с ЮРА и наличие связи этих показателей с клиническими проявлениями поражения почек у обследованных пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с ЮРА в 93,3% установлено повышение концентрации SAA в сыворотке крови. Выявлена статистически достоверная связь уровня SAA в сыворотке крови и протеинурии у пациентов с ЮРА: концентрация SAA в крови больных с ЮРА, имеющих протеинурию, достоверно выше, чем 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 AA-амилоидоза почек или мембранозной нефропатии, ассоциированной с терапией нестероидными противовоспалительными препаратами.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алексеева ЕИ, Шахбазян ИВ. Ювенильный ревматоидный артрит. В: Самсыгина ГА, Щербакова МЮ, ред. *Кардиология и ревматология детского возраста*. ИД Медпрактика-М, М., 2004; 744
2. Баранов АА, Баженова ЛК, ред. *Детская ревматология*. Медицина, М., 2002; 336
3. Алексеева ЕИ, Литвицкий ПФ. *Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения*. ВЕДИ, М., 2007; 308
4. Насонов ЕЛ, ред. *Ревматология: Клинические рекомендации*. ГЭОТАР-Медиа, М., 2011; 752
5. Новик ГА, Абакумова ЛН, Летенкова НМ и др. Ювенильные артриты – опыт диагностики и лечения. *Лечащий врач* 2008; (4): 23-27
6. Воронцов ИМ, Дубко МФ, Летенкова НМ и др. Ювенильные артриты. Опыт диагностики, клинического группирования и терапии. *Вестн Педиатрической академии* 2004; 13-19
7. Youn-Soo Hahn, Joong-Gon Kim. Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. *Korean J Pediatr* 2010; 53(11): 921-930
8. Папаян АВ, Савенкова НД, ред. *Клиническая нефрология детского возраста*. Левша. Санкт-Петербург, СПб., 2008; 600
9. Саркисова ИА. Ревматоидный артрит как ведущая причина развития вторичного АА-амилоидоза (Обзор литературы). *Нефрология и диализ* 2006; 8(1): 15-26
10. Kwang NK. Treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Korean J Pediatr* 2010; 53(11): 936-941
11. 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
12. Савенкова НД, Папаян АВ. *Нефротический синдром в практике педиатра*. Эскулап, СПб., 1999; 256
13. Кочубей ЛН, Виноградова ОМ, Серов ВВ, Васильева НА. Прогноз и выживаемость больных вторичным амилоидозом (анализ 146 случаев). *Тер арх* 1993; 6: 48-54
14. 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
15. 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
16. De Beer FC, Mallya RK, Fagan EA et al. Serum amyloid A protein concentration in inflammatory diseases and its relationship to the incidence of reactive systemic amyloidosis. *Lancet* 1982; 2: 231-234
17. Husebekk A, Skogen B, Husby G, Marhaug G. Transformation of amyloid precursor SAA to protein AA and incorporation in amyloid fibrils in vivo. *Scand J Immunol* 1985; 21: 283-287
18. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidosis. *N Engl J Med* 1997; 25: 898-909
19. Шишкин АН. Амилоидные болезни. *Медицина XXI века* 2008; 9(10): 44-51
20. Малкоч АВ, Хасабов НН. Амилоидоз. В: Таболин ВА, Бельмер СВ, Османов ИМ, ред. *Нефрология детского возраста*. ИД МЕДПРАКТИКА-М, М., 2005; 519-538
21. Hijmans W, Sipe JD. Levels of the serum amyloid A protein (SAA) in normal persons of different age groups. *Clin Exp Immunol* 1979; 35: 96-100
22. Wilkins J, Gallimore JR, Tennent GA et al. Rapid Automated Enzyme Immunoassay of Serum Amyloid A. *Clin Chem* 1994; 40(7): 1284-1290
23. 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
24. Li TW, Zheng BR, Huang ZX et al. Screening disease-associated proteins from sera of patients with rheumatoid arthritis: a comparative proteomic study. *Chin Med J* 2010; 123(5): 537-543
25. Cunnane G, Grehan S, Geoghegan S et al. Serum amyloid A in the assessment of early inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 58-63
26. Migita K, Eguchi K, Tsukada T et al. Increased circulating serum amyloid A protein derivatives in rheumatoid arthritis patients with secondary amyloidosis. *Lab Invest* 1996; 75: 371-375
27. Rocken C, Shakespeare A. Pathology, diagnosis and pathogenesis of AA amyloidosis. *Virchows Arch* 2002; 440: 111-122
28. 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
29. Okuda Y, Takasugi K, Oyama T et al. Amyloidosis in rheumatoid arthritis: clinical study of 124 histologically proven cases. *Ryumachi* 1994; 34: 939-946
30. Тареев ЕМ, Борисов ИА. Поражение почек при ревматоидном артрите. В: Тареев ЕМ, ред. *Клиническая нефрология. Том 2*. Медицина, М., 1983; 189-200
31. Blank N, Lorenz HM. Diagnostics and therapy of AA amyloidosis. *Pathologe* 2009; 30(3): 219-225
32. 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
33. Nakamura T. Clinical strategies for amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2008; 18(2): 109-118
34. 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
35. Koivuniemi R, Paimela L, Suomalainen R et al. Amyloidosis is frequently undetected in patients with rheumatoid arthritis. *Amyloid* 2008; 15(4): 262-268
36. 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

Поступила в редакцию 01.06.2012 г.

Принята в печать 28.06.2012 г.

© В.Н.Лучанинова, А.Ни, Т.В.Погодаева, В.К.Ковальчук, О.В.Семешина, О.Г.Быкова, 2012
УДК 616.6-053.32-02(571.63)

*В.Н. Лучанинова¹, А. Ни¹, Т.В. Погодаева¹, В.К. Ковальчук¹,
О.В. Семешина¹, О.Г. Быкова¹*

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРИЧИНЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ

*V.N. Luchaninova, A. Nee, T.V. Pogodaeva, V.K. Kovalchuk,
O.V. Semeshina, O.G. Bykova*

EPIDEMIOLOGY AND CAUSES OF DISEASES OF URINARY SYSTEM IN CHILDREN IN PRIMORYE

¹Кафедра факультетской педиатрии Владивостокского государственного медицинского университета, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – изучение распространённости, динамики и региональных причин заболеваний мочевыводящей системы у детей в Приморском крае. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Использовались эпидемиологические, гигиенические, клинические и статистические методы. При оценке многолетней динамики показателей заболеваемости рассчитывали темп среднегодового прироста. Картографирование проводилось на основании ранжированных показателей эпидемиологического риска возникновения заболеваний. Подбор детского населения для медицинского обследования проводился с помощью выборочного метода с элементами рандомизации и применением компьютерной программы генератора случайных чисел. Обследовались коренные жители территорий. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Приведены результаты анализа заболеваемости мочевой системы детского населения Приморского края за 1998–2010 гг. Выявлено, что частота заболеваний почек у детей характеризовалась выраженной тенденцией к росту. Рассчитан неблагоприятный прогноз: в течение последующих пяти лет ожидается рост частоты инфекций мочевыводящей системы в 3 раза среди детей, в 2 раза – у подростков; хронической почечной недостаточности – в 2,5 раза. Указываются причины развития заболеваний почек: высокая частота врождённых пороков развития мочевой системы, неблагоприятная антропогенная ситуация и погодно-климатические условия на некоторых территориях, недостаточное и/или неполноценное питание, мягкая маломинерализованная вода в системах водоснабжения с дефицитом многих биогенных элементов. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Знание объективных данных о заболеваемости позволили принять обоснованные управленческие решения в отношении реализации научной программы по формированию групп риска и раннего выявления патологии мочевыводящей системы в Приморском крае с использованием прогностических оценочных таблиц для неонатального скрининга.

Ключевые слова: дети, заболеваемость детей болезнями мочевой системы, структура нефрологической патологии, экзогенные факторы риска, региональные особенности, неонатальный скрининг.

ABSTRACT

AIM OF RESEARCH – to examine the prevalence, dynamics, and regional causes of urinary tract diseases in children in the Primorye. **MATERIAL AND METHODS.** We used epidemiological, hygienic, clinical and statistical methods. In estimating of long-term morbidity rate dynamics average annual growth rate was calculated. Mapping was performed on the basis of ranked epidemiological factors of risk of disease. Selection of the children for the medical examination was carried out using the sampling method with elements of randomization and the use of computer software random number generator. Indigenous inhabitants of areas were examined. **RESULTS.** It has presented child population urinary system morbidity analysis results in Primorye 1998-2010 are. Increase of kidney diseases in children. Poor prognosis is counted: in the next five years 3 times increase of frequency of urinary tract infections in children, 2 times for adolescents, increase of chronic kidney disease – 2.5 times. The reasons for the development of kidney diseases: high frequency of urinary system congenital malformations, antropotecnogenic situation and climatic conditions in some areas, inadequate and/or poor nutrition, mild low-mineralized water in water supply systems with deficiency of many nutrients. **CONCLUSION.** Knowing of morbidity objective data provided to make reasonable management decisions regarding the implementation of the scientific program for the risk group formation and early detection of urinary system diseases in Primorsky Krai with prognostic evaluation tables for neonatal screening.

Key words: children, urinary morbidity, structure of nephrological pathology, exogenous risk factors, regional characteristics, neonatal screening.

Лучанинова В.Н. 690002, г. Владивосток, Океанский пр., д. 90 – 196. ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития России», кафедра факультетской педиатрии. Тел./факс: 8-423 2452426. Моб.тел. +7-914 7981183. E-mail: lvaln@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Здоровье детей развивается под воздействием комплекса социальных, биологических, экологических и медико-организационных факторов. Причем, в различных регионах вклад указанных факторов в формирование патологии может иметь свои особенности [1–3]. В связи с этим правомочно предположить, что региональный фактор может быть не только весомым, но и определяющим в спектре разноплановых причин изучаемой патологии.

Заболевания мочевой системы среди патологии детского возраста занимают одно из ведущих мест, и на различных территориях России их распространенность колеблется от 20 до 40 на 1000 детского населения [2, 4, 5]. Без чётких представлений об эпидемиологии нефропатий нельзя построить систему профилактики, ранней диагностики, лечения и реабилитации детей с патологией почек и органов мочевого выделения. Учитывая склонность к хроническому течению заболеваний органов мочевой системы, неблагоприятный прогноз большинства из них, исследование эпидемиологии является необходимым в Приморском крае, имеющем медико-демографические, экологические и климато-географические особенности.

Целью нашего исследования являлось изучение распространённости, динамики и региональных причин заболеваний мочевой системы у детей в Приморском крае.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ многолетней динамики впервые выявленной заболеваемости (инцидентности) и общей заболеваемости (превалентности) за период с 1998 по 2010 год по административно-территориальным образованиям Приморского края (33 территории). Для анализа заболеваемости детей болезнями мочевой системы изучены «Отчёты о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения (форма 12/у Приморского краевого медицинского информационно-аналитического

центра)». При оценке многолетней динамики показателей заболеваемости рассчитывали темп среднегодового прироста (ТСГП). При значении ТСГП, равного $\pm 1,0\%$, динамику считали стабильной, при значении темпа от $\pm 1,1$ до $\pm 5,0\%$ – умеренной, при значении темпа более $\pm 5,0\%$ – выраженной [6]. Изучено территориальное распределение заболеваний, на основании чего проведено картографирование ранжированных показателей эпидемиологического риска возникновения заболеваний у детей [7]. Выделены территории, имеющие следующие категории риска: «очень высокий», «высокий», «повышенный», «умеренный», «низкий». Для выявления значимости воздействия экзогенных факторов нами вместе со специалистами по эпидемиологии и гигиене проведено исследование, состоящее из гигиенической, эпидемиологической и клинической составляющих. Подбор детского населения для медицинского обследования проводился с помощью выборочного метода с элементами рандомизации. При этом проводилась 2-этапная простая рандомизация с применением компьютерной программы генератора случайных чисел. Сначала таким способом отобрано 3000 человек, потом 513, родившихся и постоянно проживающих в районе исследований (коренные жители). Исследовательская программа включала в себя оценку индивидуальных экзогенных и эндогенных факторов риска (всего 78). Необходимое число детей в районах наблюдения определялось по общепринятому в медицинской статистике способу [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ретроспективный анализ показателей заболеваемости детского населения Приморского края за период с 1998 по 2010 г. показал, что общая заболеваемость детей (0–14 лет) и подростков (15–17 лет) характеризовалась умеренной тенденцией к повышению с темпами среднегодового прироста 2,1 и 5,0% соответственно. В то же время, болезни мочевой системы у детей характеризовались выраженной тенденцией к росту (темпы среднегодового прироста равнялись 6,8%), у подростков уме-

Таблица 1

Показатели темпа среднегодового прироста заболеваний мочевой системы (в %)

Заболевания Годы	Инфекции мочевой системы		Нефриты		Мочекаменная болезнь	
	Первичная заболеваемость	Общая заболеваемость	Первичная заболеваемость	Общая заболеваемость	Первичная заболеваемость	Общая заболеваемость
1991–1998	-	2,3	-	12,5	-	10,2
1999–2003	27,6	1,6	11,6	1,4	20,2	6,2
2004–2010	12,67	7,3	13,2	1,8	13,2	3,6

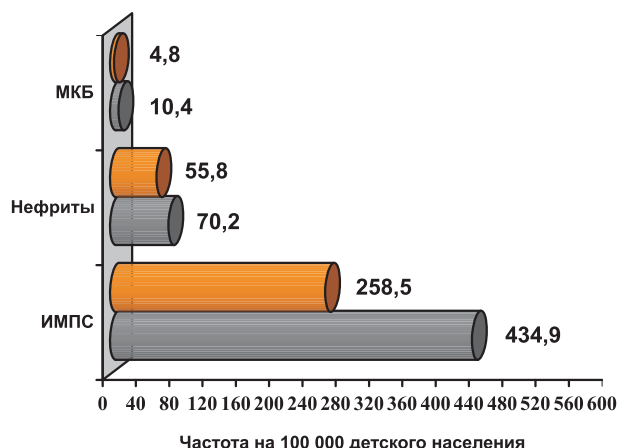


Рис. 1. Показатели первичной заболеваемости детей болезнями мочевой системы в Приморском крае.

ренным – 4,8%. Показатели темпа среднегодового прироста заболеваний мочевой системы представлены в табл. 1.

В структуре общей заболеваемости детей и подростков Приморского края за тот же период наибольший удельный вес, традиционно, приходился на патологию органов дыхания. У детей значительный удельный вес на протяжении всего анализируемого периода принадлежал инфекционной и паразитарной патологии, а у подростков – болезням мочеполовой системы.

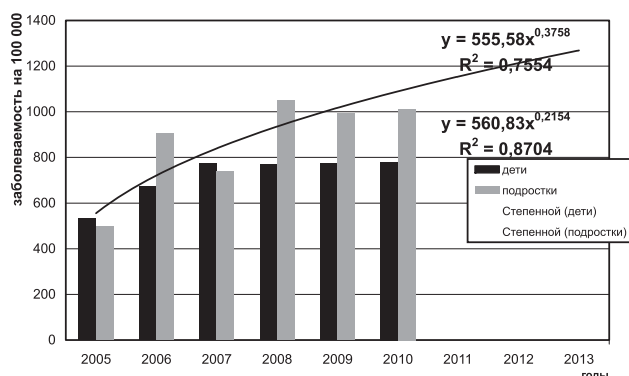


Рис. 2. Тенденция заболеваемости детей и подростков инфекцией мочевой системы.

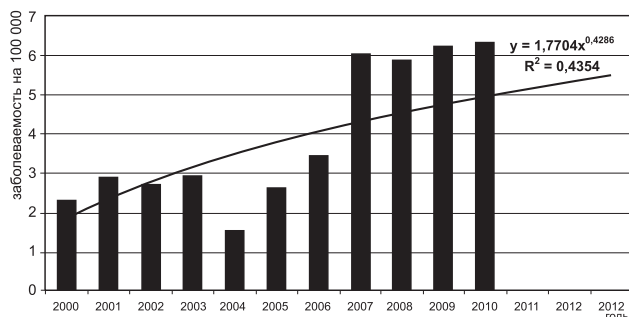


Рис. 3. Тенденция заболеваемости детей и подростков хронической почечной недостаточностью.

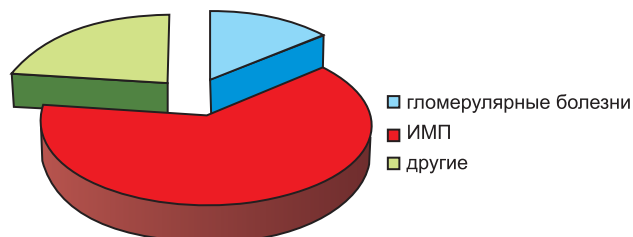


Рис. 4. Структура первичной заболеваемости детей болезнями мочевой системы в Приморском крае.

Выявлены негативные тенденции в показателях первичной и общей заболеваемости детей болезнями мочевой системы. Так, распространённость болезней органов мочевой системы на 100 000 детского населения в Приморском крае выше, чем по России, в среднем в 1,5–2 раза (инфекции мочевых путей в Приморском крае – 434,9, в РФ – 258,5; нефриты соответственно – 70,2 и 55,8; мочекаменная болезнь – соответственно 10,4 и 4,8). Показатель заболеваемости детей хронической почечной недостаточностью (ХПН) в Приморском крае – 5,9 на 100 000 детского населения, что также выше, чем на других территориях России (в среднем от 1 до 5) (рис. 1).

При сохраняющихся социальных условиях и прежней организации медицинской помощи данные тенденции не изменятся на ближайшее десятилетие, что подтверждено расчетами степенных трендов. По степенному тренду с высокой точностью прогноза в Приморском крае ожидается в течение последующих пяти лет рост частоты инфекций мочевыводящей системы в 3 раза среди детей, в 2 раза – у подростков; рост частоты ХПН – в 2,5 раза (рис. 2, 3).

На основе анализа ранжированных показателей эпидемиологического риска возникновения заболеваний мочевой системы, по данным первичной заболеваемости, определены территории риска. В отношении инфекций мочевой системы и мочекаменной болезни к таковым относятся территории Приханкайской низменности, северной и восточной части Приморья. В то же время, не выявлено явного географического распределения первичной заболеваемости нефритами (рис. 4–6).

Если говорить о структуре заболеваний, то в Приморском крае у детей во все возрастные периоды преобладают микробно-воспалительные поражения почек, развивающиеся чаще на фоне аномалий органов мочевой системы (ОМС). Они составляют 63% (рис. 7).

Микробно-воспалительная патология ОМС у детей среди общей заболеваемости занимает второе место, уступая в этом отношении лишь острым

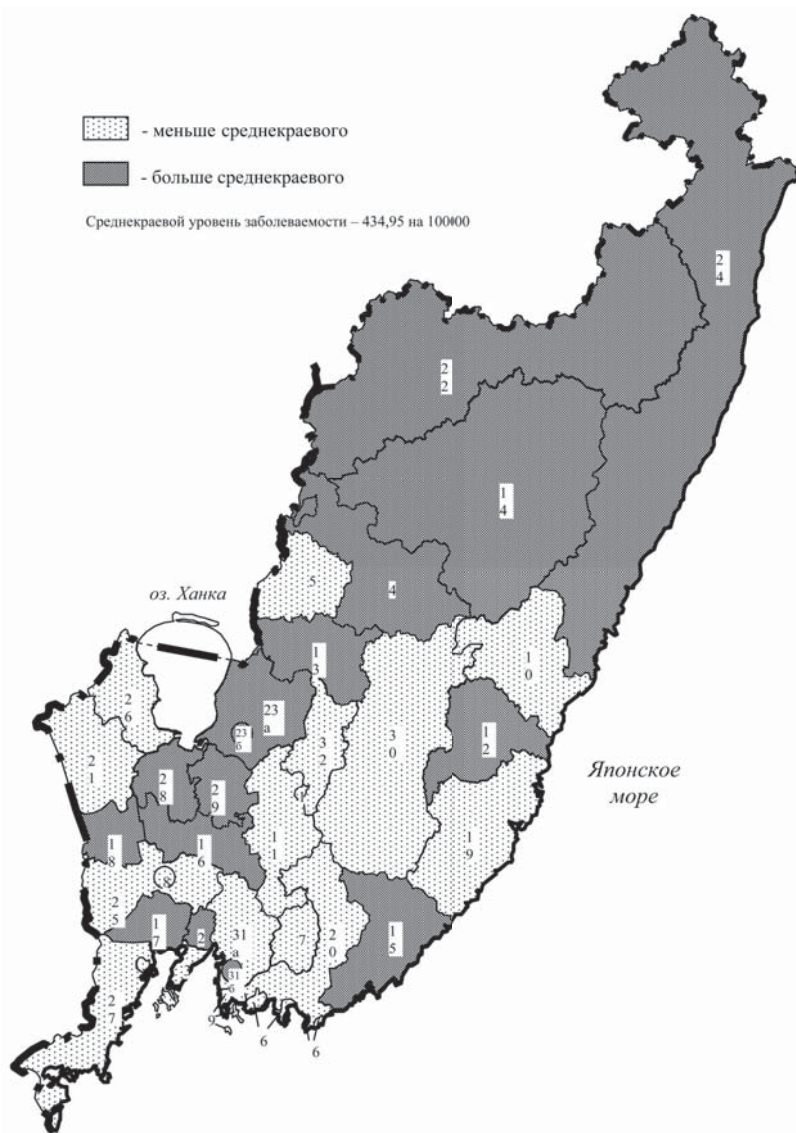


Рис. 5. Первичная заболеваемость детей инфекциями мочеполовой системы в Приморском крае за 1998–2010 годы (откорректированные среднегодовые данные).

инфекциям дыхательных путей. Начало заболевания часто приходится на первый год жизни и, как правило, протекает в виде острого пиелонефрита. Частота инфекций мочевых путей у доношенных новорожденных составляет 1%; у недоношенных детей она значительно возрастает до 25%, что не отличается от данных других исследователей [5]. В последние годы возросло внимание исследователей к проблеме почечной патологии у новорожденных, что связано с увеличением числа нефропатий в этом возрасте. Среди новорожденных, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии, патология почек развивается примерно у трети больных. Одновременно у новорожденных детей стали чаще встречаться латентные формы нефропатий, связанные с почечным дизэмбриогенезом. Однако нередко и у школьни-

ков наблюдаются первые проявления врожденной и наследственной патологии ОМС, что связано с длительным латентным течением патологии и несвоевременной её диагностикой. В старшем школьном возрасте чаще диагностирована хроническая гломерулярная патология, нередко с быстрым прогрессированием в ХПН.

Каковы же региональные причины развития заболеваний почек в Приморском крае. Во-первых, выявлена высокая частота врожденных пороков развития (ВПР). В Приморском крае, как и в других регионах России, ВПР плода и новорожденного в структуре смертности занимают одно из ведущих мест и определяют во многом показатели инвалидности с детства [9]. За последние годы частота ВПР увеличилась, несмотря на развитие современных пренатальных диагностических технологий. Результаты ретроспективного исследования показали устойчивый рост частоты ВПР ОМС в последние годы, она составила 9,87 на 1000 плодов. Этот показатель в 3 раза превышает известные данные в литературе [9]. Темп прироста – 35% – такой высокий показатель прироста предполагает дальнейший рост уровня ВПР ОМС.

В структуре младенческой смертности по Приморскому краю пороки развития почек в 2001–2010 гг. выявлены в 2,66% случаев. А среди почечной патологии у плодов по материалам вскрытий наиболее часто диагностированы: дисплазия почечной ткани (28,6%), уретерогидронефроз (19,6%), поликистоз (16,1%), агенезия почки (16,1%). В последние 10 лет прослеживается снижение числа случаев уретерогидронефроза, примерно одинаковым остается частота поликистоза, отмечается стойкое повышение выявляемости дисплазии и агенезии почек. Из общего количества детей, умерших от почечной патологии, мертворожденные составили 44,6%, живорожденные недоношенные – 33,9%, живорожденные доношенные – 21,5%. Высокий процент мертворожденных плодов говорит о тяжести патологии и несовместимости с жизнью плодов с выраженной почечной патологией. Причем в группу мертворожденных вошли случаи как са-

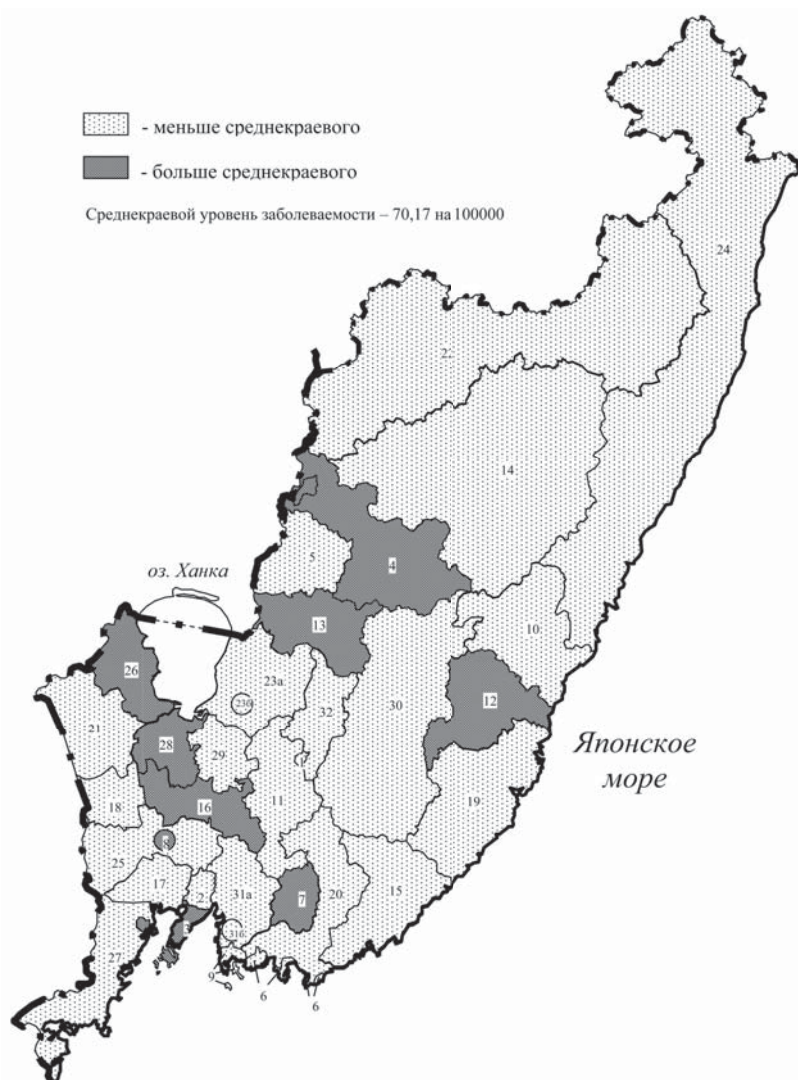


Рис. 6. Первичная заболеваемость детей нефритами в Приморском крае за 1998–2010 годы (откорректированные среднегодовые данные).

мостоятельной гибели плодов внутриутробно, так и вследствие медицинского прерывания беременности по поводу патологии почек у плода. Анализ протоколов аутопсийных исследований выявил, что у плодов от женщин с патологией почек достовер-

но чаще встречались врожденные пороки развития мочеполовой системы, желудочно-кишечного тракта, а также множественные врожденные пороки развития ($p = 0,002$).

Для выявления значимости воздействия экзогенных факторов проведено выборочное углублённое обследование детского населения трёх городов, расположенных на разных территориях Приморского края и имеющих различную степень напряжения антропогенной нагрузки (КАтН) [10]. Это города: Владивосток, Партизанск и Дальнегорск (табл. 2).

Наиболее высокий уровень КАтН отмечался в г. Владивостоке (7,4) за счет антропогенного загрязнения воды и атмосферного воздуха. В г. Дальнегорске (уровень КАтН – 7,1) вода и атмосферный воздух загрязнены меньше, зато он имеет самый высокий уровень загрязнения почвы (4,0 против 1,0 и 2,0 в г. Владивостоке и г. Партизанске). Город Партизанск (уровень КАтН – 6,1) – более благоприятный в экологическом отношении район. Наибольшая встречаемость дисметаболических нарушений и уролитиаза отмечалась у детей г. Дальнегорска и г. Партизанска по сравнению с детьми г. Владивостока, хотя в последнем имеет место

более неблагоприятная антропогенная ситуация. Зато в г. Владивостоке имеет место большая распространённость инфекций мочевых путей и гломерулонефрита.

Кроме того, наши исследования выявили, что экзогенными факторами в отношении патологии ОМС в Приморском крае являются также неблагоприятные погодные-климатические условия, а именно, высокая повторяемость дней в году с дискомфортными погодными условиями (от 49 до 102) и недостаточное и неполноценное питание (дефицит калорийности до 6,6%, белков – до 26,3%; мягкая маломинерализованная вода в системах водоснабжения с дефицитом многих биогенных элементов на фоне большого содержания кремния, железа и марганца [11–13]. Определена и сезонная зависимость выявления патологии ОМС [14].

Из эндогенных факторов (у матери), определяющих высокий риск формирования патологии по-

Таблица 2

Показатели комплексной антропогенной нагрузки в районах наблюдения

Районы наблюдения	Показатели КАтН			
	К воды	К атмосферы	Зс почвы	КАтН
г. Владивосток	2,63	3,77	1	7,4
г. Дальнегорск	0,88	2,21	4	7,1
г. Партизанск	0,97	3,12	2	6,1

Примечание. К воды – показатель суммарного химического загрязнения воды; К атмосферы – показатель загрязнения атмосферы; Зс почвы – суммарный показатель загрязнения химическими элементами почвы; КАтН – показатель комплексной антропогенной нагрузки на окружающую среду.

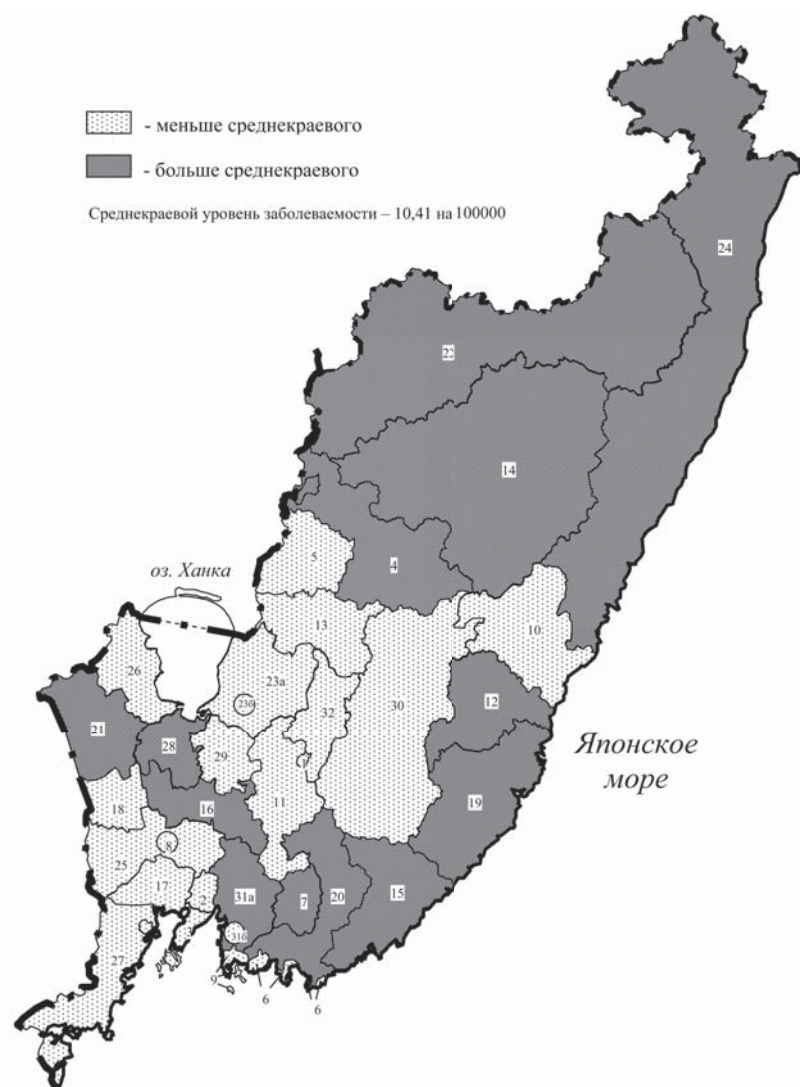


Рис. 7. Первичная заболеваемость детей МКБ в Приморском крае за 1998–2010 годы (откорректированные среднегодовые данные).

чек у детей, выявлены: синдром соединительнотканной дисплазии, болезни почек, экстрагенитальные заболевания. На основании параметров сравнительной клинической оценки групп наблюдения, выявлены дополнительные факторы: наличие или отсутствие у женщины вредных привычек, наступила беременность естественным путем или в результате ЭКО. Все полученные данные использованы в составлении алгоритма комплексной оценки выявления группы риска по развитию патологии ОМС и прогностических оценочных таблиц для неонатального скрининга.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день одной из актуальных проблем детской нефрологии остаётся эпидемиология заболеваний ОМС. В первую очередь говорят о распространённости заболеваний мочевой системы у детей и факторах риска их развития [15]. Оценка

значимости факторов риска той или иной патологии является важной задачей педиатрии. Факторы риска – это причины и условия, увеличивающие вероятность развития заболевания, неблагоприятного его течения и исхода. В нашем исследовании таковыми явились некоторые эндогенные факторы (большой частью – это состояние здоровья матери). Выявленные особенности предполагают повышение роли генетических и морфологических методов диагностики различных форм патологии почек у детей. Медико-экологический и гигиенический анализ факторов окружающей среды и их связь с заболеваемостью выявили региональные особенности и причины развития заболеваний мочевой системы у детей на территории Приморского края. Это позволило разработать систему первичной профилактики заболеваний на популяционном уровне. Она заключается в снижении интенсивности воздействия экзогенных факторов риска болезни на детское население путём организации на водопроводах кондиционирования ионного состава воды; ограничении роста численности населения на территориях «очень высокого» и «высокого» риска возникновения болезни; повышении устойчивости орга-

низма детей с высоким риском развития болезни к неблагоприятному действию экзогенных факторов. Увеличение частоты нефропатий у новорождённых вызвало необходимость разработки новых диагностических приёмов, позволяющих проводить пренатальную диагностику и выделять среди новорождённых группу риска по развитию почечной патологии. На основании полученных данных, составлена программа по формированию групп риска и раннего выявления патологии мочевыводящей системы в Приморском крае с использованием прогностических оценочных таблиц для неонатального скрининга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведённые исследования и полученные данные о заболеваемости детей болезнями мочевой системы в Приморском крае, о причинах и факторах риска развития позволили опреде-

лить стратегию профилактических мероприятий, приоритеты деятельности первичного звена и специализированных учреждений здравоохранения, принять обоснованные управленческие решения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Альбицкий ВЮ, Модестов АА, Антонова ЕВ. Современные подходы к изучению заболеваемости детского населения. *Рос педиатр журн* 2009; (4): 4 -7
2. Игнатова МС. Актуальные вопросы педиатрической нефрологии. *Нефрология* 2011; (1): 11-16
3. Маковецкая ГА, Мазур ЛИ, Куликова НИ и др. Совершенствование нефрологической помощи в регионе на основе мониторинга заболеваемости и эволюции болезней почек у детей. *Рос педиатр журн* 2011; 1: 37-41
4. Баранов АА, Сергеева ТВ. Достижения и перспективы нефрологии детского возраста. *Вопр совр педиатр* 2007; (6): 20-24
5. Папаян АВ, Савенкова НД. *Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей.* Левша- Санкт-Петербург, СПб., 2008; 600
6. Шляхтенко ЛИ. *Основы эпидемиологии и эпидемиологическая диагностика неинфекционных болезней. Учебно-методическое пособие для врачей.* СПб., 1994; 162
7. Потапова АИ, ред. *Оценка эпидемиологического риска здоровью на популяционном уровне при медико-гигиеническом ранжировании территорий. Пособие для врачей.* М., 1999; 48
8. Марченко БИ. *Здоровье на популяционном уровне: статистические методы исследования Руководство для врачей.* Сфинкс, Таганрог, 1997; 425
9. Антонова ИВ. Анализ частоты и структуры пороков развития органов мочевой и половой системы у новорождённых детей г. Омска. *Педиатрия* 2010; 89 (3): 135-137
10. Комплексное определение антропогенной нагрузки на водные объекты, почву, атмосферный воздух в районах селитебного освоения (методические указания, утверждённые Госкомсанэпиднадзора РФ 26.02.1996 г., №01-19/17-17)
11. Ковальчук ВК. *Гигиенические аспекты формирования мочекаменной болезни у детского населения региона (на примере Приморского края).* Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005; 48
12. Лучанинова ВН, Ни АН, Семешина ОВ. Эпидемиология заболеваний мочевыводящей системы у детей в Приморском крае. *Материалы I съезда педиатров Дальнего Востока «Актуальные вопросы охраны материнства и детства на современном этапе» (20-21 мая 2010 г.).* Хабаровск, 2010; 171-172
13. Ни А. *Болезни почек и мочевых путей у детей Приморского края.* Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005; 48
14. Ни АН, Лучанинова ВН, Ковальчук ВК и др. Роль сезонных факторов в развитии болезней мочевой системы у детей. *Рос вест педиатр перинатол* 2011; (1): 44-46
15. Игнатова МС. Актуальные проблемы нефрологии детского возраста в начале XXI века. *Педиатрия* 2006; 6: 6-13

Поступила в редакцию 03.05.2012 г.

Принята в печать 28.06.2012 г.

© В.П.Ситникова, Т.Л.Настаушева, О.В.Минакова, Ю.В.Пашкова, О.А.Симонова, 2012
УДК 616.62-008.13-032-053.32]:612.6

*В.П. Ситникова¹, Т.Л. Настаушева¹, О.В. Минакова², Ю.В. Пашкова¹,
О.А. Симонова¹*

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ С ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВЫМ РЕФЛЮКСОМ

*V.P. Sitnikova, T.L. Nastausheva, O.V. Minakova, Y.V. Pashkova,
O.A. Simonova*

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF GROWTH INDICATORS FOR CHILDREN WITH VESICoureTERAL REFLUX

¹Кафедра госпитальной и поликлинической педиатрии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко, ²кафедра инновационных систем информатизации и безопасности Воронежского института высоких технологий, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – оценить физическое развитие детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР) с использованием международных стандартов и региональных справочников. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено сравнение z-оценок длины, массы и индекса массы тела детей в двух группах – с ПМР I–III степени и ПМР IV степени и выше и рефлюксной нефропатией. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У детей с ПМР установлено отставание роста, которое зависит от тяжести заболевания и прогрессирует с возрастом при наличии высокой степени рефлюкса и рефлюксной нефропатии. При наличии ПМР высокой степени выраженности преобладало число детей с низкой массой тела с большим разбросом значений. При ПМР у детей индекс массы тела чаще имел низкие значения по сравнению с показателями здоровой популяции. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Предложенные z-оценки физического развития повышают эффективность анализа, ввиду высокой чувствительности параметрических методов к возможным неоднородностям в выборках.

Ключевые слова: пузырно-мочеточниковый рефлюкс, дети, длина, масса и индекс массы тела, z-оценки.

ABSTRACT

AIM OF RESEARCH – to estimate physical fitness of children with vesicoureteral reflux (VUR) with usage of international standards and local guides. **PATIENTS AND METHODS.** Performed comparison of z-values of length, weight and body-weight index of children in two groups – with VUR 1-3 stage and VUR 4 stage and over and reflux nephropathy. **RESULTS.** It was established growth impairment which depends on disease severity and progresses with age with high grade of reflux and reflux nephropathy in children with VUR. At high grade intensity of VUR prevailed quantity of children with low body-weight index with wide scatter of values. In children with VUR body-weight index was usually lower than in healthy children. **CONCLUSION.** Suggested z-values of physical fitness increase analysis effectiveness because of parametric methods high sensitivity to potential inhomogeneity in sampling.

Key words: vesicoureteral reflux, children, length, weight and body-weight index, z-values.

ВВЕДЕНИЕ

Оценка уровня достигнутого физического развития ребенка занимает важное место в диагностике, лечении и прогнозировании исходов различных заболеваний и является непрямым измерением качества жизни индивидуума, в связи с чем широко используется не только в педиатрии, но и в различных социально-экономических областях [1].

Оценка физического развития основывается на некоторых средствах сравнения с так называемыми эталонными или нормативными показателя-

ми ребенка того же возраста и пола [2]. Показатели физического развития здорового ребенка колеблются в определенных пределах, называемых нормативными значениями, которые разделяют на справочные и стандартные показатели. Теоретически существует тонкое, но важное различие между понятием справочные показатели и стандартные показатели. Справочные показатели развития описывают вариацию некоторых измерений внутри выборки из популяции в зависимости от возраста и пола. Стандартные показатели описывают вариации, которые являются нормальными, оптимальными и здоровыми, тем самым охватывая понятие нормы или желаемой цели [3]. Таким

Ситникова В.П. 394024, г.Воронеж, ул.Бурденко, д. 1. Кафедра госпитальной и поликлинической педиатрии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко. Тел. (473) 237-27-46

образом, стандартные показатели, представляют эталон здоровья и благополучия и позволяют получить оценки здоровья индивидуумов или популяции, тогда как справочные отражают характерные черты выбранной популяции, которая может иметь как некоторую патологию, так и определенный социально-экономический статус.

На практике различия между стандартными и справочными показателями часто четко не выражаются. Отклонение показателей физического развития отдельного ребенка от справочных или стандартных является одним из индикаторов риска осложненного течения заболевания. В педиатрической практике для оценки эффекта врачебных вмешательств, факторов риска развития осложнений и течения заболеваний оценка достигнутого уровня физического развития занимает важное место [4, 5]. В литературе довольно часто обсуждался вопрос о состоянии массы тела и роста больных на диализной терапии. Задержка роста при хронической почечной недостаточности (ХПН), не являясь причиной летального исхода, служит маркером возможного неблагоприятного прогноза. В связи с вышеизложенным нам показалось интересным и практически важным исследование параметров физического развития детей с нефропатиями с использованием международных стандартов и региональных справочников.

Цель нашей работы – провести оценку физического развития детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для проведения исследования были использованы данные перекрестного обследования 386 детей с ПМР в возрасте от 2 до 14 лет, пролеченных в Воронежской областной детской клинической больнице №1. Все измерения были проведены в условиях стационара и выполнены в соответствии со стандартной методикой специально подготовленным персоналом (средний медицинский персонал и врачи-педиатры) [1]. Были исключены дети, имеющие выраженную эндокринную и другую патологию, а также родившие недоношенными. Каждое измерение включало 4 параметра: значение массы и длины тела, пол и хронологический возраст ребенка на момент проведения измерений.

Ввиду половозрастной неоднородности групп для проведения исследования были использованы z-оценки показателя физического развития (у) и ему соответствующего независимого значения возраста:

$$z = \begin{cases} \left(\frac{y}{M(x)} \right)^{L(x)} - 1, & L(x) \neq 0, \\ \frac{L(x) \times S(x)}{\log(y/M(x))}, & L(x) = 0, \end{cases}$$

где $L(x)$ – справочное или стандартное значение степени трансформации для данного пола и возраста,

$M(x)$ – справочное или стандартное среднее значение показателя для данного пола и возраста,

$S(x)$ – справочное или стандартное значение коэффициента вариации для данного пола и возраста.

Для проведения исследования параметры L , M , S для каждого наблюдения были взяты из таблиц значений показателей физического развития, представленных в рекомендациях ВОЗ, для ребенка того же пола и месяца жизни. Для детей от 0 до 60 мес использованы стандартные показатели, для оценки детей от 5 до 19 лет применены международные справочные показатели, представленные ВОЗ с использованием данных NCHS [6].

В наших работах [7, 8] региональные справочные показатели длины, массы и индекса массы тела представлены в виде функций $L(x)$, $M(x)$, $S(x)$ хронологического возраста (x), составляющих квантильно-регрессионную модель оценки физического развития.

Использованная в исследовании z-оценка представляет собой более широкую, независимую от формы распределения, альтернативу коэффициенту стандартного отклонения (сигма). Получаемые z-оценки имеют нормальное распределение и поэтому могут быть обработаны различными статистическими методами.

Расчеты статистических характеристик выборки, проверка статистических гипотез, дисперсионный и регрессионный анализ были проведены с использованием прикладного программного обеспечения «Statistica» 5.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Особенности физического развития были исследованы у 386 детей с ПМР, среди них 349 девочек (90,4%) и 37 мальчиков (9,6%). Средний возраст составил $7,9 \pm 3,2$ года.

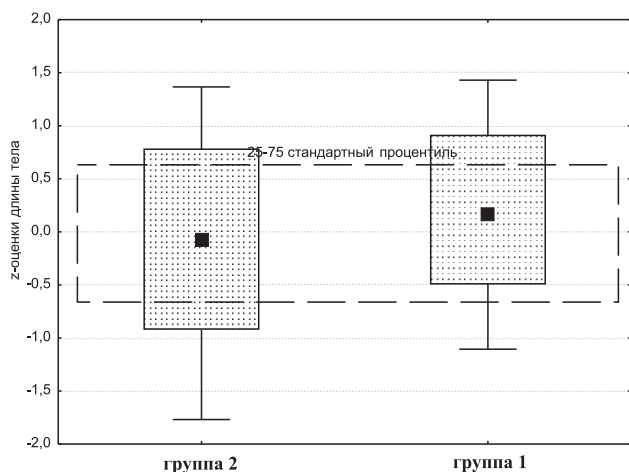
Особенности длины, массы и индекс массы тела (ИМТ) были исследованы в зависимости от тяжести ПМР. Были выделены две группы больных: 1-я группа с ПМР I–III степени без склерозирования почки, 2-я – с рефлюксом IV степени и выше, а также больные с диагнозом – рефлюксная нефропатия. В 1-й группе наблюдалось 273 ребенка,

Таблица 1

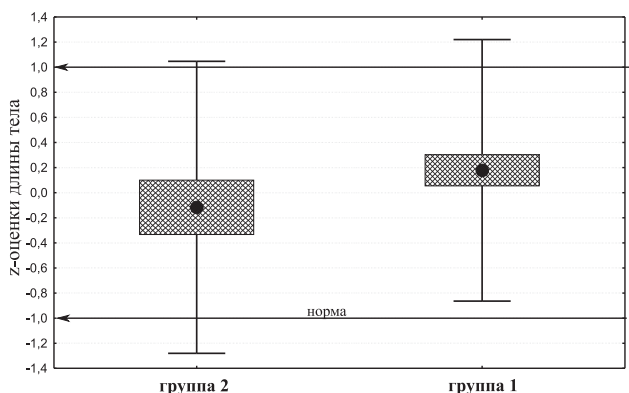
**Средние значения ($M \pm \sigma$) z-оценок
в исследуемых группах**

Показатель	Группа 1	Группа 2
Длина тела	$0,18 \pm 1,04$	$-0,11 \pm 1,16$
Масса тела	$-0,08 \pm 1,10^*$	$-0,34 \pm 1,19$
Индекс массы тела	$-0,27 \pm 1,18$	$-0,40 \pm 1,23$

Примечание. * $p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента.



а – значения 10, 25, 50, 75, 90-го перцентилей.



б – среднее значение и 95% доверительный интервал, СКО.

Рис. 1. Статистические характеристики z-оценок длины тела в исследуемых группах различной тяжести ПМР.

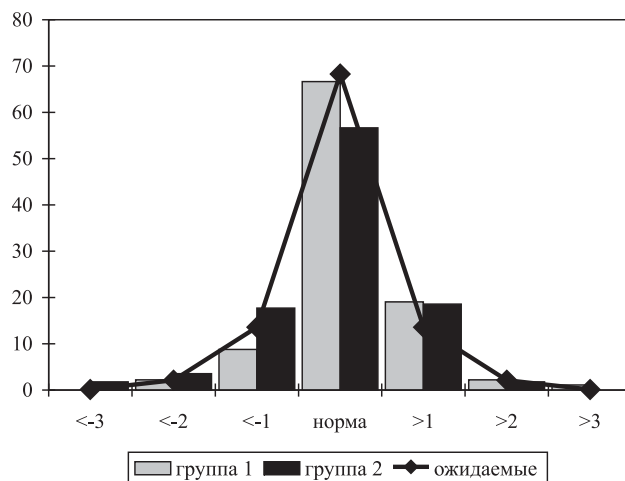
из них девочек 252 (92,3%) и мальчиков 21 (7,3%), средний возраст $7,8 \pm 3,1$ года. Во 2-й группе было 113 больных, из них девочек 97 (85,8%) и мальчиков 16 (14,2%), средний возраст $8,2 \pm 3,5$ лет.

Средние значения z-оценок длины, массы и ИМТ в исследуемых группах представлены в табл. 1.

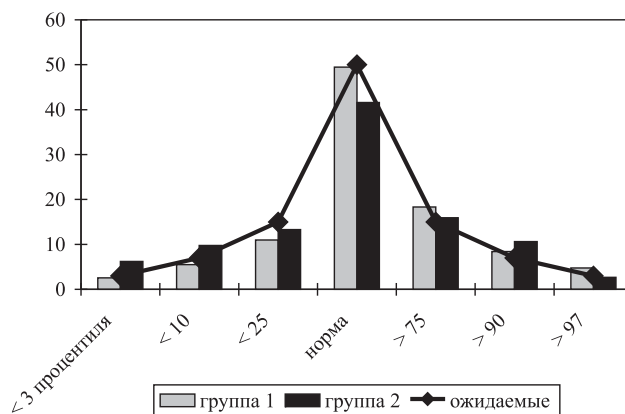
Значения z-оценок длины тела в группе 1 изменялись от $-2,91$ до $3,41$, что соответствует изменению стандартных z-оценок, лежащих в пределах от -3 до 3 . Разница между медианой и выборочным средним составляла $0,01$, коэффициент асимметрии равен нулю, что свидетельствует о симметричности распределения z-оценок длины тела в группе 1 относительно среднего. Значение верхней кванти-

ли и 90-го перцентилей были равны $0,9$ и $1,43$, что незначительно выше установленных для стандартного нормального распределения значений $0,67$ и $1,28$ соответственно (рис. 1, а). Также зафиксированы более высокие значения нижней квантили и 10-го перцентилей по сравнению с нормативом, равные $0,48$ и $-1,10$ соответственно (рис. 1, б). Это свидетельствует о большей абсолютной величине значений низкого роста по сравнению с высокими в этой группе.

Значения z-оценок длины тела в группе 2 изменялись в пределах от $-3,45$ до $+2,33$, среднее значение составило $-0,11 \pm 1,16$. Это указывает на преобладание детей низкого роста в группе 2. Проведенный дисперсионный анализ выявил статистически значимые различия z-оценок длины тела в исследуемых группах ($F=5,98$, $p=0,014$), что позволяет сделать вывод о задержке роста детей с ПМР высокой степени и рефлюксной нефропатией.



а – процентное распределение z-оценок длины тела у больных с ПМР по шкале сигмальных отклонений.



б – процентное распределение z-оценок длины тела у больных с ПМР по границам 3, 10, 25, 75, 90, 97-го перцентилей международного стандарта.

Рис. 2. Частота встречаемости z-оценок длины тела в исследуемых группах различной тяжести ПМР.

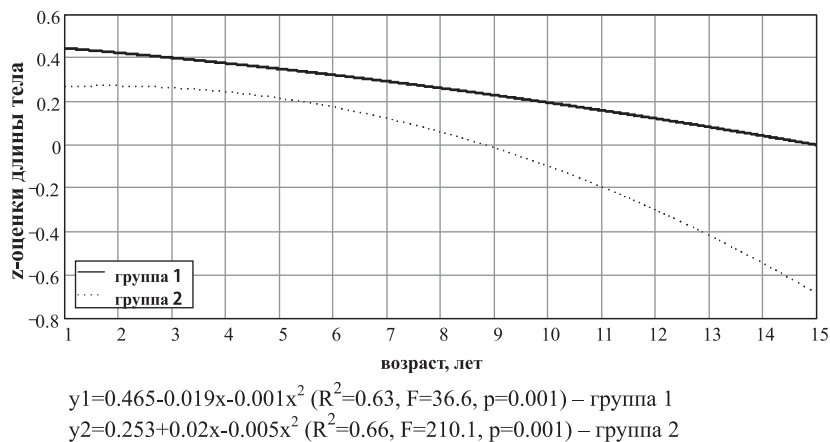
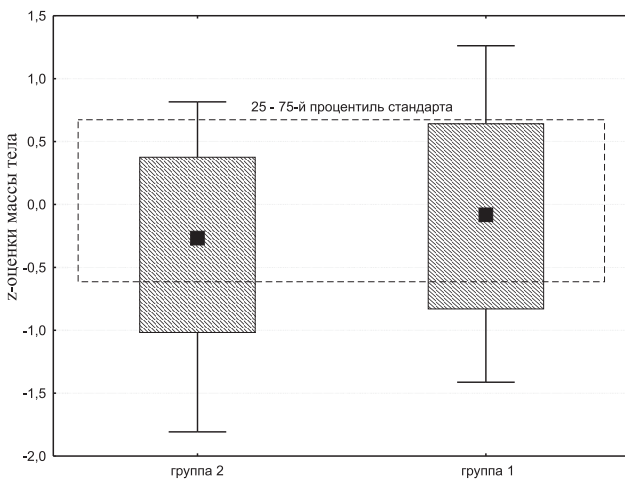
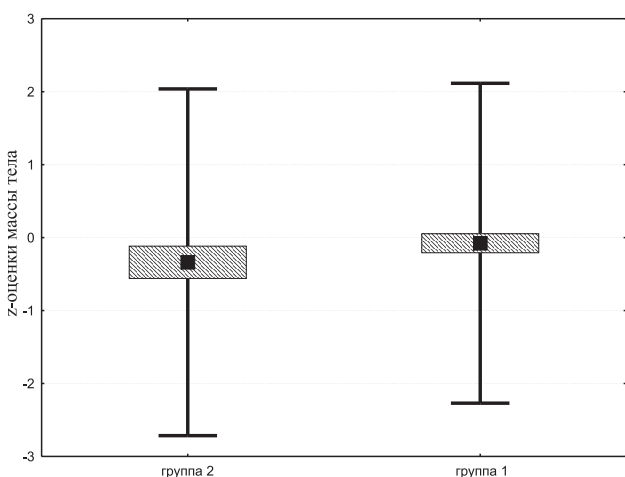


Рис. 3. Регрессионная кривая z-оценок длины тела в исследуемых группах.

Следует отметить, что при использовании для расчета z-оценок регионального справочника средние значения в исследуемых группах составили $-0,29 \pm 1,28$ и $-0,59 \pm 1,28$, что также указывает на



а – значения 10, 25, 50, 75, 90-го перцентилей z-оценок массы тела.



б – средние значения и их 95-процентный доверительный интервал, СКО z-оценок массы тела.

Рис. 4. Статистические характеристики z-оценок массы тела в исследуемых группах с ПМР.

снижение роста и в группе 1, где z-оценки лежали ниже половозрастной нормы.

Проведенный анализ частоты встречаемости детей с низким, высоким и нормальным ростом в исследуемых группах также указывает на некоторое отставание в росте детей с ПМР. Всего детей с низким ростом (< -2 стандартного отклонения) было 12 (3,1%), из них в группе 1 – 6 детей (2,2%), а в группе 2 – 6 детей (5,3%), из них двое (1,8%) имели z-оценки длины тела ниже -3 .

Детей с высоким ростом (> 2 стандартного отклонения) было 11 (2,1%), большинство из них – 9 детей – отнесены к группе 1. В пределах половозрастной нормы (от -1 до 1 стандартного отклонения) наблюдалось 246 детей (63,7%), из них в группу 1 входили 182 (66,7%) и в группу 2 64 (56,6%), т.е. на 10% ниже, чем должно быть у здоровых детей (68,3%). Распределение полученных наблюдений в границах среднеквадратичных отклонений представлены на рис. 2, а, в перцентильных коридорах – на рис. 2, б. Детей с ростом ниже 3-го перцентилей в группе 2 было 7 (6,2%), а в группе 1 – 7 (2,6%), различия статистически значимы ($p = 0,04$ по одностороннему z-критерию). Детей с ростом ниже 10-го перцентилей в группе 2 было 18 (15,9%), а в группе 1 – 22 (8,1%), различия статистически значимы ($p = 0,03$ по двустороннему z-критерию). Следовательно, использование z-оценок и перцентильного распределения позволило установить различия в длине тела детей с ПМР, выраженные в отставании роста в зависимости от тяжести заболевания.

При использовании регионального справочника была выявлена корреляционная связь с возрастом ($r = 0,62$) в группе 1 и ($r = 0,57$) в группе 2. В связи с этим была построена модель полиномиальной регрессии для z-оценок длины тела, обеспечивающая наименьшее абсолютное среднеквадратичное отклонение. Ход представленных на рис. 3 возрастных регрессионных кривых z-оценок длины тела в исследуемых группах показал, что снижение роста детей с ПМР зависит от тяжести заболевания. Полученные результаты позволяют считать, что с возрастом задержка роста детей с ПМР высокой степени и рефлюксной нефропатией прогрессирует.

Распределения z-оценок массы тела в группе 1 лежат в пределах от $-3,37$ до $4,11$ (рис. 4). Среднее значение составило $-0,08 \pm 1,10$ и совпадало с медианой $-0,08$. В выборке наблюдалось незначи-

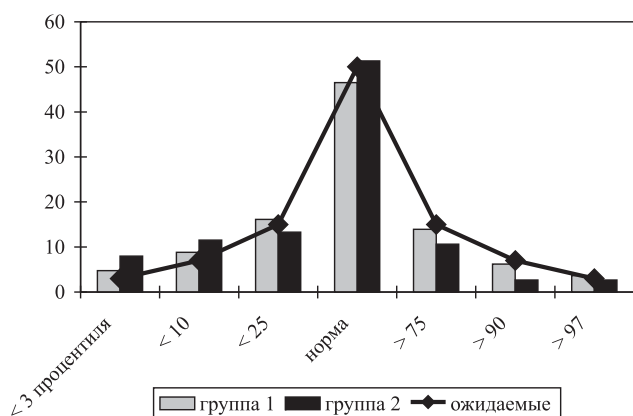


Рис. 5. Процентное распределение z-оценок массы тела у больных с ПМР в границах 3, 10, 25, 75, 90, 97-го процентиля международного стандарта.

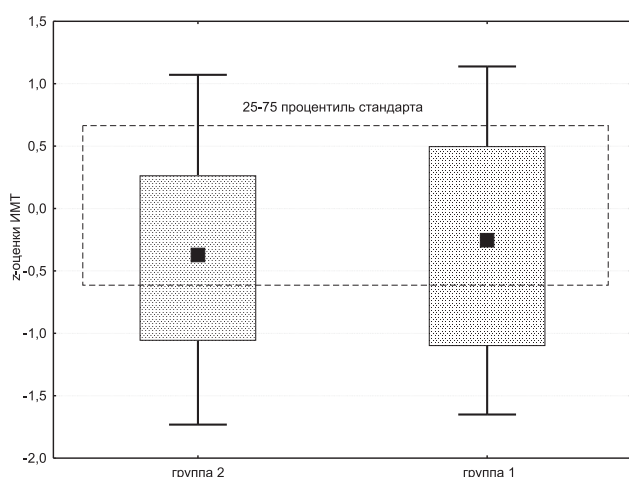


Рис. 6. 10-й и 90-й процентиль, интерквартильный размах и медиана z-оценок ИМТ в исследуемых группах.

тельное превышение абсолютных значений нижних процентиля над симметричными верхними, так верхняя квартиль составляла 0,64, а значение нижней $-0,83$, аналогично 10-й процентиль составил $-1,41$, а 90-й $+1,26$. Следовательно, для группы 1 характерно небольшое снижение значений массы тела по сравнению с установленными в здоровой популяции.

В группе 2 фиксировалась чаще низкая масса тела, разброс z-оценок лежал в пределах от $-6,24$ до $2,78$, среднее значение составило $-0,34 \pm 1,19$. В этой группе наблюдалось значительная асимметрия соответствующих процентиля в сторону увеличения абсолютных значений нижних процентиля. Так верхняя квартиль составляла $0,37$, а нижняя была равна $-1,02$. В группе 2 наблюдалась сильная левосторонняя асимметрия, коэффициент асимметрии составлял $-0,99$, эксцесс $-4,62$. Это свидетельствует о преобладании числа детей с низкой массой тела над числом с высокой, а также о более широком разбросе значений массы тела

ниже половозрастной нормы над вариацией значений выше нормы.

Проведенный дисперсионный анализ выявил статистически значимые различия z-оценок массы тела в исследуемых группах ($F=4,31$, $p=0,038$). Аналогичные результаты получены и с использованием регионального справочника ($F=4,31$, $p=0,038$), когда средние значения z-оценок в группах составили соответственно $-0,29 \pm 1,28$ и $-0,59 \pm 1,28$.

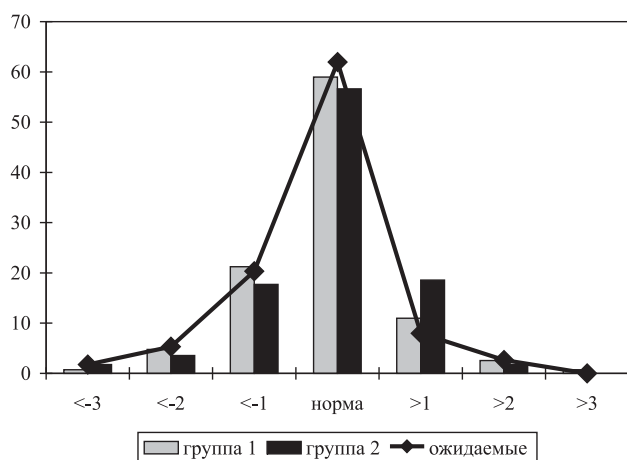
Ниже коэффициента стандартного отклонения -2 лежали значения массы тела 18 детей (4,7%), среди них 10 (3,6%) были отнесены к группе 1 и 8 (7,1%) к группе 2. Значительное преобладание детей группы 2 по сравнению с 1-й наблюдалось в диапазоне от -1 коэффициента стандартного отклонения до -2 коэффициента стандартного отклонения, а именно: 20,4% (23 ребенка) против 13,9% (38 детей) в группе 1 ($p=0,0351$ по одностороннему z-критерию). Распределение по центильным коридорам представлено на рис. 5.

В данном случае оказалось, что более чувствительными для выявления различий в массе тела больных детей оказались z-оценки, полученные на основе международного стандарта, которые позволили относительно простым методом дисперсионного анализа выявлять различия, тогда анализ частоты встречаемости потребовал проведения большого числа сопоставлений.

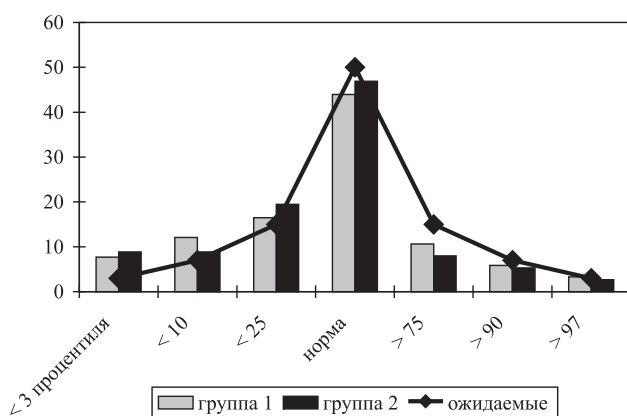
Значения z-оценок ИМТ в исследуемых группах изменялись в группе 1 от $-4,2$ до $+4,2$, а в группе 2 от $-6,5$ до $+2,7$, средние значения составили соответственно $-0,27 \pm 1,18$ и $-0,40 \pm 1,23$. Статистически значимых различий между группами не выявлено [$t(1,384)=-1,04$, $p=0,3$]. Значения нижних процентиля в исследуемых группах почти совпадали, тогда как в группе с ПМР высокой степени и рефлюксной нефропатией значения верхних процентиля были немного ниже, чем в группе с ПРМ I–III степени. В ходе дисперсионного анализа не выявлено статистически значимых различий z-оценок ИМТ между группами как с использованием международных стандартов [$F(1;384)=1,08$; $p=0,299$], так и региональных справочников [$F(1;384)=0,59$; $p=0,442$].

На рис. 6 представлены статистические характеристики z-оценок ИМТ, представленные процентильным распределением. Следует отметить, что для обеих исследуемых групп характерно наличие большего количества низких значений ИМТ по сравнению со здоровой популяцией.

Сравнение частоты встречаемости z-оценок ИМТ по сигмальным отклонениям и по процентилям представлен на рис. 7, а, б.



а – процентильное распределение z-оценок ИМТ по шкале сигмальных отклонений.



б – процентильное распределение z-оценок ИМТ по границам 3, 10, 25, 75, 90, 97-го процентиля международного стандарта.

Рис. 7. Частота встречаемости z-оценок ИМТ в исследуемых группах различной тяжести ПМР.

ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке физического развития детей с различной степенью ПМР использовали международные стандарты, предложенные ВОЗ, и региональный справочник, разработанный авторами статьи. Применение z-оценок вместо первичных измерений позволило провести сравнительный анализ показателей физического развития групп детей, неоднородных по полу и возрасту, и выявить специфические различия без увеличения числа наблюдений, что очень важно при ретроспективном исследовании.

Анализ физического развития был проведен в группах детей с ПМР, не имеющих повышения мочевины и креатинина в сыворотке крови. В литературных источниках наиболее часто существуют указания на снижение роста и массы тела у больных с признаками ХПН [9, 10]. При этом авторы указывают на ежегодные изменения коэффициента стандартного отклонения роста, в среднем в

пределах $0,1 \pm 0,7$ у больных, получавших гемодиализ [10].

При наличии ПМР высокой степени, рефлюксной нефропатии имеет место повреждение почечной паренхимы, наличие признаков склерозирования [11]. В наших исследованиях и работах других авторов были выявлены нарушения физического развития в виде задержки роста, а также дефицита массы тела и некоторое снижение ИМТ [12–14]. Этот факт может быть результатом канальцевых дисфункций, таких как снижение концентрационной способности, потери натрия, наличие ацидоза, что может мешать росту [12, 15]. В своих исследованиях Seidel и соавт. [16] сделали заключение, что задержка роста у детей с ПМР является результатом течения заболевания. Нашими исследованиями была установлена зависимость задержки роста от степени рефлюкса, наличия рефлюксной нефропатии, а также ее прогрессирования с возрастом больных.

В нескольких работах [14, 17, 18] обсуждается вопрос о снижении роста при наличии рефлюксной нефропатии, когда имеется повреждение почек, и указывается, что даже после консервативного и хирургического лечения не наступает восстановление параметров физического развития больных. Однако в литературных источниках нередко число больных с выраженной задержкой роста ограничено, так как из анализа исключены больные со значимыми повреждениями почек.

Дефицит массы тела у детей с ПМР выявляется как среди больных с небольшой степенью рефлюкса, так и при его высоких значениях. Эти изменения могут быть обусловлены как особенностями диеты [11], так и тяжелым поражением почек, поскольку в наших исследованиях установлено повышение частоты встречаемости и значимо больший дефицит массы тела среди больных с ПМР IV–V степени и при рефлюксной нефропатии. При двустороннем рефлюксе со склерозом у итальянских больных выявлен дефицит массы тела по сравнению со здоровыми детьми и группами с более легкой формой болезни [11].

При изучении ИМТ установлено некоторое его снижение при наличии ПМР различной степени выраженности. Однако при изменении ИМТ, наряду с его уменьшением у ряда больных (9,3%) с тяжелым рефлюксом и при рефлюксной нефропатии, обнаружены значения, равные или выше 90-го процентиля, при этом регистрировали признаки гиперфльтрации и был снижен или отсутствовал почечный функциональный резерв. Существующие исследования указывают на некото-

рую зависимость между массой тела новорожденного и количеством нефронов в почках, что возможно имеет отношение к развитию гиперфильтрации в меньшем количестве нефронов. Это может вести к нарушению функционального почечного резерва, развитию гипертонии, следовательно, приводить к развитию дефицита роста, массы тела и ИМТ. При изучении физического развития детей с любой нефропатией, включая ПМР, необходимо учитывать параметры массы тела при рождении, функциональный почечный резерв еще до увеличения концентрации креатинина, мочевины в сыворотке крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Предложенные z-оценки физического развития повышают эффективность анализа ввиду высокой чувствительности параметрических методов к возможным неоднородностям в выборках.

2. У детей с ПМР установлено отставание в росте, которое зависит от тяжести заболевания и прогрессирует с возрастом при наличии высокой степени рефлюкса и рефлюксной нефропатии.

3. При наличии ПМР высокой степени выраженности преобладало число детей с низкой массой тела с большим разбросом значений.

4. При ПМР у детей индекс массы тела чаще имел низкие значения по сравнению с показателями здоровой популяции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Баранов АА, Кучма ВР, Сухарева ЛМ. Оценка состояния здоровья детей. Новые подходы работе в образовательных учреждениях. Руководство для врачей. ГЭОТАР-Медиа, М., 2008; 127-156
2. Доскин ВА. Педиатрия: справочник практического врача. Эксмо-Пресс, М., 2005; 16-83
3. de Onis M. Worldwide practices in child monitoring. *J Pediatr* 2004; 144: 461-465
4. Ямпольская ЮА, Година ЕЗ. Состояние, тенденции и прогноз физического развития детей и подростков России. *РПЖ* 2005; (2): 30-43
5. Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, Caulfield LE et al. Maternal and Child Undernutrition Study Group. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet* 2008; 371: 243-260
6. WHO Multicentre Growth Reference Study Group: WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva, World Health Organization, 2006. Available at: http://www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en/index.html
7. Львович ИЯ, Минакова ОВ, Ситникова ВП. Определение справочных показателей физического развития детей с применением LMS-метода. *Вестн ВГТУ* 2007; (10): 96-101
8. Львович ИЯ, Минакова ОВ, Ситникова ВП. Анализ возрастной динамики индекса массы тела у детей с применением квантильно-регрессионных моделей. *Вестн ВГТУ* 2009; (9): 157-163
9. Tejani F, Stablein D, Alexander S. Growth in North American children one year after renal transplantation: A report of the North American Pediatric Renal Cooperative Study. *Kidney Int* 1990; 37: 614-630
10. Gorman G, Frankenfield D, Fivush B, Neu A. Linear growth in pediatric hemodialysis patients. *Pediatr Nephrol* 2008; 23(1): 123-127
11. Polito C, La Manna A, Capacchione A, Pullano F, Iovene A, Del Gado R. Height and weight in children with vesicoureteric reflux and renal scarring. *Pediatr Nephrol* 1996; 10(5): 564-567
12. Scharer K, Gilli G. Growth retardation in kidney disease. In: Edelmann CM, Bernstein J, Meadow R, Spitzer A, Travis L, eds. *Pediatric kidney disease*, 2nd ed. Little Brown, Boston, 1996; 593-607
13. Potter D, Greifer I. Stature growth of children with renal disease. *Kidney Int* 1978; 14: 334-339
14. Polito C, Marte A, Zamparelli M, Papale MR, Rocco CE, La Manna A. Catch-up growth in children with vesico-ureteric reflux. *Pediatr Nephrol* 1997; 11(2): 164-168
15. Uttley WS, Paxton J, Thistlethwaite D. Urinary concentrating ability and growth failure in urinary tract disorders. *Arch Dis Child* 1972; 47(253): 436-441
16. Seidel C, Schaefer F, Schäfer K. Body growth in urinary tract malformations. *Pediatr Nephrol* 1993; 7(2): 151-155
17. Jodal U, Smellie JM, Lax H, Hoyer PF. Ten-year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final report of the International Reflux Study in Children. *Pediatr Nephrol* 2006; 21(6): 785-792
18. Matto TK. Medical management of vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(8): 1113-1120

Поступила в редакцию 01.06.2012 г.

Принята в печать 28.06.2012 г.

© А.А.Вялкова, И.В.Зорин, О.А.Седашкина, Ю.Н.Копылов, М.А.Белова, Л.А.Гайкова, В.Н.Кузнецова, А.В.Зорин, М.С.Репман, Л.С. Зыкова, 2012
УДК 616.155.194.18+616.155.291+616.629

*А.А. Вялкова¹, И.В. Зорин¹, О.А. Седашкина¹, Ю.Н. Копылов², М.А. Белова²,
Л.А. Гайкова³, В.Н. Кузнецова¹, А.В. Зорин¹, М.С. Репман¹, Л.С. Зыкова¹*

БИОМАРКЕРЫ РЕНАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ РАЗВИТИЯ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

*A.A. Vyalkova, I.V. Zorin, O.A. Sedashkina, Y.N. Kopylov, M.A. Belova,
L.A. Gaikova, V.N. Kuznetsova, A.V. Zorin, M.S. Repman, L.S. Zyкова*

BIOMARKERS OF RENAL DISEASE AT CONGENITAL MALFORMATION OF URINARY SYSTEM IN CHILDREN

¹Кафедра факультетской педиатрии и ²кафедра клинической лабораторной и функциональной диагностики Оренбургской государственной медицинской академии; ³отделение нефрологии муниципальной городской клинической больницы №6, г. Оренбург, Россия.

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – оптимизировать раннюю диагностику пиелонефрита у детей с врожденными пороками развития органов мочевой системы. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В статье представлены результаты комплексного изучения факторов риска и клинко-параклинических особенностей пиелонефрита у 240 детей с врожденными пороками развития органов мочевой системы (ВПР ОМС), а также новые данные об уровне органоспецифических ферментов нейтральной α -глюкозидазы и L-аланинаминопептидазы в моче у детей с врожденными пороками органов мочевой системы и больных пиелонефритом. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В данной группе больных показаны у детей с ВПР ОМС изменения структурно-функционального состояния проксимального и дистального отделов канальцев почек и показателей внутривисочечной гемодинамики до стадии манифестации пиелонефрита. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Применение усовершенствованной диагностики пиелонефрита по комплексу параметров структурно-функционального состояния почек и ферментурии дает возможность прогнозировать развитие пиелонефрита, осуществлять раннюю его диагностику и своевременную профилактику при ВПР ОМС у детей.

Ключевые слова: пиелонефрит, врожденные пороки развития органов мочевой системы, дети, диагностика.

ABSTRACT

AIM OF THE STUDY - to optimize early diagnostics of pyelonephritis at children with congenital malformation of urinary system. **PATIENTS AND METHODS.** In article results of complex studying of risk factors and clinico-paraclinical features of pyelonephritis at 240 children with congenital malformation of urinary system, and also new data on level of organospecific enzymes neutral α -glucosidase and L-alaninaminopeptidase in urine at children with congenital malformation of urinary system and patients with pyelonephritis are presented. **RESULTS.** In this group of patients changes of a structurally functional condition of proximal and distal tubules of kidneys and indicators of intrarenal haemodynamics to a stage of demonstration of pyelonephritis are shown at children with congenital malformation of urinary system. **CONCLUSION.** Application of advanced diagnostics of pyelonephritis on a complex of parameters of a structurally functional condition of kidneys and a fermenturiya gives the chance to predict pyelonephritis development, to carry out its early diagnostics and timely prevention at congenital malformation of urinary system at children.

Key words: pyelonephritis, congenital malformation of urinary system, children, diagnostics.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия отмечается неблагоприятная тенденция к росту в детской популяции рецидивирующего пиелонефрита, формирующегося на фоне врожденных пороков развития (ВПР) органов мочевой системы (ОМС) [1–5]. У пациентов с ВПР ОМС сохраняется высокий риск развития вторично-сморщенной почки с формировани-

ем хронической почечной недостаточности (ХПН) и снижением качества жизни пациентов уже в детском возрасте [6].

Значительно возросла доля маломанифестных и латентных форм течения ренальной инфекции, протекающей на фоне ВПР ОМС и недифференцированного синдрома соединительнотканной дисплазии (НССТД) [6].

Поэтому проблема совершенствования диагностики пиелонефрита у детей с ВПР ОМС является одной из актуальных в педиатрической нефроуро-

Седашкина О.А. 460000, г. Оренбург, ул. Самолетная, д. 198, кв.97.
Тел.: 89228525632; Факс: 8 (3532) 75-36-06; E-mail: sedashkina.olga@rambler.ru

логии. Вместе с тем, клиническая диагностика позволяет своевременно выявить не более 25% больных с врожденной патологией почек [4, 7]. В связи с этим актуальным является изучение клинических особенностей пиелонефрита у детей при различных аномалиях ОМС, а также разработка стандарта диагностики ранних стадий пиелонефрита у детей с ВПР ОМС [8]. Несмотря на то, что в последние годы ведутся интенсивные поиски информативных клиничко-лабораторных маркеров присоединения пиелонефрита у детей с ВПР ОМС, данная проблема остается нерешенной [7–9].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное клиничко-параклиничское обследование 270 детей, из которых 160 больных пиелонефритом (ПН) с обструктивной (80) и необструктивной (80) формой, 80 пациентов с ВПР ОМС без признаков микробно-воспалительного процесса и 30 здоровых детей в возрасте от 1 до 17 лет. Средний возраст больных ПН на фоне ВПР ОМС составил $7,27 \pm 4,36$ лет (соотношение мальчики: девочки – 2,34:1); в группе больных с необструктивным пиелонефритом – $6,7 \pm 5,73$ (соотношение мальчики: девочки – 2,08:1); в группе детей с ВПР ОМС без признаков микробно-воспалительного процесса – $8 \pm 7,32$ (соотношение мальчики: девочки – 0,54:1). Длительность заболевания ПН более 6 лет – 38%, от 4 до 6 лет – 25%, до 4 лет – 37% детей. Сравнимые группы рандомизированы по основным показателям. Отбор детей во все группы проводился методом случайной бесповторной выборки. Критерии включения: дети с ВПР ОМС, пациенты с пиелонефритом на фоне ВПР ОМС и с пиелонефритом на фоне дисметаболических нарушений. Критерии исключения: гломерулонефрит, амилоидоз почек, поликистоз, опухоли почек.

Всем детям проведено полное комплексное нефрологическое и урологическое обследование, анализ медицинской документации за 1999–2007 гг. (истории развития новорожденных, форма 097/у), извещения на ребенка с врожденными пороками развития (форма 025-11/у), истории болезни детей (форма №003/у), амбулаторные карты (форма №112). Функциональное состояние почек оценивали по результатам комплексных стандартных исследований.

В качестве маркера повреждения проксимальных канальцев определялась активность органоспецифических ферментов в моче (нейтральной α -глюкозидазы, γ -глутамилтранспептидазы, L-аланинаминопептидазы). Для удаления ингибиторов мочу, собранную в течение 1 ч, непосред-

ственно после получения диализовали против 25 ммоль NaCl, содержащего 1 ммоль ЭДТА (рН 6,7) в течение 24 ч при 4°C.

Активность нейтральной α -глюкозидазы (КФ 3.2.1.20) мочи измеряли по скорости образования глюкозы из мальтозы и выражали в микромолях распавшейся мальтозы за 1 ч. Концентрацию глюкозы определяли глюкозооксидазным методом с использованием набора реагентов «Новоглюк» («Вектор-Бест», г. Новосибирск). Определение γ -глутамилтранспептидазы (КФ 2.3.2.2) проводили кинетическим методом с использованием набора реактивов «Gamma-GT FS» фирмы «DiaSys» (Германия). Активность L-аланинаминопептидазы (КФ 3.4.1.2) измеряли кинетическим фотометрическим методом с использованием реактивов «Сигма» (США). Активность всех ферментов отнесена к 1 ммоль креатинина мочи. Исследования проводились на программируемом фотометре «Стат-ФАКС» (США), спектрофотометре «СФ-2000Био» (Россия), полуавтоматическом анализаторе мочи «Урилюкс» (Roche, Швейцария).

Диагностика ВПР ОМС, а также нарушений уродинамики проводились по данным комплекса исследований, включающих эхографические, проведение внутривенной экскреторной урографии и микционной цистоуретрографии по общепринятой методике. Всем детям проведена уродинамическая диагностика, по показаниям – цистоскопия.

Проведена оценка морфометрических показателей почек и состояния гемодинамики – с помощью УЗ-дуплексного сканирования почечных артерий с использованием импульсно-волнового доплеровского режима и в режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК) с измерением максимальной и минимальной скоростей кровотока, индекса резистивности (аппарат «Gateway» фирмы «Diasonik Sonotron»).

Динамическая нефросцинтиграфия проводилась с гломерулотропным и тубулотропным препаратом, меченным ^{99m}Tc -пентатех на скintiляционной γ -камере «МВ-9200» («Гамма», Венгрия), соединенной с компьютерной системой сбора и обработки данных по программе SCINTIPRO-2, регистрирующей ангиографические, ренографические и скintiграфические показатели функции почек. Проанализированы следующие показатели: время максимального накопления (с), максимальная активность (соб/с), средняя скорость прохождения РФП через сосудистое русло (соб/с), отношение средних скоростей обеих почек (вклад в суммарную скорость, %), отношение максимальной активности обеих почек (вклад в общее накопление, %).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мониторинг врожденных пороков развития органов мочевой системы (ВПР ОМС) у детей Оренбургского региона (1997–2009 гг.) выявил, что ВПР ОМС среди всех ВПР составляют 8,6–8,8%. В структуре ВПР ОМС, осложненных пиелонефритом, преобладал врожденный гидронефроз ($40,9 \pm 4,6\%$), удвоение почек и ЧЛС ($30,4 \pm 4,3\%$), ПМР ($23,5 \pm 3,5\%$), ротация почек ($14,8 \pm 3,3\%$) и их сочетания с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря ($27,6 \pm 3,6\%$) и недифференцированным синдромом соединительнотканной дисплазии (100%).

Аномалии ОМС у 37,5% детей выявлены при УЗИ-мониторинге ВПР, в том числе в антенатальном периоде у 17,5% ($n=14$) детей. В раннем постнатальном периоде ВПР ОМС выявлены у 20% детей. У каждого четвертого (26%) ребенка в последующие годы ВПР ОМС выявлены случайно, у 74% детей – при обращении в детскую поликлинику по поводу болей в животе, присоединения мочевого синдрома.

При целенаправленном обследовании установлено, что пиелонефрит у детей чаще ($66,1\%$) развивается на фоне ВПР ОМС с нарушением уродинамики, преобладанием односторонней ($62,5\%$) или двусторонней ($37,5\%$) локализации: врожденного гидронефроза ($52,5\%$), ПМР (36%), мегалоуретера (15%) и их сочетания с НДМП по гипорефлекторному типу ($27,5\%$).

Среди детей с ВПР ОМС без воспалительных заболеваний почек чаще встречались пороки почек односторонней локализации (95% , $n=76$) в виде неполного удвоения почки или чашечно-лоханочной системы (60%), подковообразной почки (15%), пояснично-подвздошной дистопии почки (10%), единственной почки с коллатеральной агенезией (10%), реже – двусторонняя патология в виде неполного удвоения обеих почек (5% , $n=4$).

Доказано прогностическое значение достоверно значимых факторов медико-биологического анамнеза в возникновении хронического пиелонефрита у детей. Так, наследственная предрасположенность по патологии почек ($93 \pm 1,6\%$; ОР=1,96; АР=45,59%; ОШ=14,85; ЧП=2,19; 95% ДИ 0,90–0,96); отягощенный акушерский анамнез – рождение детей от 5-и и более беременностей (100%; ОР=1,58; АР=36,53; ЧП=2,74), наличие нефропатии (100%; ОР=1,53; АР=34,78; ЧП=2,88), патологическое течение беременности и родов ($72,11 \pm 0,03\%$; ОР=1,15; АР=9,62; ОШ=1,55; ЧП=10,4; 95% ДИ 0,66–0,78), наличие анемии во время беременности ($73,75 \pm 0,03\%$; ОР=5,82; 95% ДИ 0,68–0,79), неблагоприятное неонатальное пе-

риода – недоношенность ($97,67 \pm 0,01\%$; ОР=1,63; АР=37,78; ОШ=28,12; ЧП=2,65; 95% ДИ 0,96–1,0), задержка внутриутробного развития ($97,5 \pm 0,02\%$; ОР=1,63; АР=37,78; ОШ=28,12; ЧП=2,65; 95% ДИ 0,96–1,0), низкая масса тела при рождении (100%; ОР=1,56; АР=35,71; ЧП=2,8) у ребенка являются статистически и клинически значимыми факторами риска в отношении вероятности развития хронического пиелонефрита.

У всех больных ПН на фоне ВПР ОМС выявлен НССТД (100%). Установлена достоверно более высокая частота различных форм дисплазий у больных с обструктивным пиелонефритом (100%), у детей с ВПР ОМС без признаков ренального воспаления ($72,5\%$) по сравнению с детьми с обструктивным пиелонефритом ($28,75\%$, $p<0,001$). Уровень стигматизации составил 7,5 баллов и более (высокий) по внешним признакам малых аномалий развития.

Течение пиелонефрита у детей с ВПР ОМС зависело от степени нарушения уродинамики и характеризовалось рецидивирующим ($53,8\%$) и непрерывно-рецидивирующим (10%) течением. Дебют пиелонефрита у $48,75\%$ у пациентов с ВПР ОМС с нарушением уродинамики регистрировался в возрасте до 3 лет, у 41% детей – старше 3 лет. У 52% больных изменения в моче выявлены случайно (при профилактических осмотрах, перед проведением вакцинации, при обследовании по поводу другого заболевания). В клинической картине пиелонефрита на фоне ВПР ОМС отмечались неспецифические симптомы: хроническая интоксикация (60%), рецидивирующие боли в животе ($53,8\%$), микционные нарушения ($46,3\%$), мышечная слабость ($28,8\%$), реже положительный симптом Пастернацкого (25%), повышение АД ($12,5\%$), пастозность век по утрам (6%). У 52% детей с пиелонефритом на фоне ВПР ОМС выявлено дисгармоничное физическое развитие с дефицитом массы тела.

Мочевой синдром являлся типичным для микробно-воспалительного ренального поражения (бактериурия, лейкоцитурия). Микропротеинурия регистрировалась чаще у пациентов с пиелонефритом на фоне ВПР ОМС ($21,25\%$, $n=17$) и у больных ПН на фоне дисметаболических нарушений (ДН) ($1,25\%$, $n=1$) по сравнению с детьми с ВПР ОМС без признаков ренального воспаления ($p<0,01$).

Анализ результатов сравнительного ультразвукового исследования ОМС выявил отличия структурных изменений почек у больных пиелонефритом на фоне ВПР ОМС и детей с ВПР ОМС без признаков микробно-воспалительного процес-

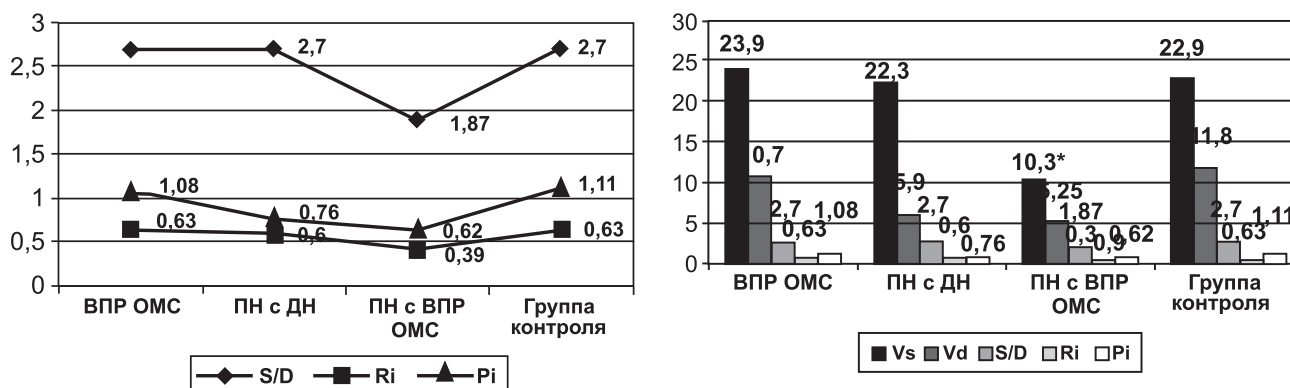


Рис. 1. Снижение скоростных показателей и индексов резистентности у больных пиелонефритом и детей с ВПР ОМС. S/D – систоло-диастолическое соотношение, Ri – индекс резистентности, Pi – пульсационный индекс, Vs – максимальная систолическая скорость, Vd – минимальная диастолическая скорость, * $p < 0,001$ – достоверные различия между ПН и ВПР ОМС.

са: при пиелонефрите – фокальное истончение почечной паренхимы в сочетании с нарушением кортико-медуллярной дифференцировки, гиперэхогенностью паренхимы и обеднением ренального кровотока (76,2%), уменьшением линейных размеров и объема почки на стороне поражения (75,4%), неровностью контуров почки (53,4%). У больных ПН на фоне ДН чаще регистрируются изменения коркового и мозгового слоев в виде увеличения эхогенности и нарушения дифференцировки. У всех пациентов с ВПР ОМС без признаков микробно-воспалительного процесса при ультразвуковом исследовании ОМС обнаружены ровные контуры и нормальная эхогенность ткани органа, чаще (30,43±4,29%) увеличенная лоханка и чашечки без признаков их деформации, неизменное соотношение площади чашечно-лоханочной системы к площади почки. У 46,6% больных ПН на фоне ВПР ОМС не найдены рентгенологические признаки структурных изменений почек по данным урографии, при этом у 100% этих больных выявлены структурные изменения почек по данным нефросцинтиграфии.

Анализ результатов импульсной доплерографии показал, что у больных ПН достоверно снижены скоростные показатели [максимальная систолическая скорость ($p < 0,05$), минимальная диастолическая скорость ($p < 0,05$) и индекс резистентности ($p < 0,001$) по сравнению с детьми с ВПР ОМС без признаков ренального воспаления, рис. 1].

Наиболее информативным для диагностики нарушений внутрипочечной гемодинамики у больных ПН является снижение показателя диастолической скорости ($Vd = 5,94 \pm 0,99$ мм/с), тогда как у детей с ВПР ОМС не отличается от нормальной – $Vd = 10,6 \pm 1,78$ мм/с ($p < 0,05$). Снижение интенсивности потока в диастолу, качественные изменения формы кровотока свидетельствуют о выраженной

микроангиопатии, в том числе у пациентов без клинических признаков нефропатии. При ПН на фоне ДН отмечено снижение максимальной систолической скорости (Vs) в $50 \pm 9,1\%$ ($n = 40$) случаев, при пиелонефрите на фоне ВПР ОМС – в $71,25 \pm 4,2\%$ ($n = 57$) случаев, у детей с ВПР ОМС без признаков ренального воспаления снижение Vs регистрировалось у $8,75 \pm 3,2\%$ ($n = 7$, $p < 0,001$).

У больных с пиелонефритом на фоне ВПР ОМС и на фоне ДН достоверно чаще встречались нарушения показателей УЗИ в режиме ЦДК: асимметрия гемодинамических показателей (100 и 81,25% соответственно), диффузное обеднение васкуляризации почек (86,25 и 78,75%), турбулентность кровотока (66,25 и 45%), локация редких, истонченных и деформированных сосудов (38,75 и 30%) по сравнению с детьми с ВПР ОМС без признаков ренального воспаления (8,75; 8,75; 4,4; 0%, $p < 0,001$).

Доказано, что у всех больных с ПН при увеличении длительности заболевания и влиянии комплекса гемодинамических факторов (асимметрия гемодинамики, очаговое или диффузное обеднение интратренального сосудистого рисунка за счет уменьшения или отсутствия мелких ветвей сегментарных артерий, турбулентность кровотока, локация редких, истонченных и деформированных сосудов) нарастала выраженность функциональных нарушений почек.

По литературным данным известно, что более 30 ферментов, выделяющихся с мочой, локализованы в проксимальном отделе канальцевого аппарата [10, 11]. Другие отделы (петля Генле, дистальный отдел канальцев, собирательные трубки) содержат меньшее количество ферментов [12, 13].

Исследования, изучающие ферментный спектр мочи при пиелонефрите, немногочисленны и весьма противоречивы. В современной литературе данные по ферментурии канальцевого типа у больных

с ВПР ОМС без признаков ренального воспаления нами не найдены.

Характеристика изменений ферментного спектра мочи с большей достоверностью позволяет определить уровень, степень и характер поражения почек, а также их функциональные возможности [14–18].

Нами изучен уровень активности нейтральной α -глюкозидазы, γ -глутамилтранспептидазы, L-аланинаминопептидазы в моче и их взаимосвязь с клинико-параклиническими показателями у 270 детей в возрасте от 1 до 17 лет, из которых 160 больных ПН с обструктивной (на фоне врожденных пороков развития органов мочевой системы, ВПР ОМС) – 80 и необструктивной (на фоне ДН) – 80 формой. Группу сравнения составили 80 пациентов с ВПР ОМС без признаков ренального воспаления того же возраста. Контрольную группу составили 30 условно здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу. Для определения необходимости в предварительной очистке мочи от низкомолекулярных ингибиторов при пиелонефрите и ВПР ОМС без признаков ренального воспаления мы изучили активность ферментов в нативной и диализованной моче. Результаты активности нейтральной α -глюкозидазы, γ -глутамилтранспептидазы, L-аланинаминопептидазы в нативной и диализованной моче при данных заболеваниях достоверно не различались.

Обследована группа больных ПН и детей с ВПР ОМС без признаков микробно-воспалительного процесса (группы сравнения). Определены нормативы активности ферментов в моче в группе условно здоровых детей в возрасте от 0 до 17 лет: нейтральной α -глюкозидазы (в возрасте до 7 лет – $25,20 \pm 1,76$, старше 7 лет – $16,77 \pm 1,64$ мкмоль мальтозы/ммоль креатинина в 1 ч), активность нейтральной α -глюкозидазы в моче оказалась достоверно выше у детей в возрасте до 7 лет ($25,20 \pm 1,76$ мкмоль мальтозы/ммоль креатинина в 1 ч) по сравнению с более старшими детьми ($16,77 \pm 1,64$ мкмоль мальтозы/ммоль креатинина в 1 ч). Различий уровня нейтральной α -глюкозидазы мочи в зависимости от пола не выявлено; L-аланинаминопептидазы ($0,97 \pm 0,12$ нкат/моль креатинина); γ -глутамилтранспептидазы ($2,7 \pm 0,89$ Ед/моль креатинина) (табл. 1).

При сравнительном анализе уровня ферментурии у больных ПН, детей с ВПР ОМС без признаков микробно-воспалительного процесса и здоровых детей выявлены различия в спектре показателей ферментов, свидетельствующие о повреждении почечных клеток и нарушении тубулярных

Нормативы активности ферментов в моче у детей

Ферменты мочи	Здоровые дети (n=30)	
	до 7 лет	старше 7 лет
Нейтральная α -глюкозидаза (мкмоль мальтозы/ммоль креатинина в 1 ч)	$25,20 \pm 1,76^*$	$16,77 \pm 1,64$
L-аланинаминопептидаза (нкат/моль креатинина)	$0,97 \pm 0,12$	
γ -глутамилтранспептидаза (Ед/моль креатинина)	$2,7 \pm 0,8$	

функций в зависимости от активности пиелонефритического процесса и состояния уродинамики.

Установлено, что в активную фазу ПН (обструктивного и необструктивного) наблюдается повышение уровня ферментов в моче: нейтральной α -глюкозидазы ($100,04 \pm 3,12$) и γ -глутамилтранспептидазы ($3,44 \pm 2,19$) по сравнению с пациентами с ВПР ОМС без признаков ренального воспаления ($31,74 \pm 5,28$ и $1,87 \pm 0,9$), больными ПН в неактивную фазу заболевания (с ВПР ОМС – $21,88 \pm 3,53$ и $0,36 \pm 0,14$ и ПН с ДН – $21,56 \pm 6,51$ и $1,52 \pm 0,78$) и здоровыми детьми ($16,77 \pm 1,64$ и $2,7 \pm 0,89$), $p < 0,05$. Повышение активности ферментов (нейтральной α -глюкозидазы и γ -глутамилтранспептидазы) у больных ПН в активную фазу коррелировало со степенью лейкоцитурии ($r=0,8$ и $r=0,67$ соответственно, $p < 0,05$).

При анализе показателей активности ферментов у больных ПН в неактивную фазу в зависимости от состояния уродинамики установлено, что при ПН с нарушенной уродинамикой уровень γ -глутамилтранспептидазы ($0,49 \pm 0,21$) в моче достоверно выше по сравнению с больными ПН с сохранной уродинамикой ($0,18 \pm 0,05$, $p < 0,05$), что указывает в первую очередь на повреждение щеточной каймы эпителия проксимальных канальцев [19] (рис. 2).

Выявлено повышение уровня ферментов у детей с ВПР ОМС без признаков ренального воспаления: уровень нейтральной α -глюкозидазы ($33,6 \pm 4,5$) и L-аланинаминопептидазы ($2,73 \pm 1,2$) достоверно выше по сравнению со здоровыми детьми ($16,77 \pm 1,64$ и $0,97 \pm 0,12$ соответственно, $p < 0,05$).

Активность γ -глутамилтранспептидазы в моче у детей с ВПР ОМС без признаков ренального воспаления имеет тенденцию к повышению ($3,1 \pm 1,7$; $p > 0,05$) (рис. 3). Установлено, что у больных с ВПР ОМС без микробно-воспалительного процесса активность нейтральной α -глюкозидазы ($33,6 \pm 4,5$), L-аланинаминопептидазы ($2,73 \pm 1,09$) и γ -глутамилтранспептидазы в моче ($3,1 \pm 1,7$) достоверно выше по сравнению с больными ПН в не-

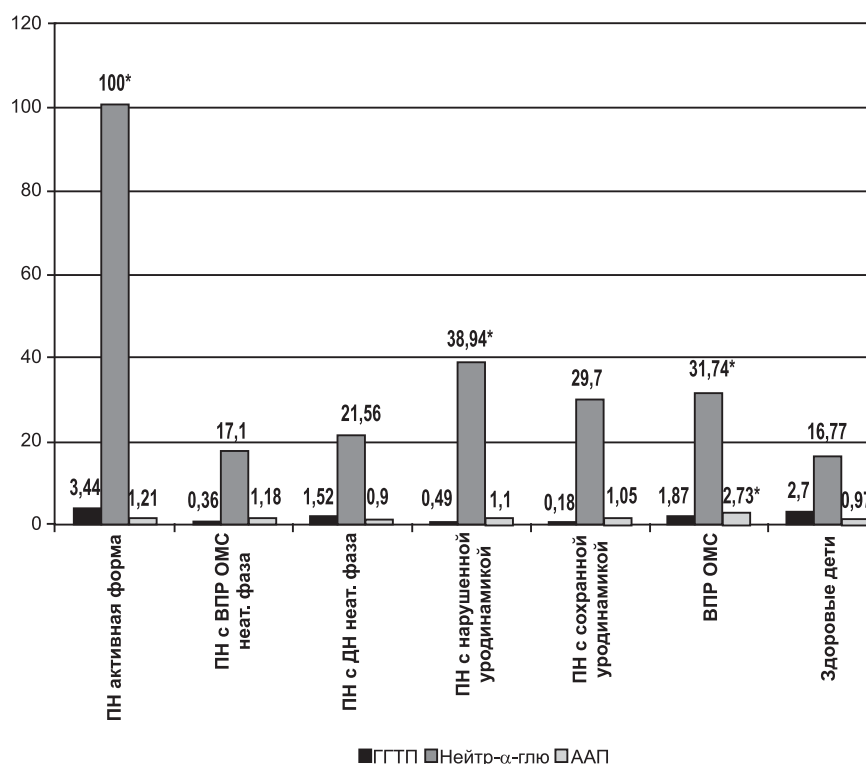


Рис. 2. Характеристика ферментурии у больных ПН и детей с врожденными пороками органов мочевой системы. * различия по сравнению с группой здоровых детей ($p < 0,05$, $p < 0,001$).

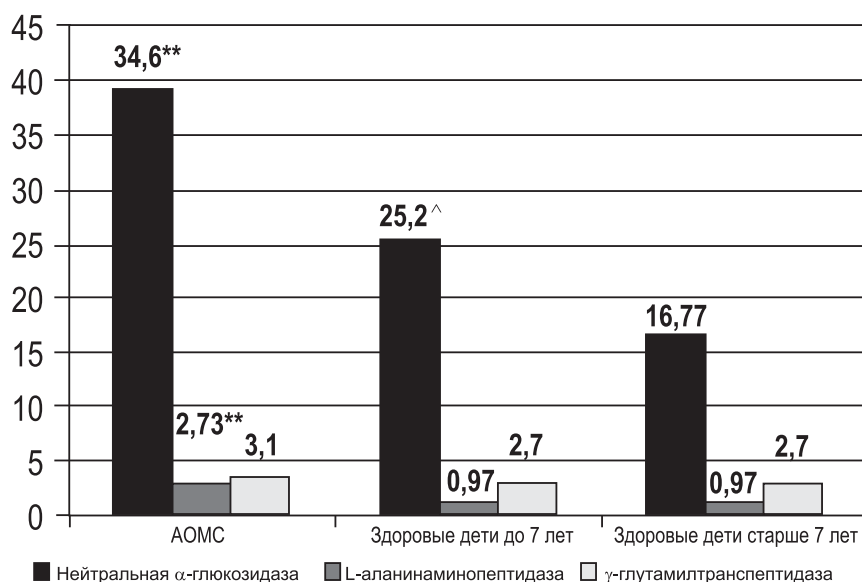


Рис. 3. Показатели ферментурии у детей с ВПР ОМС без признаков микробно-воспалительного процесса. * различия достоверны по сравнению со здоровыми детьми ($p < 0,001$); ^ различия достоверны по сравнению со здоровыми детьми старше 7 лет ($p < 0,001$).

активную фазу заболевания ($17,1 \pm 1,9$; $1,05 \pm 0,22$ и $0,3 \pm 0,1$ соответственно, $p < 0,05$). Показатели активности ферментов у больных ПН в неактивную фазу заболевания и у здоровых детей достоверно не отличались.

У детей с ПН, значение рН мочи было достоверно ниже, чем у детей с ВПР ОМС без признаков

ренального воспаления и группе здоровых детей ($p < 0,001$), и прогрессивно снижалось с увеличением длительности заболевания, что указывает на повышенное выделение H^+ -ионов у больных пиелонефритом. Концентрация азота аммонийных солей в моче (мг/л), отнесенная к 1 ммоль креатинина, была повышена у больных пиелонефритом с длительностью заболевания более 3 лет, что свидетельствует об увеличенной экскреции аммонийных солей с мочой (рис. 4).

В группе больных без микроальбуминурии (МАУ) длительность заболевания составила $3,56 \pm 0,31$ года, в группе больных с МАУ достоверно выше – $6,73 \pm 1,41$ года ($p < 0,05$). Возраст детей в группе с МАУ колебался от 10 до 16 лет ($13,5 \pm 0,5$ лет), что свидетельствует о преобладании МАУ-стадии пиелонефрита у больных пре- и пубертатного возраста. Повышение активности органоспецифического фермента нейтральной α-гликозидазы ($25,36 \pm 5,67$) в моче больных ПН наблюдалось как в группе детей с МАУ, так и у пациентов без МАУ ($23,34 \pm 3,46$). Данный факт свидетельствует о том, что у больных ПН, признаки повреждения тубулярного эпителия предшествуют появлению МАУ, а фермент нейтральной α-гликозидазы мочи является более ранним и чувствительным тестом по сравнению с МАУ. У пациентов с МАУ, в отличие от больных с нормоальбуминурией, уровень ГГТ в моче достоверно повышен по сравнению с контролем ($p < 0,05$), что ассоциирует с более выраженным

повреждением тубулярного эпителия у этой группы пациентов.

В группе детей с нормоальбуминурией концентрация аммонийных солей, отнесенная к 1 ммоль креатинина, повышена по сравнению с контролем ($p < 0,05$), что свидетельствует об активации аммонιοгенеза при ПН. У больных ПН с МАУ все по-

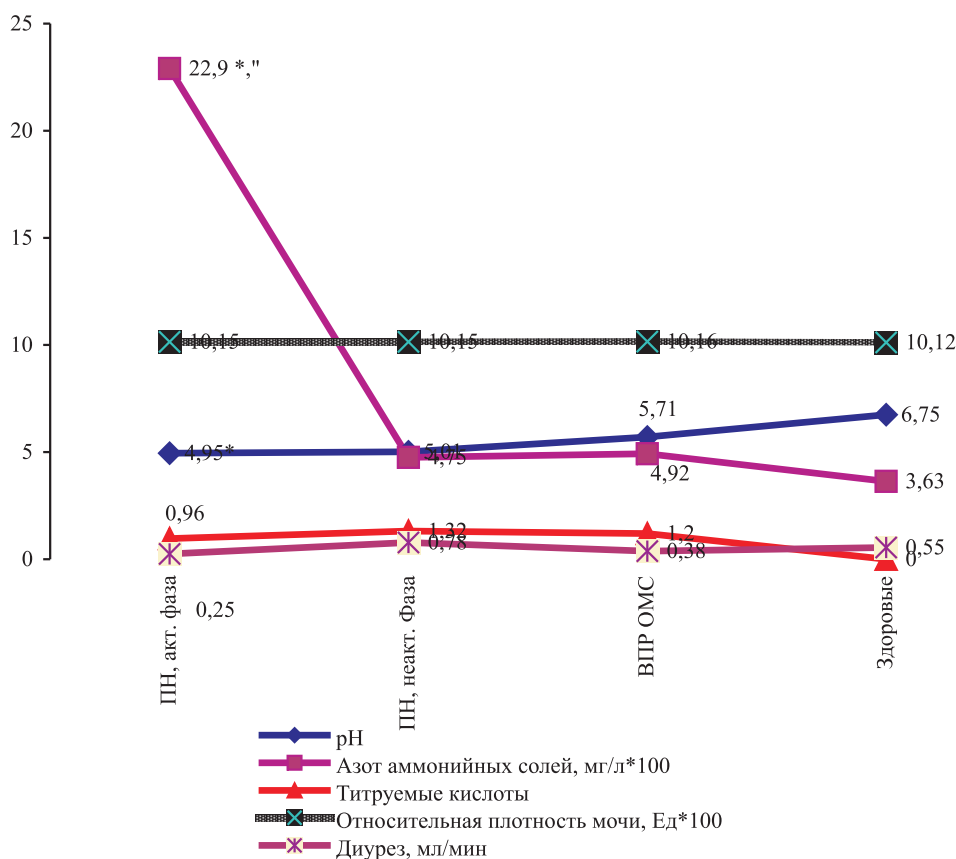


Рис. 4. Характеристика аммонийного азота и pH мочи у больных пиелонефритом и детей с ВПР ОМС. * различия по сравнению с группой здоровых детей ($p < 0,05$); " различия по сравнению с ПН неакт.фаза, ВПР ОМС, здоровые дети ($p < 0,001$).

казатели аммонийного азота значительно не отличались от уровня в контрольной группе, что указывает на ограничение способности к активации аммонийного азота в условиях кислотной нагрузки и свидетельствует о нарушении синтетической и секреторной способности канальцев.

При сопоставлении показателей структурных изменений почек и уровня ферментов в моче установлено, что у больных ПН ($77,7 \pm 7,03\%$) при истончении почечной паренхимы на 3–4 мм, нечеткости контура, гиперэхогенности почечной паренхимы, по данным УЗИ, и признаками рубцовых изменений паренхимы почек различной степени, по данным ДМСА-сцинтиграфии, выявлены высокие показатели ГГТП по сравнению с детьми, не имеющих выраженных структурных изменений в почках ($p < 0,05$), что отражает значение изучаемых показателей для оценки активности процесса воспаления и склерозирования.

У больных с длительностью заболевания до 3-х лет отношение NH_4^+/pH статистически значительно повышено ($p < 0,05$), что указывает на сохраненную способность эпителия дистальных канальцев отвечать активацией аммонийного азота на снижение pH мочи при данных сроках заболевания. В груп-

пах с длительностью ПН более 3-х лет, несмотря на снижение значения pH мочи, наблюдалось прогрессирующее уменьшение отношения NH_4^+/pH , что свидетельствует о постепенном снижении интенсивности аммонийного азота и ограничении компенсаторных возможностей эпителия канальцев при кислотной нагрузке уже на начальных этапах ПН. Различия достоверны по сравнению с предыдущей по стажу группой ($p < 0,05$).

Показатели физико-химического исследования мочи, аммонийного азота и ферментурии в группах с нормоальбинурией и МАУ статистически значимо не различались.

Таким образом, дети с наследственной и врожденной отягощенностью

по патологии ВПР ОМС и пиелонефриту, неблагоприятным перинатальным периодом, НССТД нуждаются в проведении нефрологического мониторинга и скрининговых программах обследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании проведенного исследования, установлено, что предикторами развития ПН являются: повышение уровня нейтральной α -глюкозидазы и L-аланинаминопептидазы в моче, поэтому для оценки степени риска и ранней диагностики пиелонефрита у детей с ВПР ОМС рекомендован контроль комплекса показателей: активности нейтральной α -глюкозидазы и L-аланинаминопептидазы, а также функциональных показателей канальцев почек и почечной гемодинамики.

Детям с ВПР ОМС и больным ПН на фоне ВПР ОМС, помимо общепринятых методов диагностики, показано исследование активности ферментов в моче (нейтральной α -глюкозидазы, L-аланинаминопептидазы, γ -глутамилтранспептидазы), комплекса функциональных показателей канальцев почек и почечной гемодинамики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получены новые данные о структуре врожденных пороков развития органов мочевой системы у детей Оренбургского региона. Определены клинические особенности ПН при различных ВПР ОМС; установлена многофакторная природа патологии с влиянием наследственных, врожденных и средовых факторов. Выявлена высокая частота НССТД у детей с ВПР ОМС, осложненных ПН.

Доказано, что повышенный уровень органоспецифических ферментов нейтральной α -глюкозидазы и L-аланинаминопептидазы в моче является предиктором развития ПН и ранним маркером микробного поражения почек у детей с ВПР ОМС. Установлена взаимосвязь между уровнем ферментурии канальцевого типа и активностью ПН.

Установлено, что у детей с ВПР ОМС происходит изменение структурно-функционального состояния проксимального и дистального отделов канальцев почек и показателей внутривисцеральной гемодинамики до стадии манифестации ПН.

Выявлены различия скоростных характеристик артериального ренального кровотока и показателей резистивности у больных с обструктивным ПН по сравнению с пациентами с ВПР ОМС без признаков ренальной инфекции.

Получены новые данные о секреторной способности эпителия дистальных канальцев и состоянии амминогенеза у детей с обструктивной формой пиелонефрита и ВПР ОМС без признаков микробно-воспалительного процесса.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Папаян АВ, Савенкова НД. Клиническая нефрология детского возраста. Сотис, СПб., 1997
2. Казанская ИВ, Ростовская ВВ, Бабанин ИЛ. Сонографическая диагностика обструктивных нарушений уродинамики верхних мочевых путей при гидронефрозе у детей. *Детская хирургия* 2002; (2): 21-26
3. Коровина НА, Захарова ИН, Мумладзе ЭБ, Гаврюшова ЛП. *Протокол диагностики и лечения пиелонефрита у детей. Пособие для врачей.* Медпрактика, М, 2002; 72
4. Игнатова МС. Характеристика заболеваний органов мочевой системы у детей на рубеже XX и XXI веков. *III Конгресс педиатров-нефрологов России, 2-4 декабря, Санкт-Петербург, 2003*; 6-13.
5. Вялкова АА, Гриценко ВА. Роль инфекции в развитии соматической патологии у детей. *Соматические болезни у детей.* М., 2002; 40-73
6. Вялкова АА, Гриценко ВА, Гордиенко ЛМ. Инфекция мочевой системы у детей-новые решения старой проблемы. *Нефрология* 2010; (4): 63-75
7. Зоркин СН. *Механизмы формирования структурно-функциональных изменений почек при пузырно-мочеточниковом рефлюксе у детей:* Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1996; 38
8. Вялкова АА, Савенкова НД, Длин ВВ и др. *Протоколы диагностики и лечения заболеваний органов системы у детей.* М.-Оренбург, 2010; 254
9. Мальцев СВ, Гараева ЭФ, Шакирова ЭМ. Роль перинатальной инфекции в развитии патологии почек у детей. Современные методы диагностики и лечения в детской нефрологии и урологии. *Материалы II Российского Конгресса.* М., 2002; 118
10. Делекторская ЛН, Окунев ДЮ, Шестакова МВ. Значение ферментурии в ранней диагностике диабетической нефропатии. *Лаб дело* 1990; (7): 10-14
11. Лавренова ТП. Ферменты мочи и их значение для диагностики поражения почек. *Лаб дело* 1990; (7): 4-10
12. Вилкинсон Д. Принципы и методы диагностической энзимологии. Пер. с англ. Медицина, М., 1981; 624
13. Burchardt U, Peters JE, Neef L et al. Diagnostic value of urinary enzyme determination. *Z Med Lab Diagn* 1977; 18(3): 190-212
14. Фоменко ГВ, Арабидзе ГГ, Титов ВН. Клинико-диагностическое значение энзимургии. *Тер арх* 1991, (6): 142-145
15. Коровина НА, Астафьева АН, Машковцева АИ. Диагностическое значение лабораторных и инструментальных методов исследования при пиелонефрите у детей раннего возраста. *Педиатрия* 1993; 3: 89-94
16. Колесникова ОИ, Суворова АВ. Новые лабораторные методы в диагностике поражения почек при геморрагическом васкулите у детей. *Клин лаб диагностика* 1997; (6): 33
17. Павлов СБ. Экскреция гликозаминогликанов с мочой у больных хроническим пиелонефритом и хроническим гломерулонефритом. *Клин мед* 1998; (2): 41-43
18. Цветчих ВЕ, Бердичевский БА, Султунбаев ВР, Казеко ИИ. Показатели гомеостаза и функциональное состояние ферментов антиоксидантной защиты при хроническом пиелонефрите. *Урология* 2000; (3): 13-15
19. Титов ВН, Творогова МГ. Гамма-глутамилтранспептидаза: методические приемы определения и диагностическое значение (обзор литературы). *Лаб дело* 1991; (8): 4-11
20. Дуганов МД. *Оценка эффективности расходов на здравоохранение на региональном и муниципальном уровнях.* ИЭПП, М., 2007; 112
21. Седашкина ОА, Белова МА. Удостоверение на рационализаторское предложение №1369 от 20.09.2010 г. Способ прогнозирования развития пиелонефрита у детей с аномалиями органов мочевой системы.
22. Седашкина ОА, Вялкова АА, Белова МА. Заявка на изобретение (регистрационный номер 2010143926 приоритет от 26.10.2010 г.).

Поступила в редакцию 09.04.2012 г.
Принята в печать 28.06.2012 г.

© Л.Л.Миронов, И.И.Канус, 2012
УДК 616.61-008.64-036.11-053.32-036.8

Л.Л. Миронов¹, И.И. Канус²

РОЛЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМО- И ИММУНОГРАММЫ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

L.L. Mironov, I.I. Kanus

ROLE OF HEMOGRAM AND IMMUNOGRAM PARAMETERS FOR PREDICTING THE COURSE OF ACUTE KIDNEY INJURY IN CHILDREN

¹Кафедра детской анестезиологии и реаниматологии и ²кафедра анестезиологии и реаниматологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить роль показателей гемо- и иммунограммы в прогнозировании течения острого повреждения почек (ОПП) у детей. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование были включены 272 ребенка (мальчики/девочки, 155/117, возраст $35,3 \pm 2,6$ мес). 252 пациента (92,65%) получали консервативное лечение и почечную заместительную терапию интермиттирующим гемодиализом (ГД). Среднее число сеансов ГД составило $5,4 \pm 0,1$ на 1 пациента (1–21). 20 детей (7,35%) получали только консервативное лечение. Пациенты с гемолитико-уремическим синдромом составили 73,1%, острым гломерулонефритом – 6,2%, острым интерстициальным нефритом – 5,5%, другими причинами (острые кишечные инфекции, острые экзогенные отравления, абдоминальная хирургическая патология, tumor lysis syndrome, менингококковая инфекция и пр. – 15,2%). В зависимости от исхода заболевания сформированы 2 группы: 1-я группа – выжившие пациенты (65,5%), 2-я – умершие (34,5%). При помощи стандартных тест-наборов и автоматических анализаторов изучен морфологический состав форменных элементов крови у всех обследованных детей. Определяли эритроцитарные и лейкоцитарные индексы: средний объем эритроцита (MCV); среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH); среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците (MCHC); показатель распределения эритроцитов по объему (RDW); средний объем тромбоцита (MPV); рассчитывали лейкоцитарные индексы реактивности: индекс ядерного сдвига, лимфоцитарный индекс. Определяли уровни иммунных комплексов в сыворотке крови и сывороточных иммуноглобулинов классов А, G и M. Сравнение полученных данных у детей обеих групп проводилось в зависимости от периода ОПП: олигоанурии, начального диуреза, полиурии и клинического выздоровления, что соответствовало 1-й, 2-й, 3-й и 4-й неделям заболевания. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У детей 2-й группы по сравнению с 1-й отмечалось достоверное снижение MCV ($71,47 \pm 4,23$ и $79,03 \pm 0,78$ соответственно, $p=0,0118057$), лимфоцитарного индекса ($0,52 \pm 0,02$ и $0,71 \pm 0,03$ соответственно, $p=0,000002$), более выраженный лейкоцитоз ($13,43 \pm 0,75$ и $10,54 \pm 0,33 \cdot 10^9$ соответственно, $p=0,000089$). Во всех случаях неблагоприятного исхода ОПП динамика лейкограммы не имела признаков терминации воспалительного процесса и характеризовалась моноцитозом, лимфоцитозом и эозинофилией. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Динамическое исследование показателей гемограммы с определением эритроцитарных и лейкоцитарных индексов и изучение уровней IgA, IgG и IgM позволяет прогнозировать течение и исход ОПП. Прогностически неблагоприятными факторами течения ОПП у детей являются длительно (более 2 недель) сохраняющийся микроцитоз, снижение лимфоцитарного индекса менее 0,31 и отсутствие его прироста в динамике, снижение уровней IgA и IgG в сыворотке крови на 50% и более от нормальных значений.

Ключевые слова: острая почечная недостаточность у детей, гемограмма, эритроцитарные индексы, лейкоцитарные индексы, иммуноглобулины.

ABSTRACT

AIM OF RESEARCH. To assess the role of hemogram and immunogram parameters for predicting the course of acute kidney injury (AKI) in children. **PATIENTS AND METHODS.** 272 children (boys/girls, 155/117, aged $35,3 \pm 2,6$ months) were included in the study. 252 patients (92,65%) received conservative treatment and renal replacement therapy by intermittent hemodialysis (HD). The number of HD session averaged to $5,4 \pm 0,1$ per 1 patient (1–21). 20 children (7,35%) received only conservative treatment. Proportion of patients with hemolytic-uremic syndrome amounted to 73,1%, those with glomerulonephritis – 6,2%, acute interstitial nephritis – 5,5%; other causes (acute intestinal infections, acute exogenous poisonings, abdominal surgical pathology, tumor lysis syndrome, meningococcal infection, etc.) made up 15,2%. Depending on the outcome of the disease, 2 groups of patients were formed: the 1st group included those who survived (65,5%), the 2nd group comprised those who died (34,5%). Morphologic structure of formed blood elements was investigated in all the examined children with the help of standard testing sets and automatic analyzers. Erythrocyte and leukocyte indices were determined, such as mean corpuscular volume (MCV),

mean cell hemoglobin (MCH), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), red deviation wide (RDW), mean platelet volume (MPV). Leukocyte reactivity indices were measured, such as nuclear shift and lymphocyte indices. The levels of immune complexes in blood serum and the amount of serum immunoglobulins A, G and M were determined. The data obtained in children from both the groups were compared depending on the AKI period: oligoanuria, initial diuresis, polyuria and clinical recovery, which corresponded to the 1st, 2nd, 3d and 4th weeks of the disease. **RESULTS.** Significant decrease in MCV ($71,47 \pm 4,23$ and $79,03 \pm 0,78$, accordingly, $p=0,0118057$) and in lymphocyte index ($0,52 \pm 0,02$ and $0,71 \pm 0,03$, accordingly, $p=0,000002$), as well as more pronounced leukocytosis ($13,43 \pm 0,75$ and $10,54 \pm 0,33 \cdot 10^9$ accordingly, $p=0,000089$) were observed in children of the 2nd group as compared with the 1st one. In all cases of the unfavorable ARF outcome, leukogram dynamics had no signs of the inflammatory process termination and was characterized by monocyto-, lymphocyto- and eosinopenia. **CONCLUSION.** Dynamic analysis of the hemogram findings with the determination of erythrocyte and leukocyte indices, as well as IgA, G and M levels allows predicting the ARF course and outcome. Prolonged microcytosis (more than 2 weeks), decreased lymphocyte index (less than 0,31) with no increase in dynamics, decreased IgA and IgG levels in blood serum by 50% and more from normal values are considered to be prognostically unfavorable factors of the ARF course and outcome.

Key words: acute kidney injury in children, hemogram, erythrocyte indices, leukocyte indices, immunoglobulins.

ВВЕДЕНИЕ

Течение и исход острого повреждения почек (ОПП) зависят как от причины, вызвавшей ее развитие, так и от сопутствующих осложнений. Факторы риска неблагоприятного финала ОПП изучались многими исследователями [1–4]. Косвенным критерием тяжести общего состояния пациентов с ОПП является степень эндогенной интоксикации, по динамике которой можно судить об эффективности проводимого лечения и вероятном прогнозе заболевания. Для ее оценки предложены ряд шкал и систем, основанных на оценке клинических и лабораторных показателей (APACHE, SOFA, SAPS и др.), однако анализ литературных данных показывает, что большинство интегральных шкал оценки тяжести состояния и специфических оценочных систем тяжести повреждения почек характеризуются низкой дискриминационной способностью [5]. Кроме того, экстренное определение ряда показателей, входящих в данные системы, не всегда доступно в учреждениях разного уровня. В то же время из каждых 100 проведенных исследований от 10 до 20% назначаются необоснованно, и примерно 10% измененных показателей не принимаются лечащими врачами в расчет [6].

В литературе все чаще сообщается об использовании интегральных показателей для оценки динамики изменений гомеостаза и эффективности проводимого лечения по данным анализа периферической крови [8–10].

Исследование параметров гемограммы и иммунологического статуса позволяет оценивать интенсивность воспалительной реакции и эффективность противовоспалительной терапии, однако в качестве прогностических маркеров течения и исхода ОПП в детском возрасте указанные факторы практически не используются. В связи с этим представляется актуальным изучить роль показателей

гемограммы и иммунограммы в прогнозировании течения ОПП у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 272 ребенка (мальчики/девочки, 155/117, возраст $35,3 \pm 2,6$ мес). 252 пациента (92,65%) получали консервативное лечение и почечную заместительную терапию интермиттирующим гемодиализом (ГД). Среднее число сеансов ГД составило $5,4 \pm 0,1$ на 1 пациента (1–21). Только консервативное лечение получали 20 детей (7,35%). Пациенты с гемолитико-уремическим синдромом составили 73,1%, с острым гломерулонефритом – 6,2%, с острым интерстициальным нефритом – 5,5%, с другими причинами (острые кишечные инфекции, острые экзогенные отравления, абдоминальная хирургическая патология, tumor lysis syndrome, менингококковая инфекция и пр.) – 15,2%. В зависимости от исхода заболевания сформированы 2 группы: 1-я группа – выжившие пациенты (65,5%), 2-я – умершие (34,5%).

При помощи стандартных тест-наборов фирм «Bayer» (Австрия), «Abbott» (США), «Boehringer Mannheim», «Hospitex» (ФРГ), «Анализ Х» (Республика Беларусь) и на анализаторах «Technikon RA-1000» (Австрия), «Spectrum» (США) изучен морфологический состав форменных элементов крови у всех детей с ОПП. Подсчитывалось абсолютное и относительное содержание форменных элементов периферической крови, всех форм лейкоцитов, определялся ряд эритроцитарных, тромбоцитарных и лейкоцитарных индексов:

средний объем эритроцита (MCV) в фемтолитрах;
среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) в пикограммах;
средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) в г/л;

показатель распределения эритроцитов по объему (RDW) в объемных процентах;

средний объем тромбоцита (MPV) в фемтолитрах;

лейкоцитарный индекс (LI);

индекс пероксидазной активности нейтрофилов (MPXI).

Рассчитывали лейкоцитарные индексы реактивности: индекс ядерного сдвига (ИЯС), лимфоцитарный индекс (ЛИ) [10]:

ИЯС = (миелоциты + юные + палочкоядерные)/ сегментоядерные;

ЛИ = лимфоциты/нейтрофилы.

Уровень сывороточных иммуноглобулинов классов А, G и М исследовали методом радиальной иммунодиффузии в агаре. Определение уровня иммунных комплексов в сыворотке крови проводилось с использованием боратного буфера.

Проводилось сравнение полученных данных у выживших (1-я группа) и умерших (2-я группа) детей в зависимости от периода ОПП: периода олигоанурии, периода начального диуреза, периода полиурии и периода клинического выздоровления, что совпадало с 1, 2, 3 и 4-й неделями заболевания соответственно.

Полученные результаты подвергались статистической обработке с помощью пакета статистиче-

ского анализа «STATISTICA 6.0» (Statsoft). Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для вероятностной оценки информативности показателей гемо- и иммунограммы проводилось построение характеристических ROC-кривых (Receiver Operator Characteristic) с определением их площадей в программе MedCalc версии 7.4.4.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализируя изменения в периферической крови (табл. 1), следует, в первую очередь, отметить выраженную анемию у всех детей, независимо от исхода ОПП, которая наблюдалась уже с первых суток пребывания ребенка в стационаре.

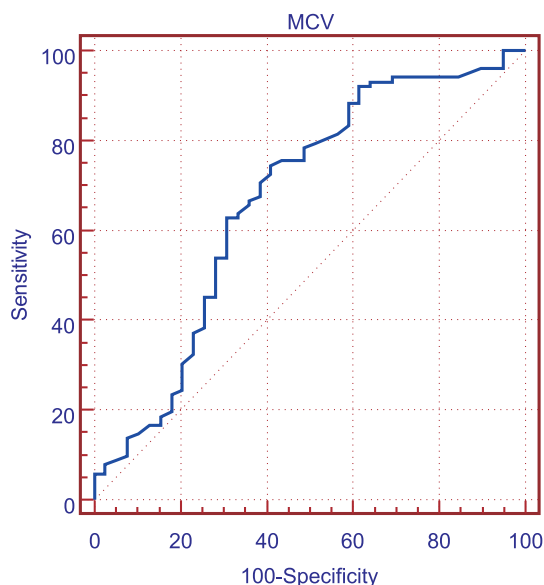
Достоверных различий в снижении количества эритроцитов, уровня гемоглобина и гематокрита у выживших и умерших детей на I этапе исследования не выявлено. Обращает на себя внимание, что максимальная выраженность анемии у выживших детей наблюдалась на первой неделе заболевания, но, начиная со второй недели и до перевода ребенка из отделения интенсивной терапии в педиатрический стационар, количество эритроцитов, уровень гемоглобина и гематокрит приближались к нормальным значениям. В группе детей с неблагоприятным исходом ОПП на 2-й неделе лечения удавалось добиться некоторой стабилизации пока-

Таблица 1

Динамика параметров периферической крови в зависимости от периода ОПП, $\bar{X} \pm m$

Исследуемые параметры	I		II		III		IV	
	Выжившие	Умершие	Выжившие	Умершие	Выжившие	Умершие	Выжившие	Умершие
Эр., $10^{12}/л$	2,96±0,04	2,89±0,05	3,12±0,04	3,0±0,07	3,13±0,04	2,94±0,08*	3,19±0,05	3,23±0,06
Hb, г/л	90,69±1,16	91,30±1,61	98,01±1,45	95,67±2,23	99,76±1,42	91,72±2,31*	102,38±1,60	103,81±1,92
Tr, $10^9/л$	121,25±8,08	141,12±12,30	155,61±13,70	156,43±22,23	160,61±15,97	169,65±29,02	209,10±17,00	146,18±13,86*
Ht	0,26±0,004	0,27±0,009	0,28±0,005	0,28±0,007	0,29±0,005	0,27±0,008*	0,30±0,006	0,30±0,006
L., $10^9/л$	10,54±0,33	13,43±0,75*	9,25±0,36	12,38±0,82*	8,62±0,39	9,67±0,73	8,75±0,37	9,22±0,62
Б., %	1,33±0,16	0,87±0,13	1,34±0,21	0,79±0,18	1,07±0,18	0,72±0,15	1,91±0,27	1,06±0,21
Э., %	1,63±0,17	1,00±0,15*	1,86±0,21	0,90±0,12*	1,60±0,22	0,62±0,15*	1,93±0,36	1,16±0,24
mielo, %	1,67±0,49	0,62±0,26	-	-	-	-	-	-
Ю., %	2,58±0,41	1,69±0,22	2,09±0,39	3,17±1,19	-	-	-	-
П., %	8,54±0,44	10,72±0,71*	7,32±0,77	10,10±1,43	5,48±0,46	6,44±0,70	4,88±0,41	7,82±0,80*
С., %	50,83±1,28	54,01±1,48	53,31±1,49	58,21±1,84*	53,75±1,66	58,20±2,06	56,45±1,54	59,45±1,65
Лимф., %	36,59±2,12	30,21±1,40*	32,44±1,36	27,71±1,78*	36,63±1,78	30,79±2,08	32,30±1,52	29,40±1,53
Моно., %	5,59±0,29	5,09±0,36	6,29±0,41	4,65±0,49*	5,68±0,54	4,98±0,45	5,66±0,44	3,28±0,35*
СОЭ, мм/ч	24,10±2,17	20,58±2,26	17,22±1,84	18,36±2,17	19,19±2,39	29,67±3,53*	36,62±3,67	29,92±2,97
MCV, фл	79,03±0,78	71,47±4,23*	83,28±0,55	78,75±1,61*	85,62±0,87	83,23±0,70	88,39±0,98	88,12±0,30
MCH, пг	27,76±0,33	27,30±0,85	29,31±0,34	27,73±0,62*	29,83±0,20	29,31±0,85	30,36±0,30	30,75±0,25
MCHC, г/л	351,47±3,03	354,06±6,36	351,86±3,52	351,73±2,70	349,06±4,34	352,00±3,99	343,60±4,85	349,00±2,00
RDW, об%	21,92±0,74	23,64±0,82	22,26±0,85	23,82±1,31	19,73±0,60	22,61±1,31*	18,80±0,45	18,90±0,60
MPV, фл	7,77±0,18	7,53±0,22	7,99±0,22	7,84±0,11	8,03±0,31	7,94±0,38	7,92±0,32	7,65±0,39
LI	1,62±0,06	1,67±0,07	1,87±0,07	1,83±0,11	1,92±0,10	1,81±0,13	2,01±0,06	1,74±0,15*
MPXI	-14,22±1,64	-14,24±2,58	-13,38±2,12	-11,00±3,79	-10,15±2,15	-10,73±3,46	-5,81, ±2,65	-10,50±7,65
ИЯС	0,25±0,008	0,24±0,009	0,14±0,004	0,23±0,006*	0,10±0,005	0,11±0,003	0,09±0,001	0,13±0,005*

Примечание. I, II, III, IV – этапы исследования, соответствующие периодам ОПП у детей; * достоверное ($p < 0,05$) различие показателей в сравнении с группой выживших детей.



Area under the ROC curve = 0,703; Standard error = 0,048; 95% Confidence interval = 0,560 to 0,822; Чувствительность = 80,6; Специфичность = 62,5; Cut-off value = 76,0; Прогностическая ценность положительного результата = 82,9; Прогностическая ценность отрицательного результата = 58,8; Р-значение = 0,038.

Рис. 1. ROC-анализ прогностической значимости MCV у детей с ОПП в периоде олигоанурии.

зателей уровня гемоглобина и эритроцитов, но на более низких значениях, чем в группе выживших. Однако на III этапе исследования (конец 2-й – 3-я неделя заболевания) показатели «красной» крови у данной категории детей резко ухудшались, достоверно отличаясь от таковых при благоприятном течении ОПП. Это обусловлено в первую очередь развитием одного из наиболее тяжелых осложнений ОПП – язвенно-некротического гастроэнтероколита с массивными, иногда профузными желудочно-кишечными кровотечениями. Частые и объемные гемотрансфузии к исходу третьей недели приводили к относительной нормализации уровня гемоглобина, гематокрита и количества эритроцитов в данной группе больных.

При анализе эритроцитарных индексов на I этапе выявлено достоверное различие средней величины объема эритроцита (MCV) между детьми с благоприятным и неблагоприятным исходом ОПП ($79,03 \pm 0,78$ и $71,47 \pm 4,23$ фл соответственно, $p=0,018$). Значения MCV в пределах 80–100 фл характеризуют эритроцит как нормоцит, менее 80 фл – как микроцит, более 100 фл – как макроцит [11]. Клиническое значение MCV аналогично однонаправленным изменениям цветового показателя и содержания гемоглобина в эритроците (MCH). У всех пациентов на данном этапе исследования определялся микроцитоз, более выраженный у детей с

неблагоприятным прогнозом ОПП, что клинически проявлялось у них более тяжелым состоянием и согласуется с данными других исследований [10].

Изменения MCV отражали и нарушения водно-электролитного обмена: при гипотоническом характере этих нарушений MCV повышался, при гипертоническом – понижался. При динамической оценке данного показателя установлено, что на второй неделе лечения его значение повышались как у выживших, так и у умерших детей, однако если у выживших средний объем эритроцитов восстанавливался до нормы, то у детей с неблагоприятным исходом ОПП по-прежнему сохранялся микроцитоз. Такую динамику данного показателя мы рассцениваем как результат устранения гиперосмолярного синдрома (обусловленного гиперазотемией и нарушениями водно-электролитного баланса) с помощью инфузионной терапии и сеансов гемодиализа. Анализ ROC-кривой показал высокую статистическую значимость данного показателя в прогнозировании исхода ОПП у детей (рис. 1).

Нормализация показателей MCV у детей с неблагоприятным течением ОПП на III–IV этапах исследования свидетельствовала об усугублении дисгидрии, что сочеталось с некоторым снижением значений МСНС и указывало на набухание эритроцитов. Как правило, к этому времени у детей с неблагоприятным прогнозом развивалась тяжелая гипопропротеинемия вследствие сохраняющейся высокой активности катаболических процессов и нарушения процессов синтеза белка в печени, что приводило к снижению коллоидно-осмотического давления плазмы крови и переходу жидкой части крови в интерстициальное и внутриклеточное пространства. Клинически это проявлялось возникновением и усилением периферических отеков, стойких явлений в легких и появлением жидкости в серозных полостях. У детей с благоприятным исходом ОПП в фазе полиурии также отмечалось снижение значений МСНС, что можно объяснить уменьшением осмолярности плазмы вследствие меньшей выраженности азотемии и интенсивной инфузионной терапией с целью компенсации водных потерь.

Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), или показатель степени насыщения эритроцита гемоглобином, указывает, наряду с МСНС, на характер анемии. В нашем исследовании изменения указанных показателей являлись проявлениями микроцитарной нормохромной анемии. Такой характер анемии обычно характерен для острых кровопотерь или гемолиза, что в той или иной степени наблюдается у детей с ОПП.

Показатель распределения эритроцитов по объему (RDW), характеризует вариабельность объема эритроцитов. RDW в норме составляет 11,5–14,5 об%. Высокое значение RDW у детей с ОПП на всем протяжении заболевания указывало на гетерогенность популяции эритроцитов или наличие в пробе крови нескольких популяций эритроцитов (в частности, вследствие переливания эритроцитарной массы).

Количество тромбоцитов в периоде олигоанурии было снижено, причем у выживших детей это снижение было более выраженным, хотя различие показателей недостоверно ($121,25 \pm 8,08$ и $141,12 \pm 12,30 \times 10^9/\text{л}$ соответственно, $p > 0,1$). На последующих этапах исследования количество тромбоцитов постепенно возрастало в обеих группах детей, за исключением IV этапа, где снижение данного показателя у детей с неблагоприятным исходом ОПП было обусловлено развитием финальной коагулопатии потребления. Средний объем тромбоцитов (MPV) на всем протяжении лечения в обеих группах детей не выходил за рамки физиологических значений ($n = 3,6\text{--}9,4$ фл).

Установлено, что из всех изученных эритроцитарных индексов статистически достоверной прогностической значимостью обладают показатели среднего объема эритроцита (MCV) и показатель распределения эритроцитов по объему (RDW) (табл. 2).

К показателям клинического анализа крови, отражающим характер течения воспалительного процесса, относятся содержание лейкоцитов в крови, лейкограмма, индекс ядерного сдвига и скорость оседания эритроцитов [12]. Наиболее изменчивыми параметрами периферической крови у детей с ОПП были количество лейкоцитов и показатели лейкограммы. Лейкоцитоз являлся одной из самых ранних реакций детского организма на повреждающий фактор и развивался еще до появления первых симптомов ОПП. В разгар заболевания выраженный лейкоцитоз со сдвигом в формуле влево определялся у всех детей независимо от прогноза, но более выраженное повышение количества лейкоцитов наблюдалось у детей с неблагоприятным

исходом ($10,54 \pm 0,33 \times 10^9/\text{л}$ и $13,43 \pm 0,75 \times 10^9/\text{л}$ соответственно, $p = 0,00008$). В последующие периоды ОПП степень лейкоцитоза несколько понижалась, однако на всех этапах исследования он оставался более высоким у детей с неблагоприятным прогнозом.

При сопоставлении имеющихся изменений в клиническом анализе крови детей с ОПП и нормально протекающим воспалительным процессом, в течение которого выделяют 5 стадий (I – продромы, II – начала развития воспаления, III – развернутой картины воспаления, IV – перелома заболевания и V – реконвалесценции) [12], выявлено следующее.

В группе выживших детей в периоде олигоанурии отмечен лейкоцитоз, достигавший в этом периоде ОПП максимальных значений, повышенное содержание моноцитов и незрелых форм нейтрофилов (см. табл. 1). ИЯС по сравнению с нормой ($n = 0,06$) был увеличен более чем в 4 раза. Снижалось содержание эозинофилов. Уровень сегментоядерных нейтрофилов был несколько ниже нормы, что объясняется увеличением количества лимфоцитов и незрелых форм нейтрофилов. Повышалась СОЭ. Таким образом, в периоде олигоанурии изменения лейкограммы выживших детей с ОПП были схожи с III стадией нормально развивающегося воспалительного процесса, т.е. отражали развернутую картину воспаления. Однако в отличие от классической схемы воспалительного процесса при ОПП был более выражен сдвиг ядер влево и отсутствовал прирост числа сегментоядерных нейтрофилов на фоне более значительного повышения количества лимфоцитов.

В фазе начального диуреза лейкоцитоз снижался, ИЯС по сравнению с предыдущим этапом уменьшался на $1/3$, нормализовалось процентное содержание сегментоядерных нейтрофилов. Количество моноцитов продолжало увеличиваться, происходила нормализация количества эозинофилов. Содержание лимфоцитов оставалось повышенным, однако несколько ниже по сравнению с I этапом. Сохранялась высокая СОЭ. Все указанные изменения практически повторяли предыдущую лейко-

Таблица 2

Прогностическая значимость эритроцитарных индексов по данным ROC-анализа

Показатель	AUC	Cut-off value	Se	Sp	95% ДИ	p-значение
MCV	0,703	76,0	80,6	62,5	0,560–0,882	0,038
MCHC	0,532	34,0	32,4	84,2	0,446–0,617	0,339
MCH	0,561	26,4	75,0	43,7	0,416–0,698	0,309
RDW	0,639	24,0	83,3	47,3	0,541–0,737	0,307

Примечание. AUC – площадь под кривой; Cut-off value – точка отсечения; Se – чувствительность; Sp – специфичность.

грамму, с той лишь разницей, что отмечалась некоторая положительная динамика ее показателей.

В фазе полиурии лейкоцитоз сохранялся, достоверно снизившись по сравнению с периодом начального диуреза, уровень моноцитов оставался повышенным. ИЯС на данном этапе снижался вдвое, однако, продолжал превышать норму. Количество сегментоядерных нейтрофилов было близко к норме. Эозинопения сохранялась практически на прежнем уровне. Отмечалось некоторое увеличение количества лимфоцитов, сопоставимое со значениями начального этапа исследования. Возрастала СОЭ. Следовательно, и на данном этапе ОПП лейкограмма детей отражала развернутую картину воспалительного процесса. Такое пролонгирование воспаления при ОПП мы объясняем рядом причин: провоспалительное действие гемодиализа, оказывающего на организм больного влияние, обозначаемое как «оксидативный стресс» [13, 14], длительное нахождение катетеров в центральных венах, активирующее влияние на нейтрофилы некоторых растворов для инфузионной терапии [15], развитие инфекционных осложнений.

В фазе клинического выздоровления сохранялся умеренный лейкоцитоз с повышенным содержанием моноцитов, лимфоцитов и палочкоядерных нейтрофилов. Вследствие этого снижалось процентное содержание сегментоядерных нейтрофилов. ИЯС превышал нормальное значение в 1,5 раза и по сравнению с предыдущим этапом снизился лишь на 10%. Содержание эозинофилов достигало самых высоких значений, однако оставалось ниже нормы. СОЭ увеличивалась. При сопоставлении лейкограммы детей с ОПП с изменениями при нормально развивающемся воспалительном процессе становится очевидным, что на 4-й неделе заболевания лейкограмма детей при благоприятном течении ОПП приобретала сходство со стадией перелома заболевания. Отличие заключалось лишь в том, что уровень сегментоядерных нейтрофилов оставался ниже нормы за счет повышенного содержания палочкоядерных нейтрофилов.

В периоде олигоанурии в группе детей с неблагоприятным развитием ОПП, в отличие от выживших, не отмечалось повышения числа моноцитов. Уровень эозинофилов и лимфоцитов был достоверно ниже, чем при благоприятном течении ОПП.

На 2-й неделе заболевания у детей этой группы усугублялась моноцитопения. ИЯС практически не изменялся, однако возрастало содержание юных форм нейтрофилов. Число лимфоцитов снижалось ниже нормы. Резко усиливалась эозинопения. СОЭ была сопоставима по значению с группой выживших детей.

На 3-й неделе заболевания лейкоцитоз становился менее выраженным, однако превышал данный показатель в группе выживших детей. Содержание моноцитов осталось пониженным. Степень ядерного сдвига уменьшалась и соответствовала ИЯС выживших детей. Эозинопения продолжала усиливаться. Нарастала СОЭ. На этом фоне отмечалось некоторое повышение процентного содержания лимфоцитов.

На 4-й неделе наблюдения относительно невысокий лейкоцитоз сочетался с усилением моноцитопении, достигающей на данном этапе минимального уровня. Снижался процент сегментоядерных нейтрофилов, и лейкоцитоз был обусловлен в основном возрастанием количества незрелых форм нейтрофилов. Вновь возрастал ИЯС, достоверно превышая аналогичный показатель у выживших детей.

Таким образом, изменения лейкограммы у детей с ОПП на всех этапах лечения являлись отражением воспалительного процесса. Однако динамика лейкограмм существенно отличалась в зависимости от прогноза заболевания. У выживших детей к моменту поступления в отделение интенсивной терапии изменения в лейкоцитарной формуле имели сходство с развернутой картиной нормально протекающего воспалительного процесса, и к окончанию периода полиурии, т.е. к началу периода клинического выздоровления, появлялись признаки разрешения воспалительной реакции.

В противовес этому в группе детей с неблагоприятным прогнозом изменения лейкограммы не

Таблица 3

Динамика лимфоцитарного индекса в зависимости от периода и исхода ОПП

Группы детей	ЛИ в группах	При поступлении	Периоды ОПП			
			I	II	III	IV
1-я	0,71±0,03	0,62±0,10	0,76±0,05	0,65±0,04	0,74±0,06	0,74±0,08
2-я	0,52±0,02	0,61±0,08	0,55±0,04*	0,47±0,04*	0,56±0,06	0,47±0,05
p	0,000002	НД	0,004	0,001	НД	0,017

Примечание. * достоверные различия показателей по сравнению с показателем при поступлении ($p < 0,05$); I–IV – периоды ОПП; p – различия между группами; НД – различия недостоверны.

Таблица 4

Значение лимфоцитарного индекса в зависимости от причины ОПП

Причина ОПП	Лимфоцитарный индекс
Гемолитико-уремический синдром	0,67±0,02
Острый гломерулонефрит	0,18±0,04
Острый интерстициальный нефрит	0,81±0,08
Острые кишечные инфекции	0,39±0,03
Болезнь Мошковиц (ТТП)	0,57±0,14
Онкозаболевания	0,28±0,04

сили характер развернутого затяжного воспалительного процесса, не имеющего признаков разрешения. Уже на начальном этапе ОПП у них формировались негативные изменения лейкограммы, дающие основание предположить дальнейшее неблагоприятное течение патологического процесса. К ним следует отнести отсутствие прироста числа моноцитов, лимфоцитов и выраженную эозинопению, которые не имели тенденции к нормализации либо усугублялись в ходе развития заболевания.

Лимфоцитарный индекс (ЛИ) представляет отношение числа лимфоцитов к числу нейтрофилов в периферической крови и отражает напряженность клеточного звена иммунитета. Мы определили лимфоцитарный индекс у всех наблюдавшихся детей. Среднее значение ЛИ в 1-й группе детей было достоверно выше, чем во 2-й ($0,71 \pm 0,03$ и $0,52 \pm 0,02$ соответственно, $p = 0,000002$), однако динамика этого показателя по периодам ОПП имела существенные различия в зависимости от прогноза (табл. 3).

Первоначальные значения ЛИ (при поступле-

нии в стационар) у детей обеих групп были равнозначны, однако при благоприятном развитии ОПП уже со второй недели заболевания отмечалось постепенное повышение ЛИ, сохраняющееся до наступления периода клинического выздоровления, тогда как у детей 2-й группы в последующие периоды заболевания отмечалось еще более выраженное снижение ЛИ.

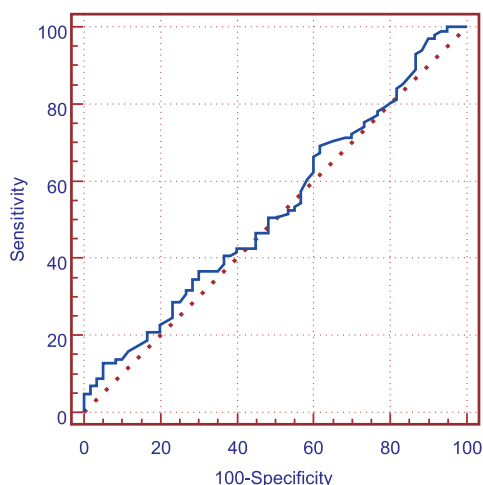
Приведенные значения ЛИ являются средними для исследованных групп детей, однако не отражают степень нарушения клеточного звена иммунитета в зависимости от причины ОПП. Установлено, что на значение данного показателя оказывает непосредственное влияние нозология ОПП (табл. 4).

Полученные данные подтверждают высокое значение иммунных расстройств в развитии некоторых заболеваний, лежащих в основе ОПП у детей (острый гломерулонефрит, онкологические заболевания после химиотерапии).

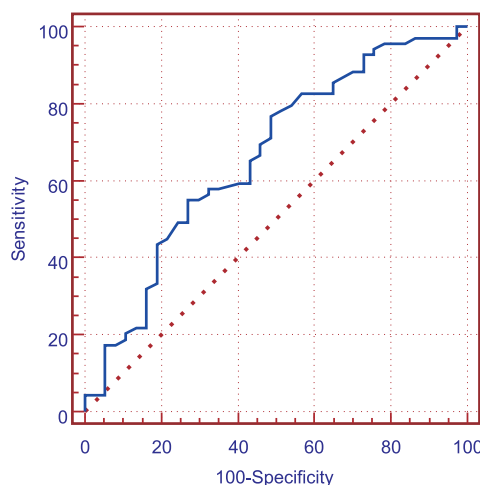
В то же время неясен механизм и причины снижения ЛИ у детей с острыми кишечными инфекциями, что требует дальнейшего выяснения.

ROC-анализ показал, что надежды на статистически значимую прогностическую ценность ЛИ на ранней стадии ОПП не оправдались. Судить о вероятном прогнозе ОПП по этому показателю можно было только со 2-й недели заболевания (рис. 2).

Состояние гуморального звена иммунитета (содержание сывороточных иммуноглобулинов классов G, M и A) изучено нами у 30 детей в начальном периоде ОПП различной этиологии с целью выяснения их клинической и прогностической значимости (табл. 5).



a
Area under the ROC curve = 0,528; Standard error = 0,047; 95% Confidence interval = 0,448 to 0,607.



б
Area under the ROC curve = 0,663; Standard error = 0,053; 95% Confidence interval = 0,565 to 0,752; Difference between areas = 0,135; Standard error = 0,076; 95% Confidence interval = -0,014 to 0,283; Significance level $P = 0,075$.

Рис. 2. ROC кривая оценки прогностической значимости лимфоцитарного индекса у детей с ОПП (а – 1-я неделя заболевания; б – 2-я неделя заболевания).

Таблица 5

Уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови у детей с ОПП в зависимости от ее исхода

Показатель	Доноры	Дети с ОПП	
		1-я группа Медиана (минимум–максимум), n=65	2-я группа Медиана (минимум–максимум), n=34
IgA, г/л	1,82±0,21	1,00 (0,12–3,80)*	0,80 (0,32–2,42)*, #
IgG, г/л	14,52±0,90	11,37 (5,30–29,20)*	7,50 (1,60–24,50)*, #
IgM, г/л	1,93±5,209	1,26 (0,45–3,60)*	1,20 (0,20–3,68)*
ЦИК, ОПх1000	72,20±8,10	58,00 (2,00–269,00)*	65,00 (8,00–181,00)*

Примечание. * достоверное различие с показателями доноров; # достоверное различие с показателями 1-й группы.

Таблица 6

**Прогностическая значимость показателей иммунограммы у детей с ОПП
по данным ROC-анализа**

Показатель	IgA	IgG	IgM	ЦИК
AUC	0,623±0,058	0,739±0,050	0,550±0,060	0,520±0,062
95% ДИ	0,520–0,718	0,641–0,822	0,447–0,650	0,417–0,621
p	0,072	0,0012	0,279889	0,410124
Чувствительность	75,38%	61,54%	81,53%	26,15%
Специфичность	50,00%	79,41%	41,17%	94,11%
Optimal cut-off value	0,76	9,96	0,90	33,00

У всех обследованных детей отмечено снижение сывороточного уровня всех исследованных иммуноглобулинов, что являлось отражением иммунного дистресса. Особо значимые отклонения от нормы выявлены в классе IgG и IgA, при этом у детей 2-й группы уровень IgG был в 2,1, а IgA – в 1,9 раза ниже нормы.

Учитывая, что IgA являются главным классом иммуноглобулинов серозно-слизистых секретов (слюна, отделяемое слизистых оболочек дыхательных и мочеполовых путей) [16], полученные данные могут объяснить высокую подверженность детей с ОПП инфекционным осложнениям со стороны органов дыхания и мочевыводящих путей. Таким образом, нарушения иммунитета у детей с ОПП носят выраженный характер, затрагивая как гуморальный, так и клеточный компоненты иммунной системы. Особенно тяжелые расстройства иммунологической защиты наблюдаются у детей с неблагоприятным развитием ОПП, что позволяет на основе раннего выявления иммунных нарушений прогнозировать исход ОПП и определять тактику иммуномодулирующей терапии.

По данным ROC-анализа статистически достоверную прогностическую значимость в определении исхода ОПП у детей имеет уровень IgG (табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

В отличие от классической гемограммы, предложенной в 1931 г. V. Schilling, представленные нами результаты исследования периферической крови у детей с ОПП отображают не только коли-

чественную и качественную характеристику форменных элементов, но также интегральные гематологические индексы, позволяющие оценить состояние неспецифической резистентности организма, интенсивность и характер воспалительного процесса [17].

Нормальное существование человеческого организма возможно лишь при условии его непрерывной адаптации к разнообразным воздействиям. Эта закономерность, обнаруженная Л.Х. Гаркави и соавт., характеризуется тем, что организм по-разному реагирует на раздражения различной силы, формируя в каждом отдельном случае уникальный профиль биохимических показателей, уровня гормонов, показателей периферической крови [18]. В большинстве случаев изменения неспецифической резистентности организма приводят к изменениям лейкограммы крови, которая отражает интегральные характеристики всех систем, формирующих неспецифические адаптационные реакции организма, и соответствует адаптационной «реакции переактивации» [19].

Уникальный профиль лабораторных показателей в сочетании с клиническими проявлениями формирует своеобразную «клиническую картину» индивидуальной адаптационной реакции на патологический процесс.

Однако один и тот же патологический процесс имеет несколько вариантов исхода (выздоровление, смерть, переход в хроническую форму), что сопровождается, в свою очередь, изменениями уровня адаптационной реакции. В нашем случае клиническое значение оценки адаптационной реакции кро-

ви видится в том, что сравнительный анализ гематологических профилей и индексов в динамике позволяет определить вероятный исход ОПП у детей и предполагаемые объемы терапии на основе доступных и относительно дешевых лабораторных исследований с использованием простых математических расчетов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Динамическое исследование показателей гемограммы с определением эритроцитарных и лейкоцитарных индексов и изучение уровней IgA, G и M позволяет прогнозировать течение и исход ОПП. Прогностически неблагоприятными факторами ее течения у детей являются длительно (более 2 нед) сохраняющийся микроцитоз, снижение лимфоцитарного индекса менее 0,31 и отсутствие его прироста в динамике, снижение уровней IgA и IgG в сыворотке крови на 50% и более от нормальных значений, а также изменения лейкограммы по типу хронического воспалительного процесса без признаков его терминации на фоне моноцитоза, лимфо- и эозинопении. Диагностические возможности современной гемограммы до конца не использованы, и тщательная оценка гематологических показателей и интегральных гематологических индексов, на основе доступных и дешевых лабораторных исследований, уже в начальных стадиях заболевания дает возможность оценить перспективы его развития и предполагаемые объемы интенсивной терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Douma CE, Redekop WK, van der Meulen et al. Predicting mortality in intensive care patients with acute renal failure treated with dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8 (1): 111-117
2. Chertow GM, Lazarus JM, Paganini EP et al. Predictors of mortality and the provision of dialysis in patients with acute tubular necrosis. The Auriculinaritide Acute Renal Failure Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 (4): 692-698
3. Fiaccadori E, Maggiore U, Lombardi M et al. Predicting patient outcome from acute renal failure comparing three general severity of illness scoring systems. *Kidney Int* 2000; 58 (1): 283-292
4. Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC et al. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: Predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (4): 1022-1030
5. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D et al. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006; 34 (7): 1913-1917
6. Миронов ПИ. Острое поражение почек у пациентов отделений интенсивной терапии: проблемы дефиниции, оценки тяжести и прогноза. *Новости анестезиологии и реаниматологии* 2009; (2): 3-17
7. Дубинская ГМ. Принципы лабораторной диагностики в семейной медицине. *Лаб диагностика* 2003; (4): 66-68
8. Гусак ВК, Фисталь ЭЯ, Сперанский ИИ и др. Оценка тяжести эндогенной интоксикации и выбор метода детоксикационной терапии у обожженных по данным лейкоцитограммы и биохимического мониторинга. *Клин лаб диагностика* 2000; (10): 36
9. Островский ВК, Машенко АВ, Янголенко ДВ и др. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определения прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях. *Клин лаб диагностика* 2006; (6): 50-53
10. Иванов ДО. Клинико-лабораторные варианты течения сепсиса новорожденных: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2002
11. Методы клинических лабораторных исследований. Камышников ВС, ред. МЕДпресс-информ, М., 2009; 273: 384
12. Лебедев КА, Понякина ИД. Интерпретация клинического анализа крови с определением субпопуляций лимфоцитов при воспалении. *Аллергология и иммунология* 2002; 3 (1): 50-61
13. Фон Аппен К, Иванович П, Клинкман Х и др. Изменения в картине хронических заболеваний при длительном лечении гемодиализом. *Урол и нефрол* 1995; (5): 25-27
14. Pastan S, Bailey J. Dialysis Therapy. *N Engl J Med* 1998; 338 (20): 1428-1437
15. Rhee P, Wang D, Ruff P et al. Human neutrophil activation and increased adhesion by various resuscitation fluids. *Crit Care Med* 2000; 28 (1): 74-78
16. Ройт А, Бростофф Дж, Мейл Д. *Иммунология*. Пер. с англ. Мир, М., 2000
17. Дяткин ЕВ, Дунаевская СС, Антюфьева ДА. Изучение интегральных гематологических индексов у больных с механической желтухой доброкачественного генеза. *Клин лаб диагностика* 2010; (8): 42-44
18. Гаркави ЛХ, Квакина ЕБ, Уколова МА. *Адаптационные реакции и резистентность организма*. Ростов н/Д, 1990
19. Крылов ВА, Дерюгина АВ, Захарова ОА и др. Неспецифические адаптационные реакции крови при хронической ишемии головного мозга. *Клин лаб диагностика* 2010; (12): 28-30

Поступила в редакцию 10.02.2012 г.

Принята в печать 28.06.2012 г.

© Л.С.Зыкова, А.А.Вялкова, О.В.Бухарин, Э.М.Галлямова, О.В.Мотыженкова, О.К.Любимова, 2012
УДК 616.61-022.7-053.32

*Л.С. Зыкова¹, А.А. Вялкова¹, О.В. Бухарин², Э.М. Галлямова¹,
О.В. Мотыженкова¹, О.К. Любимова¹*

ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗОЛИРОВАННОЙ БАКТЕРИУРИИ У ДЕТЕЙ

*L.S. Zykova, A.A. Vyalkova, O.V. Bucharin, E.M. Gallyamova,
O.V. Motyzenkova, O.K. Lubimova*

CHARACTERISTIC OF ISOLATED BACTERIURIA IN CHILDREN

¹Кафедра факультетской педиатрии Оренбургской государственной медицинской академии, ²Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УРО РАН, г.Оренбург, Россия

РЕФЕРАТ

Инфекция мочевой системы (ИМС) – наиболее распространенная патология детского возраста. Ключевым признаком инфицированности мочевого тракта является бактериурия. Основным лабораторным методом обследования больного с подозрением на ИМС является микробиологический анализ мочи. Определены микробиологические особенности ИМС у детей Оренбургского региона и предложены методы оценки этиологической значимости урофлоры.

Ключевые слова: бактериурия при пиелонефрите, изолированная бактериурия при кишечном дисбактериозе, контаминация мочи, факторы персистенции бактерий, алгоритм диагностики ИМС.

ABSTRACT

Infection of the urinary system (UTI) is the most common abnormality of childhood. A key sign of urinary tract infection is bacteriuria. The main laboratory method of examination of patients with suspected UTI is the microbiological analysis of urine. Microbiological features of UTI in children of the Orenburg region are determined and proposed methods for estimating the etiologic significance urological flora.

Key words: pyelonephritis with bacteriuria, isolated bacteriuria in intestinal dysbiosis, contamination of urine, persistent bacterial factors, the algorithm diagnosis of UTI.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекция мочевой системы (ИМС) – наиболее распространенная патология детского возраста. Ключевым признаком инфицированности мочевого тракта является бактериурия. Основным лабораторным методом обследования больного с подозрением на ИМС является микробиологический анализ мочи. В нефрологической практике нередко возникают трудности при клинической интерпретации синдрома бактериурии у детей. Определены микробиологические особенности ИМС у детей Оренбургского региона и предложены методы оценки этиологической значимости урофлоры. При высеве микрофлоры из мочи необходимо проводить дифференциальный диагноз между активной стадией пиелонефрита, ИМС с изолированной бактериурией, а также контаминацией мочи микроорганизмами, вегетирующими в дистальном отрезке уретры и (или) в периуретральной области [1–4].

Вялкова А.А. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Кафедра факультетской педиатрии Оренбургской государственной медицинской академии. Тел.: 8(3532) 57-22-64, моб. тел.: 8(922) 625-88-75, e-mail: repmanms@mail.ru

Бактериурия в сочетании с лейкоцитурией является ключевым лабораторным тестом ИМС. Принадлежность возбудителей ренальной инфекции (пиелонефрита) к условно-патогенной микрофлоре – естественным обитателям кожи и слизистых оболочек, а также тенденция показателя микробной обсемененности мочи ниже критической величины, особенно у детей раннего возраста, создают определенные сложности в лабораторной диагностике заболевания и обосновывают необходимость поиска дополнительных критериев индикации возбудителя.

Создание диагностического алгоритма при изолированном синдроме бактериурии будет способствовать оптимизации обследования больного и принятию адекватных терапевтических мероприятий.

Новые подходы к лабораторной диагностике при синдроме бактериурии у детей включают определение вида возбудителя, вирулентности с исследованием факторов бактериальной персистенции, направленных на инактивацию механизмов естественной резистентности микроорганизма.

Цель работы – характеристика бактериурии различного генеза у детей и оценка роли факторов персистенции уроштаммов микроорганизмов (антилизоцимной и антиинтерфероновой активности) в их дифференциации

Выбор данных биологических характеристик микроорганизмов в качестве возможных критериев индикации возбудителя уроренальной инфекции не является случайным. Изучение иммунодепрессивной активности инфицирующей микрофлоры исключительно важно для понимания патогенеза заболеваний, вызванных условно-патогенными бактериями [5, 6].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

При пиелонефрите, кишечном дисбактериозе с синдромом изолированной бактериурии у больных и практически здоровых детей проведено исследование мочи с выделением и идентификацией микроорганизмов и изучением биологических свойств секторных посевов по Гоулду с определением степени бактериурии.

Микробиологические исследования основывались на изучении свойств у 561 уроштамма условно-патогенных бактерий – возбудителей пиелонефрита у детей: у 306 штаммов кишечной палочки, 42 штаммов протей, 63 штаммов клебсиелл, 24 штаммов энтеробактера, 32 штаммов цитробактера, 9 штаммов патогенных энтеробактерий йерсиний энтероколита, 30 штаммов синегнойной палочки, 39 штаммов эпидермального стафилококка, 6 штаммов золотистого стафилококка и 10 штаммов энтерококка.

Группу сравнения составили 302 штамма микроорганизмов, выделенных из мочи 140 детей с контаминационной транзиторной бактериурией при обследовании 583 детей, преимущественно дошкольного возраста. У практически здоровых детей частота транзиторной контаминационной бактериурии составила $24 \pm 1,8\%$, у остальных детей ($76 \pm 1,8\%$) моча оказалась стерильной. Эти дети не имели патологического мочевого осадка (кроме однократного посева микрофлоры в количестве 1–10 тыс. КОЕ/мл мочи) и клинических признаков инфицирования органов мочевой системы в момент обследования и по анамнестическим данным. От каждого ребенка при транзиторной бактериурии биологические свойства определялись у 2–3 колоний, выросших на кровяном агаре. Видовой состав при транзиторной бактериурии был представлен штаммами эшерихий (124), клебсиелл (20), протеев (16), цитробактера (12), микрококка (8), эпидермального стафилококка (70), зо-

лотистого стафилококка (6), энтерококка (30) и ацинетобактера (16).

Изучение биологических характеристик микрофлоры при изолированной бактериурии проводилось у 46 штаммов энтеробактерий и псевдомонад, выделенных из мочи детей с кишечным дисбактериозом II–III степени.

У выделенных микроорганизмов по описанным методикам [7, 8] определены маркеры персистенции: антилизоцимная активность и способность флоры к инаktivации антибактериальной составляющей препарата человеческого лейкоцитарного интерферона (антиинтерфероновая активность).

Маркеры персистенции использовались нами для доказательства этиологической роли микрофлоры мочи при пиелонефрите у детей с невысокой степенью бактериурии – в диапазоне от 1 тыс. до 10 тыс. КОЕ/мл мочи [9, 10]. Материалы, полученные в результате исследований, подвергнуты статистической обработке [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе работы проведен анализ бактериурии у детей при пиелонефрите. По результатам исследований рост возбудителя пиелонефрита на питательных средах в диагностически значимой концентрации (≥ 100 тыс. КОЕ/мл мочи) получен у $73,2 \pm 2,4\%$ детей без учета их возраста; реже у детей первого года жизни ($50,8 \pm 6,3\%$). У детей раннего, дошкольного и школьного возраста высокая степень бактериурии отмечалась с большей частотой – в 72, 79 и 81% наблюдений соответственно.

Отчетливая тенденция к низкому микробному числу мочи выявлена нами при протейной почечной инфекции: содержание бактерий в пределах 1–50 тыс. КОЕ в 1 мл мочи наблюдалось независимо от возраста у $53,8 \pm 6,9\%$ больных, достигая величины $66,6 \pm 8,2\%$ у детей грудного возраста. В сравнении с протейным пиелонефритом эшерихиозной этиологии характеризовался более высокой микробной обсемененностью мочи: бактериурия 100 тыс. и более КОЕ в 1 мл мочи имела место у 163 детей из 203 ($80,3 \pm 2,3\%$) при высевах из мочи кишечной палочки. Псевдомонады у наблюдаемых больных высевались в малом количестве – в пределах от 3 до 10 тыс. КОЕ/мл мочи.

Высев микстной инфекции из мочи затрудняет решение вопроса о том, каким именно видом микроорганизмов обусловлена клиническая картина заболевания. Согласно нашим наблюдениям, ассоциативный характер микрофлоры при пиелонефрите у детей выявлен только в 1% наблюдений.

Столь редкое выявление микстной ренальной инфекции у детей, включая детей грудного возраста, мы объясняем строгим соблюдением правил сбора мочи на бактериологический анализ (до начала антибактериальной терапии, после подмывания ребенка, из средней порции мочи при естественном мочеиспускании, под контролем медсестры детского нефрологического отделения, у детей первого года жизни – после пробуждения или вскоре после кормления).

Выявлены достоверные отличия между энтеробактериями и грамположительными кокками в частоте штаммов, ингибирующих лизоцим, и количественной характеристике признака. Антилизотимная активность оказалась наиболее выраженной у штаммов энтеробактерий: встречалась у $78,7 \pm 2,1\%$ клинических штаммов, вызывающих пиелонефрит, тогда как у кокковой микрофлоры антилизотимная активность выявлялась в 5 раз реже (у $14,5 \pm 4,7\%$ штаммов, $p < 0,001$), и средняя величина признака в 3 раза меньше, чем в группе энтеробактерий ($1,5 \pm 0,1$ мкг/мл против $4,2 \pm 0,1$ мкг/мл, $p < 0,001$). Средняя величина антилизотимной активности у энтеробактерий была наибольшей у протеев ($5,1 \pm 0,2$ мкг/мл) и минимальной у цитробактера ($1,9 \pm 0,1$ мкг/мл).

В группе грамположительных кокков инактивация лизоцима была обусловлена только уроштаммами эпидермального стафилококка ($20,5 \pm 6,4\%$ активных культур с уровнем признака $1,5 \pm 0,1$ мкг/мл). Среди клинических штаммов энтерококка и золотистого стафилококка, изолированных из мочи больных пиелонефритом, не найдено лизоцимингибирующих культур.

Антиинтерфероновая активность у штаммов семейства энтеробактерий при пиелонефрите у детей встречалась также с большой частотой ($88,9 \pm 1,4\%$) с уровнем признака $4,8 \pm 0,1$ ЕД. Среди клебсиелл и кишечных йерсиний все штаммы бактерий имели антиинтерфероновую активность и инактивировали бактерицидную составляющую препарата интерферона в диапазоне $4,9 \pm 0,3$ и $4 \pm 0,5$ ЕД соответственно. Среди других представителей энтеробактерий встречаемость антиинтерферонового признака оказалась на уровне $83,3$ – $87,5\%$, однако средняя величина антиинтерфероновой активности у штаммов цитробактера оказалась вдвое выше, чем у штаммов протеев ($6,0 \pm 0,4$ против $3,2 \pm 0,4$ ЕД, $p < 0,05$). Антиинтерфероновая активность у эшерихий – доминирующего патогена пиелонефрита – встречалась с частотой $87,3 \pm 1,9\%$ с уровнем активности $4,9 \pm 0,1$ ЕД.

Среди грамположительных кокков антиинтер-

фероновая активность встречалась реже (у $27,3 \pm 6\%$ культур) с низким уровнем признака ($1,6 \pm 0,2$ ЕД).

Нам не удалось выявить какой-либо закономерности в распространенности и уровне антилизотимной и антиинтерфероновой активности у эшерихий различных серологических групп, а также нетипируемых кишечных палочек и находящихся в серологической R-форме.

При выяснении связи изучаемых маркеров персистенции с источником выделения культур (больные пиелонефритом, здоровые дети) нами установлена важная в практическом отношении закономерность, положенная в основу метода дифференциации возбудителя пиелонефрита от сопутствующей микрофлоры, не имеющей отношения к развитию воспалительного процесса в почечной ткани.

Результаты исследования факторов бактериальной персистенции при транзиторной бактериурии, обусловленной контаминацией мочи флорой уретры и периуретральной области, показали, что среди энтеробактерий-контаминантов мочи у практически здоровых детей обнаружено лишь $14 \pm 2,6\%$ штаммов, инактивирующих лизоцим, с низким уровнем активности ($1,8 \pm 0,2$ мкг/мл) и $5,8 \pm 1,5\%$ культур с антиинтерфероновой активностью, равной $1,2 \pm 0,1$ ЕД. Полученные результаты персистирующих свойств у сопутствующей микрофлоры мочи существенно отличались от маркеров персистенции у кишечных бактерий – патогенов пиелонефрита у детей ($p < 0,05$).

Напротив, получены сходные результаты исследований факторов бактериальной персистенции среди кокков, изолированных из мочи здоровых детей и больных пиелонефритом. Так, уроштаммы кокков у здоровых детей инактивировали мурамидазу в $26,3 \pm 4,1\%$ в концентрации $2,0 \pm 0,4$ мкг/мл, а у больных – в $14,5 \pm 4,7\%$ с антилизотимной активностью $1,5 \pm 0,1$ мкг/мл, различия не являются существенными ($p > 0,05$).

Таким образом, наши данные свидетельствуют о существенных различиях в распространенности и величине антилизотимной и антиинтерфероновой активности у энтеробактерий – доминирующих возбудителей пиелонефрита у детей и распространенных контаминантов мочи и позволяют рекомендовать определение факторов персистенции в качестве дополнительных критериев для дифференциации возбудителя от сопутствующей микрофлоры [12, 13].

Достоверность определения возбудителя пиелонефрита по маркерам персистенции была доказана повторным выделением из мочи микрофлоры одного вида, относящейся к уропатогенным серо-

группам (для эшерихий) и положительным ответом макроорганизма в РПГА с парными сыворотками.

На втором этапе работы изучены биологические свойства уроштаммов микроорганизмов при изолированной бактериурии, обнаруженной у детей при субкомпенсированном кишечном дисбактериозе. Изолированная бактериурия характеризовалась большей распространенностью и более высоким уровнем маркеров персистенции бактерий по сравнению с микрофлорой, контаминирующей мочу здоровых детей. Так, антилизоцимная активность наблюдалась у энтеробактерий и псевдомонад при изолированной бактериурии с частотой $65,2 \pm 7,0\%$ с величиной признака $2,7 \pm 0,2$ мкг/мл. Антиинтерфероновая активность у этих штаммов выявлялась с частотой $54,3 \pm 7,3\%$, достигая среднего уровня $2,3 \pm 0,3$ ЕД. Изолированная бактериурия характеризуется малой вирулентностью выделенной микрофлоры, но в условиях снижения резистентности может трансформироваться в инфекцию мочевой системы [14].

ОБСУЖДЕНИЕ

В наших наблюдениях у 4,3% детей изолированная бактериурия трансформировалась в манифестный пиелонефрит, что диктует необходимость в каждом конкретном клиническом случае выяснять источник поступления микроорганизмов в мочевые пути и принимать меры воздействия на него.

На заключительном этапе работы мы предприняли попытку адаптировать классические методы определения антилизоцимной и антиинтерфероновой активности к условиям практических бактериологических лабораторий. Как известно, классические методы основаны на определении персистентных признаков у суточных агаровых культур бактерий. Нами разработана ускоренная модификация определения антилизоцимной и антиинтерфероновой активности урофлоры, основанная на оценке признаков одномоментно у всех колоний, выросших при первичном посеве мочи на агаре с лизоцимом (интерфероном). Учет результатов производится на 2 сут раньше по сравнению с классической методикой.

Поскольку при соблюдении правил сбора мочи для бактериологического анализа микробные ассоциации при пиелонефрите у детей, по нашим данным, встречаются, редко в соответствии с предложенной модификацией целесообразно первичный посев клинического материала в первый день исследования производить на мясопептонный агар Кольбака с лизоцимом (интерфероном). На второй день исследования подсчитывается степень

бактериурии с отсевом колоний для последующей идентификации выделенной микрофлоры. Затем производится инаktivация колоний парами хлороформа и нанесение слоя питательного агара с тест-культурой. Через сутки инкубации в термостате оцениваются факторы персистенции у всех колоний, выросших на чашке, и делается заключение о принадлежности урофлоры к возбудителю или к сопутствующим микроорганизмам. Учет результатов на основании определения факторов бактериальной персистенции у выделенных из мочи микроорганизмов производится через 40–48 ч с момента доставки клинического материала в лабораторию.

Помимо сокращения времени выдачи результатов, другим преимуществом модификации является повышение числа положительных результатов индикации возбудителя у детей с маломанифестными вариантами пиелонефрита, у которых урокультура характеризуется неоднородностью по маркерам персистенции. При этом исключается ошибка случайной выборки, которая неизбежна при определении факторов персистенции у отдельных колоний.

Полученные материалы свидетельствуют о том, что процент активных колоний на чашке Петри при секторальном посеве мочи зависит от степени активности пиелонефрита. Так, при обследовании детей с уроренальной инфекцией лишь у 25 больных с манифестным пиелонефритом (II–III степени активности) из 60 обследованных ($41,7 \pm 6,4\%$) в посеве мочи находили 100% колоний патогена с антиинтерфероновой активностью. У остальных 35 детей ($58,3 \pm 6,4\%$) с латентным пиелонефритом с I степенью активности воспалительного процесса на чашках с посевом мочи находили от 10 до 80% колоний возбудителя с антиинтерфероновой активностью.

Разработанные нами диагностические критерии индикации возбудителя пиелонефрита под контролем факторов бактериальной персистенции позволили отказаться от способа получения неконтаминированных проб мочи путем катетеризации мочевого пузыря из-за опасности инфицирования органов мочевой системы. Введение катетера разрушает защитный слой мукополисахаридов слизистой оболочки уретры, повреждает эпителий и обеспечивает доступ бактерий к клеткам глубоких слоев слизистой оболочки. Взятие мочи с помощью катетера проводят в исключительных случаях (если ребенок не способен мочиться).

Существует мнение о нецелесообразности использования массовых скрининговых программ для выявления изолированной бактериурии у детей в связи с большими финансовыми и трудовыми

ми затратами [15]. Вместе с тем, нами широко используется в клинической лаборатории микроскопия свежей нецентрифугированной неокрашенной мочи, собранной в стерильную посуду, что позволяет сочетать общий анализ мочи с ориентировочным скринингом на бактериурию. Выявление палочек или кокков при бактериоскопии является показанием для проведения бактериологического посева мочи для точной диагностики бактериурии, ее количественной и видовой характеристики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возбудители пиелонефрита высевались из мочи больных детей в 73,2±2,4% случаев. При этом, в 50% случаев у детей грудного возраста выявлена моноинфекция с превалированием энтеробактерий, обладающих большой распространенностью и высоким уровнем факторов персистенции (антилизоцимной и антиинтерфероновой активностью).

У практически здоровых детей частота транзиторной бактериурии, обусловленной контаминацией мочи, составила 24,1±1,8%, характеризовалась низкой степенью микробной обсемененности мочи и слабо выраженными маркерами персистенции у штаммов энтеробактерий.

Изолированная бактериурия у детей при субкомпенсированном кишечном дисбактериозе по частоте встречаемости и выраженности персистентных свойств энтеробактерий и псевдомонад занимает промежуточное положение между уропатогенами и контаминантами мочи, требует коррекции измененного кишечного микросимбиоза с включением препарата интерферона-виферона-1 или 2 в свечах. По 1 свече 2 раза в день в течение 10 дней, затем по 1 свече через день – 1 мес.

Для оценки этиологической значимости выделенной из мочи микрофлоры предложена модификация ускоренного определения антилизоцимной и антиинтерфероновой активности микроорганизмов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Вербицкий ВИ, Чугунова ОЛ, Яковлева СВ, Таболин ВА. Особенности течения, клиники и диагностики инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы у детей раннего возраста. *Нефрология и диализ* 2001; 3 (2): 230-233
2. Халиуллина СВ, Анохин ВА, Поздеев ОК, Герасимова ЕС. Кишечный дисбиоз – этиологическая и патогенетическая основа синдрома бактериурии. *Казан мед журн* 2003; 84 (1):51-53
3. Вялкова АА. Роль факторов предрасположенности в формировании и хронизации тубулоинтерстициального нефрита у детей: Автореф. дис. д-р мед.наук. М., 1989: 46
4. Вялкова АА, Гриценко ВА. Роль инфекции в развитии соматической патологии у детей. В Игнатова МС., ред. Соматические болезни у детей. Руководство для врачей. ИПК «Южный Урал», М.-Оренбург, 2002:40-73
5. Бухарин ОВ. Персистенция патогенных бактерий. Медицина, М, 1999
6. Гриценко ВА. Микробиологические аспекты инфекции мочевыделительной системы. В: Бухарин ОВ, ред. Экология микроорганизмов человека. УрО РАН, Екатеринбург, 2006: 289-470
7. Бухарин ОВ, Соколов ВЮ. Способ определения антиинтерфероновой активности микроорганизмов. А.с. СССР № 1564191
8. Бухарин ОВ, Усвятцов БЯ, Малышкин АП, Немцева НВ. Метод определения антилизоцимной активности микроорганизмов. *ЖМЭИ* 1984, (2): 27-28
9. Бухарин ОВ, Зыкова ЛС, Соколов ВЮ. Способ выявления инфекционного агента воспалительного процесса. А.с. СССР № 1688883
10. Зыкова ЛС, Керашева СИ, Чернова ОЛ. и др. Способ выявления возбудителя при гнойно-воспалительных процессах. А.с. СССР № 1449587
11. Лакин ГФ. *Биометрия*. Высшая школа, М., 1990
12. Гриценко ВА, Вялкова АА, Бухарин ОВ. Патогенетическое обоснование клинико-микробиологической классификации бактериурии. *Рос вестн перинат и педиатрии* 1977; (5): 43-48
13. Гриценко ВА, Бухарин ОВ, Вялкова АА. Факторы риска развития пиелонефрита у детей. *Рос вестн перинат и педиатрии* 1999; (6): 18-24
14. Smysłowska A, Kozłowski J, Zieliska E, Bodalski J. Urinary tract infections in children under three years of age. *Pol Mercuriusz Lek* 2003; 82 (4):319-321
15. Юшко ЕИ. Инфекция мочевыводящих путей у детей: эпидемиология, этиопатогенез, клиника, исходы и профилактика. *Урология* 2008; (2):57-64
16. Вялкова АА, Гриценко ВА, Гордиенко ЛМ. Инфекция мочевой системы у детей – новые решения старой проблемы. *Нефрология* 2010; 14 (4):63-75

Поступила в редакцию 09.04.2012 г.

Принята в печать 28.06.2012 г.

© К.А.Папаян, С.И.Капустин, Е.П.Федотова, 2012
УДК 616.13/.14-005.6+616-005.6-056]:616.61-002.524

К.А. Папаян¹, С.И. Капустин², Е.П. Федотова³

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ СИНДРОМА АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ И ТРОМБОФИЛИИ У ПАЦИЕНТА С ВОЛЧАНОЧНЫМ НЕФРИТОМ

K.A. Papayan, S.I. Kapustin, E.P. Fedotova

CLINICAL OBSERVATION OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND THROMBOPHILIA IN PATIENT WITH LUPUS NEPHRITIS

¹Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, ²Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, ³кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Россия.

РЕФЕРАТ

Описан случай развития синдрома антифосфолипидных антител и врожденной тромбофилии у пациента с волчаночным нефритом. Показана диагностическая значимость развернутой оценки системы гемостаза и аллельного полиморфизма некоторых генов, ассоциированных с дисфункцией свёртывающей системы крови и развития тромбофилии, иммунологического, морфологического исследования нефробиоптатов при волчаночном нефрите.

Ключевые слова: синдром антифосфолипидных антител, тромбофилия, волчаночный нефрит.

ABSTRACT

The case of antiphospholipid syndrome and congenital thrombophilia development in patient with lupus nephritis is described. The diagnostic significance of detailed assessment of hemostasis system and allelic polymorphism of some genes, associated with dysfunction of blood coagulation system, immunological and morphological analysis of kidney biopsy material in lupus nephritis is shown.

Key words: antiphospholipid syndrome, thrombophilia, lupus nephritis.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром антифосфолипидных антител, или антифосфолипидный синдром (АФС) – это приобретённая аутоиммунная тромбофилия, которая у пациентов имеет следующие характерные клинические проявления: артериальные и венозные тромбозы, повторные выкидыши, тромбоцитопению и неврологические осложнения [1]. Антифосфолипидные антитела (АФА) являются представителями антител Ig классов G и M, редко A, возникающие вследствие дефекта в регуляции иммунной системы врождённого или приобретённого характера [2]. Антифосфолипидные антитела подразделяют на волчаночный антикоагулянт, антикардиолипидные антитела и антитела к β_2 -гликопротеину-1. АФА связываются с плазменными белками (β_2 -гликопротеином-1, протромбином, протеином С и S и/или аннексином V) на отрицательно заряжен-

ных фосфолипидах клеточных мембран, реализуясь в тромботических событиях [3]. Различают первичный и вторичный АФС. Первичный АФС (ПАФС) в детской практике проявляется реже, чем у взрослых. Вторичный АФС (ВАФС) чаще развивается при системной красной волчанке (СКВ) с преобладанием антикардиолипидных антител и волчаночного антикоагулянта. У детей при наличии АФС, как осложнения, возникают венозные тромбозы [4, 5]. В диагностике ПАФС может помочь правильно собранный анамнез: наличие у родственников спонтанных аборт, инфаркта миокарда, инсультов, тромбоза глубоких вен и др. [6]. В 60–80% волчаночный нефрит является одним из основных проявлений системного аутоиммунного васкулита – системной красной волчанки (СКВ) [7, 8], которой чаще болеют девочки (8:1) [9].

Протромботический механизм действия АФА заключается в следующем: блокируя комплексы, состоящие из активных фосфолипидов и коагуляционных протеинов, они приводят, прежде все-

Папаян К.А. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, кафедра факультетской педиатрии СПбГПМА. Тел. : +7-812-542-96-27; E-mail: papayan@inbox.ru

го, к снижению антитромботического потенциала сосудистой стенки [10]. Объясняется это тем, что основным белком-мишенью АФА является β_2 -гликопротеин-1, естественный антикоагулянт сосудистого эндотелия. In vitro присутствие АФА, а именно волчаночного антикоагулянта, проявляется удлинением фосфолипидзависимых тестов гемокоагуляции. Наличие в организме АФА может быть бессимптомным, но обычно результируется формированием артериальных и/или венозных тромбозов. Для того, чтобы установить диагноз антифосфолипидного синдрома, необходимо повторное обнаружение АФА у пациентов не ранее чем через 12 нед после первичного их выявления [11, 12].

Для СКВ у детей характерен полиморфизм клинических признаков: симптомы интоксикации, лихорадка, снижение массы тела, кожные высыпания чаще на скулах в виде «бабочки» или эритематозных пятен, фотосенсибилизация, почечный синдром, полисерозиты, висцериты артриты, артралгии, миозиты, кардиты, неврологические нарушения, лейкопения, лимфопения, анемия, тромбоцитопения. Достоверным для СКВ является наличие антинуклеарных антител – АНА (ANA), антител к ДНК, антифосфолипидные АТ и АТ к кардиолипину. Высокий титр АТ к ДНК указывает на высокую активность заболевания [7, 9].

Дебют волчаночного нефрита при СКВ у детей возникает с гематурии и/или артериальной гипертензии, с сохранной или нарушенной функцией почек; с изолированного мочевого синдрома в виде гематурии, лейкоцитурии и/или протеинурии, нефротического и нефритического синдрома. Люпус-нефрит нередко предшествует другим проявлениям васкулита. Клинические симптомы при волчаночном нефрите у детей: протеинурия (90–100%), нефротический синдром (68–70%), гематурия (более 80%), артериальная гипертензия (15–60%), нарушение функции почек (40–80%) или ОПН (5–20%) [9, 13].

При первых проявлениях почечного поражения у детей с волчаночным нефритом показано проведение биопсии почки для оценки морфологических изменений. В международной и отечественной практике применяют классификацию люпус-нефрита, предложенную International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) с выделением 6 классов и подклассов International Society of Nephrology/Renal Pathology Society [14, 15].

Тромботическую микроангиопатию (тип поражения в виде окклюзии артерий малого калибра, артериол и капилляров клубочков почек тромбами, содержащими фибрин, тромбоциты) связывают с

циркуляцией антифосфолипидных антител, антител к кардиолипину и волчаночного антикоагулянта [16–18]. Нефропатию, ассоциированную с АФС и тромботической микроангиопатией, диагностируют у пациентов с волчаночным нефритом [16, 19]. АФС-ассоциированная нефропатия описана у ребенка с волчаночным нефритом [20].

Лечение волчаночного нефрита у детей и взрослых определяется с учетом морфологических изменений в биоптате почки (согласно морфологической классификации). При люпус-нефрите применяют протоколы пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфаном; комбинированной преднизолонотерапии и цитостатической (алкилирующие соединения, ингибиторы кальцинейрина и синтеза нуклеотидов), антикоагулянтной и антиагрегантной терапии [8, 9, 13, 21–24]. Лечение АФС при СКВ включает сеансы плазмафереза и антикоагулянтную терапию [16, 18–20, 23].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больной Н., 1995 г.р., госпитализирован в специализированный нефрологический стационар клиники СПбГПМА 2010 г. после обнаружения эритроцитурии и микропротеинурии при плановом обследовании в спортивном диспансере – эритроциты до 20 в п/зр., белок – 0,198 г/л. Жалобы на момент госпитализации: утомляемость, длительный кашель. В анамнезе летом того же года перенес ангину и артралгический синдром, отмечались дискоидные эритематозные высыпания в области предплечий, анемия, эпизоды гипертермии до субфебрильных цифр, боли в животе.

При госпитализации: возраст 15 лет, отмечены астенический тип телосложения, бледность кожи и видимых слизистых оболочек, эритема лица, фотодерматоз, пастозность век, увеличение печени. Выявлены: гипохромная анемия без признаков гемолиза: Hb 90 г/л, ер. $3,32 \times 10^{12}/л$, цв.пок. 0,82, умеренный анизоцитоз и пойкилоцитоз. Обращала на себя внимание ускоренная СОЭ до 47–50 мм/ч. В общем анализе мочи – умеренная протеинурия (до 0,3 – 0,5 в разовых порциях), гематурия до 25 в п/зр., единичные гиалиновые цилиндры. Суточная протеинурия не превышала 1,0 г/сут.

Выявлены повышение мочевины до 14,17 ммоль/л, креатинина 0,124 ммоль/л, общий белок 85 г/л, альбумин 36,2%, глобулины: α -1 – 4,7%, α -2 – 13,6%, β – 14,9%, гамма – 30,3%. СКФ (скорость клубочковой фильтрации) по клиренсу эндогенного креатинина была снижена до 33 мл/мин, после лечения в стационаре – 57 мл/мин. КОС в пределах нормы. Отмечалось снижение уровня сывороточного железа до 5,8 мкмоль/л. Группа крови В (III) Rh (+). Выявлены антитела к нативной и денатурированной ДНК (6,82 и 6,49 соответственно при норме 0–1,1 индекса позитивности), к фосфолипидам клеточных мембран (2,98, норма 0–1,1), увеличение ANA до 2,82, снижение C3 и C4 компонентов комплемента. Диагностика антител к кардиолипину методом ИФА определила резкое увеличение их уровня за счёт фракции иммуноглобулинов класса М (IgM): 38,05, в динамике 27,67 при норме 0–12 Ед/мл. Выявлены анти-

фосфолипидные антитела волчаночного типа [по скрининговым и подтверждающим тестам анализа на антифосфолипидные антитела (АФА) волчаночного типа: тест с разведённым ядом гадюки Рассела (dRVVT) нормальные значения ≤ 35 , у пациента 45/44; LA-отношение в норме $\leq 1,2$, у обследуемого – 1,3].

При исследовании системы гемостаза у пациента определялось удлинение активированного парциального тромбопластинного времени (АПТВ) [62 секунды при норме до 38 секунд] и снижение протромбинового показателя по Квику [81% при нижней границе 90%] при достаточно высокой активности провоспалительных белков – факторов VIII [216% при верхней границе нормы до 180%] и Виллебранда [200% при 153% соответственно]. Уровень фибриногена не превышал 5,6 г/л. Такие характерные признаки в виде удлинения фосфолипидзависимых тестов, к которым относятся АПТВ и протромбиновый показатель, выявляют при антифосфолипидном синдроме.

Генетический скрининг ответственных за наследственную тромбофилию генов, проведённый в ФГБУ НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА, выявил следующие изменения: мутацию в гене протромбина G 20210A в гетерозиготном состоянии, гомозиготное носительство полиморфизма в гене тромбоцитарного рецептора HPA-1 A2/A2 и гетерозиготное в гене PAI-1 4G/5G и фибриногена 455 G/A, – предрасположенность к повышению протромботического потенциала и гиперактивности тромбоцитов, снижение фибринолитической активности плазмы крови.

Светооптическое исследование нефробиоптата выполнено с использованием рутинных и диагностических окрасок: гематоксилин-эозин, PAS-реакция, трихром по Массону, конго красный. В материале представлен корковый и мозговой слой почки; в двух гистологических срезах 5 и 7 клубочков, полностью склерозированных нет. Клубочки значительно увеличены, дольчатого вида с неравномерным расширением мезангиального матрикса за счет очаговой мезангиальной (рис., а) и диффузной интракапиллярной гиперклеточности. В просвете капиллярных петель набухший эндотелий, сегментоядерные, мононуклеарные клетки крови, капли гиалиноподобного вещества и нити фибрина. Гломерулярная базальная мембрана (ГБМ) капиллярных петель клубочка одноконтурная, с очаговым удвоением контура (рис., б–г). ГБМ в отдельных капиллярных петлях утолщена, неровная, содержит лентовидные ШИК-позитивные массы по типу «проволочных петель». В 2 клубочках сегментарный гломерулосклероз (см. рис., а). Подоциты гипертрофированы, с ячеистой цитоплазмой. Отмечается острое диффузно-очаговое повреждение канальцев в виде утраты щеточной каймы, зернистой и вакуольной дистрофии и пикноза отдельных ядер. В просвете канальцев эритроцитарные, белковые с клеточным детритом цилиндры. В интерстициальной ткани около клубочков и извитых канальцев очаговые мононуклеарные инфильтраты (рис., д). Тубулярная базальная мембрана отдельных канальцев утолщена, имеет «гофрированный» вид с перитубулярным склерозом. Стенки мелких артериол и венул незначительно утолщены за счет пролиферации клеток эндотелия и мышечного слоя.

Заключение: волчаночный нефрит III–A/C класса (по морфологической классификации ISN/RPS, 2004 г.) в сочетании с тромботической микроангиопатией.

Пациенту обоснован клинический диагноз.

Основной: системная красная волчанка высокой степени активности с поражением кожи, почек, суставов. Волчаночный нефрит с протеинурией, гематурией, фокально-пролиферативный III класс (по ISN/RPS, 2004 г.) с нарушением функции почек, с вторичным антифосфолипидным синдромом и тромботической ангиопатией. Врожденная тромбофилия.

Сопутствующий: сенсibilизация к пищевым, бытовым, бактериальным аллергенам. Инфицирован вирусом герпеса, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейн–Барр.

Осложнение: тромбоз кубитальной вены слева.

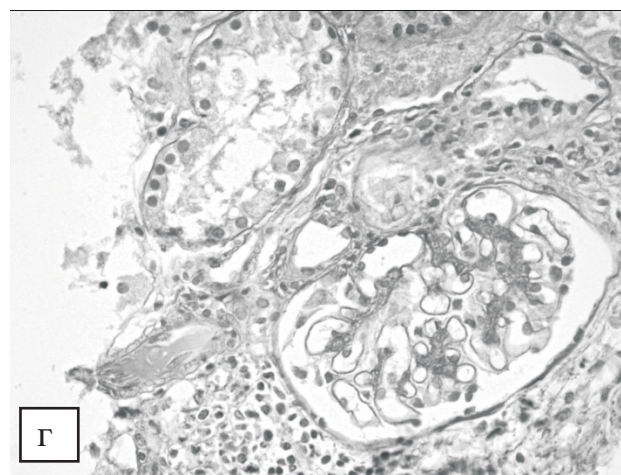
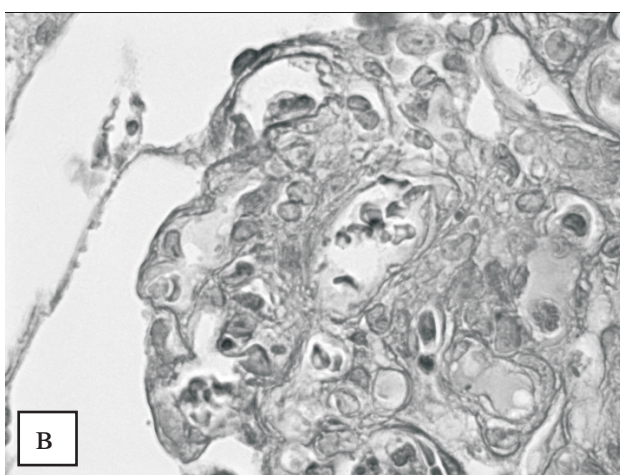
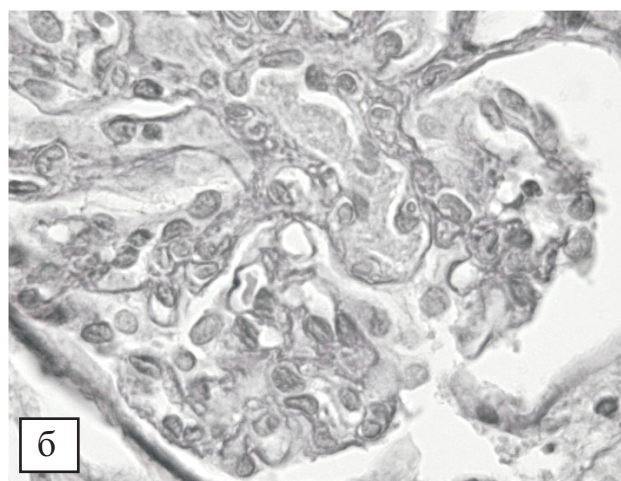
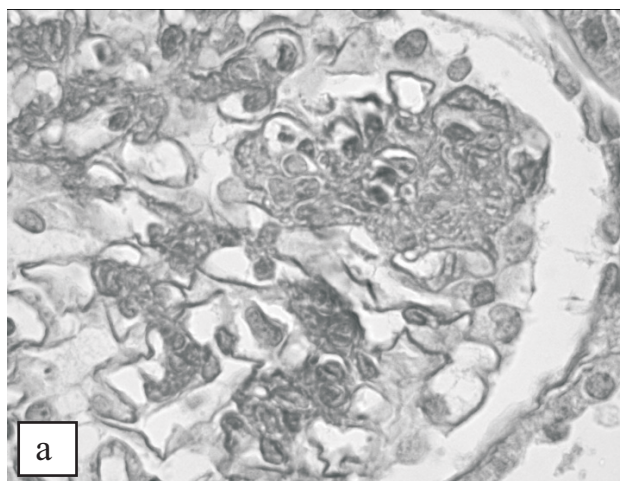
Учитывая диагноз, пациенту назначена следующая терапия: пульс-терапия метилпреднизолоном № 3, преднизолон per os 60 мг/сут 5 нед, затем 40 мг/сут в течение 8 нед с последующим переходом на альтернирующий режим 30 мг/сут через день по настоящее время; препараты К, Са, витамина D при преднизолонотерапии; 5 сеансов плазмафереза для снижения уровня циркулирующих антител; ингибитор синтеза нуклеотидов – майфортин 450 мг/м²/сут в течение 12 мес; антикоагулянты: фраксипарин 0,3 x 2 раза в день в течение 3 мес подкожно с последующим длительным приёмом варфарина в дозе 2,5 мг однократно под контролем международного нормализованного отношения (МНО); антиагрегантная терапия: ацетилсалициловая кислота в виде кардиомагнила 100 мг/один раз в сутки.

В результате лечения достигнута неполная ремиссия. В анамнезе у пациента (2 года) констатированы: восстановление функции почек (уровни мочевины и креатинина в пределах возрастной нормы), СКФ по Шварцу=90 мл/мин. Показатели гемостаза без признаков активации, увеличение индекса АПТВ связано с наличием АФА: АПТВ – 1,36 (норма в пределах 0,8–1,1), фактор VIII – 152% (58–180%), активность фактора Виллебранда – 110% (54–153%), протромбиновый тест по Квику 114% (86–114), D-димер (продукт деградации фибрина) 500, фибриноген 2,3 г/л, активность антитромбина 110,6% (80–120%), снижение уровня волчаночного антикоагулянта. В анализах мочи – протеинурия 0,1–0,2 г/л.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническое наблюдение демонстрирует развитие при волчаночном нефрите ВАФС у пациента с врожденной тромбофилией. Аналогичные наблюдения описаны и у других авторов [6, 23, 25–27].

Антифосфолипидные антитела первоначально описаны у больных системной красной волчанкой, в последующем стало очевидно, что АФА встречаются и у пациентов без каких-либо системных заболеваний [28]. Согласно современным представлениям, диагностика АФС требует наличие одного из характерных клинических признаков (тромбоз или выкидыш) и одного из лабораторных критериев, которые выявляются при двух последовательных обращениях больного с интервалом в 12 нед. Несмотря на то, что до сих пор нет точных сведений, объясняющих патогенез тромбоза у лиц с АФС, тем не менее, некоторые предположения



Структурные изменения в клубочках при волчаночном нефрите. Шик-реакция (препарат Е.П. Федотовой).

а – очаговая мезангиальная пролиферация и сегментарный гломерулосклероз; б – фибриновые тромбы в просвете капилляров клубочка; в – мезангиальная и эндокапиллярная гиперклеточность с удвоением контура ГБМ; г – перигломерулярные мононуклеарные инфильтраты в интерстициальной ткани. Ув.: а, в – 1000; б, г – 400.

имеются. В частности установлено, что мишенью АФА являются протромбин и естественные антикоагулянты, такие как β_2 -гликопротеин-1, протеины С и S. Взаимодействие АФА с комплексами данных белков и фосфолипидами приводит к развитию гиперкоагуляции [29]. Доказан и другой протромботический эффект АФА, который проявляется в их способности напрямую активировать эндотелиальные клетки, вызывать активацию и агрегацию тромбоцитов, активировать систему комплемента [17]. Тромбозы у лиц с АФА, как правило, развиваются при наличии провоцирующего фактора, в роли которого могут выступать травма, инфекция, иммобилизация, установка катетера и др. В этом контексте представляется важным отметить, что у больного тромбоз периферических вен спровоцирован постановкой катетера. Отягощающим моментом в предрасположенности пациента к тромбозу следует считать не только наличие АФА волчаночного типа, но врожденной тромбофилии, обусловленной мутацией G20210A в гене протромби-

на в гетерозиготном состоянии, а также гомозиготным носительством полиморфизма в гене тромбоцитарного рецептора HPA-1 A2/A2 и гетерозиготным в гене PAI-1 4G/5G и фибриногена 455 G/A.

Доказано, что наличие наследственных факторов риска можно рассматривать как генетические маркеры прогрессирования гломерулонефритов, способных провоцировать процессы микротромбообразования в капиллярах клубочков почек, что приводит к прогрессированию гломерулонефритов и развитию почечной недостаточности [30–33]. Гормональная и/или цитостатическая терапия, направленная на подавление аутоиммунного механизма заболевания, сеансы плазмафереза, необходимые для снижения титра циркулирующих АФА, антиагрегантная и антикоагулянтная терапия показаны пациентам с СКВ, волчаночным нефритом, вторичным АФС [30–33].

Данное наблюдение иллюстрирует развитие АФС у больного с волчаночным нефритом с врожденной тромбофилией. Представляется важ-

ным внедрение в педиатрическую нефрологическую практику скрининга на генетические маркеры тромбофилии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. РУССО, М., 2000; 344
2. Шитикова АС. Механизмы нарушения гемостаза при антифосфолипидном синдроме. *Учен записки* 2004; XI(3): 47-58
3. Bauman M, Massicotte MP, Yiu V. Disordered Hemostasis and Renal Disorders. In: Geary DF, Schaefer F, eds. *Comprehensive pediatric nephrology*, 1st ed. Mosby, 2008; 385-394
4. Кикнадзе КГ. Клинические проявления и диагностика антифосфолипидного синдрома в педиатрии: Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2011; 22
5. Noda S, Ogura M, Tsutsumi A et al. Thrombotic microangiopathy due to multiple autoantibodies related to antiphospholipid syndrome. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(4):681-685
6. Козловская НЛ, Савельева СА, Бобкова ИН и др. Нодулярный гломерулосклероз у больной сахарным диабетом 2 типа и комбинированной формой тромбофилии. *Нефрология и диализ* 2009; 11(2):129-132
7. Папаян АВ, Савенкова НД. *Клиническая нефрология детского возраста*. Сотис, СПб., 1997; 720
8. Захарова ЕВ. Роль циклоспорина в лечении волчаночного нефрита [электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.hd13.ru/article/1275>. Дата обновления 12.06.2008
9. Ключкина Н, Насонов Е. Системная красная волчанка: клиника, диагностика, лечение. *Врач* 2008; Специальный выпуск:1-16
10. Георгинова ОА, Рыкова СЮ, Гафарова МЭ и др. Реологические свойства крови у больных системной красной волчанкой с поражением почек. *Материалы пятой всероссийской конференции с международным участием «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии»*. М., 3-5 февраля 2011:127-128
11. Баркаган ЗС, Момот АП, Сердюк ГВ, Цыпкина ЛП. *Основы диагностики и терапии антифосфолипидного синдрома*. Ньюдиамед, М., 2003; 48
12. Макацария АД, Бицадзе ВО, Акиншина СВ. Вопросы патогенеза и профилактики катастрофического антифосфолипидного синдрома в акушерской практике. *Гинекология* 2006; 8(3): 9
13. Папаян АВ, Савенкова НД. *Клиническая нефрология детского возраста*. Руководство для врачей. Левша. Санкт-Петербург, СПб., 2008; 600
14. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:241-250
15. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004; 65:521-530
16. Козловская НЛ, Захарова ЕВ, Зверев ДВ и др. Особенности поражения почек, обусловленного сочетанием гломерулонефрита и АФС-ассоциированной нефропатии при системной красной волчанке. *Нефрология и диализ* 2007; 9(4):439-446
17. Папаян ЛП, Головиной ОГ, Шитикова АС ред. *Тромбоцитопатии, врожденные и приобретенные*. ИИЦ ВМА, СПб., 2008; 320
18. Алексеев НА. *Гематология и иммунология детского возраста*. Гиппократ, СПб., 2009; 1044
19. Chaturvedi S, Brandao L, Geary D, Licht C. Primary antiphospholipid syndrome presenting as renal vein thrombosis and membranous nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(6):979-985
20. Козловская НЛ, Захарова ЕВ, Зверев ДВ и др. Особенности поражения почек, обусловленного сочетанием гломерулонефрита и АФС-ассоциированной нефропатии при системной красной волчанке. *Нефрология и диализ* 2007; 9(4): 439-446
21. Наточина НЮ. Тромбоциты при гломерулонефрите: от тромбоза к воспалению. *Рос вестн перинатол педиатр* 1999 (6):41-46
22. Balow J, Boumpas D, Eessler B et al. Management of the lupus nephritis. *Kidney Int* 1996; 40 [Suppl 53]:83-89
23. Козловская НЛ. *Нефропатия, ассоциированная с антифосфолипидным синдромом: клиничко-морфологическая характеристика, диагностика, лечение*. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006; 239
24. Панютина ЯВ, Папаян КА, Савенкова НД. Нарушения гемостаза при нефротическом синдроме гломерулонефрита. *Нефрология* 2004; 8(4): 32-40
25. Regéczy N, Lakos G, Balogh I, Kappelmayer J, Kiss E. Membranous glomerulonephritis in a patient with inherited activated protein C resistance. *Clin Nephrol* 2000; 53(5):390-393
26. Козловская НЛ, Варшавский ВА, Мирошниченко НГ и др. Клиничко-морфологические особенности поражения почек у больных с генетической формой тромбофилии. *Тер арх* 2009; (8):30-38
27. Чугунова ОЛ, Козловская НЛ, Гуревич АИ, Шумихина МВ. Маркеры поражения почек у детей с наследственной тромбофилией. *Материалы X Российского Конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» и II Конгресса детских врачей Союзного государства*. М., 2011; 229-230
28. Греф Дж, ред. *Педиатрия*. М., 1997; 652
29. Hypercoagulable States – Thrombophilia, p. 1-13 [Электронный ресурс] // www.arupconsult.com/ www.aruplab.com, 02.04/2011
30. Петросян ЭК, Бемянская ТВ, Ильенко ЛИ и др. Полиморфный маркер 4G/5G гена PAI-1 у детей с хроническим гломерулонефритом. *Нефрология* 2006; 10: 56-61
31. Боброва ЛА, Козловская НЛ, Шкарупо ВВ и др. Влияние генетической формы тромбофилии на клиничко-морфологические проявления и характер течения хронического гломерулонефрита. *Нефрология и диализ* 2010; 12(1): 25-33
32. Кузник БИ, Максимова ОГ. *М.Клиническая гематология детского возраста. Учебное пособие*. Вузовская книга, 2010; 496
33. Резников АО, Шестаков АЕ, Петросян ЭК. Генетические маркеры прогрессирования хронического гломерулонефрита. *Материалы Пятой Всероссийской конференции с международным участием Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии*. М., 3-5 февраля 2011; 433

Поступила в редакцию 01.06.2012 г.
Принята в печать 28.06.2012 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, методы эфферентной терапии и т.д.). Кроме того, в каждом номере представлен раздел «Журнал в журнале», в котором публикуются сообщения по актуальным проблемам урологии, вопросам педиатрической нефрологии и нефропатической нефрологии.

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 последипломного образования по нефрологии
- Реклама.

В разделе «Передовые статьи» публикуются работы, выполненные преимущественно по заказам редакции.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

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 (210х295 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 **E-mail: akulikova952@gmail.com**. 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 ссылкой 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.). Упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывают 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 соот-

ветствовать 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!

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 библиографию не рекомендуется включать 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 сносках. 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 иллюстрацию 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.

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-х 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 конкрет-

но 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.

Названия отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в рекомендованных Index Medicus.

В библиографическом описании диссертации или автореферата диссертации приводятся фамилия и инициалы автора, названия работы (курсивом), вид работы (диссертация, автореферат), указывается вид диссертации (докторская, кандидатская), область науки, по которой защищена диссертация, место и год защиты, после точки с запятой – страницы не которые дается ссылка.

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 pulmonare 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

ДИССЕРТАЦИИ И АВТОРЕФЕРАТЫ

1. Данилова ЕИ. *Клинико-микробиологическое обоснование применения пре- и пробиотиков в комплексной терапии хронического пиелонефрита у детей*: Дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2006; 27–29
2. Дзеранов НК. *Дистанционная ударно-волновая литотрипсия в лечении мочекаменной болезни*: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1994; 57–59

СБОРНИКИ ТРУДОВ НАУЧНЫХ ФОРУМОВ

1. Трапезникова МФ, Дутов ВВ, Базасев ВВ и др. «Идеальное» дренирование верхних мочевых путей при лечении мочекаменной болезни. *Материалы Первого Российского конгресса по эндоурологии* (Москва, 4–6 июня 2008). 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 проведена работа. На первой странице статьи должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Редакция, если сочтет необходимым, 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.

Как правило, статьи, направленные в журнал публикуются в порядке поступления в Редакцию. **При прочих равных условиях подписчики имеют право на первоочередное размещение материалов.** В последнем случае к статье должна быть приложена копия квитанции о подписке на журнал.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

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.

Автор (авторы) материалов, представленных в журнал «Нефрология» для публикации, передают журналу на безвозмездной основе на неограниченный срок следующие права:

1. Право на воспроизведение (опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение материалов) без ограничения тиража экземпляров. При этом каждый экземпляр материалов должен содержать имя автора (авторов);
2. Право на распространение материалов любым способом;
3. Право на переработку материалов (создание на его основе нового, творчески самостоятельного произведения) и право на внесение изменений в материалы, не представляющих собой их переработку;
4. Право на публичное использование материалов и демонстрацию их в информационных, рекламных и прочих целях;
5. Право на доведение до всеобщего сведения;
6. Право переуступить на договорных условиях частично или полностью полученные по настоящему договору права третьим лицам без выплаты автору (авторам) вознаграждения.
7. Автор (авторы) гарантирует, что материалы, права на использование которых переданы журналу, являются оригинальным произведением автора (авторов);
8. Автор (авторы) гарантирует, что данные материалы никому ранее официально (т.е. по формально заключенному договору) не передавались для воспроизведения и иного использования;
9. Автор (авторы) передает права журналу на основе неисключительной лицензии;
10. 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;
11. Территория, на которой допускается использование прав на материалы, не ограничена.

Направление автором (авторами) материалов в журнал «Нефрология» для публикации считается согласием автора (авторов) на передачу журналу прав, перечисленных выше.

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: akulikova952@gmail.com интернет-сайт: <http://journal.nephrolog.ru>

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» производится по каталогу агентства «Роспечать».

Подписные индексы: для индивидуальных подписчиков – **45861**; для предприятий и организаций – **45860**; годовая подписка – **47959**.

Абонемент на газету журнал		ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45861									
НЕФРОЛОГИЯ		КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ:									
наименование издания											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс		адрес									
Кому		фамилия, инициалы									
Доставочная карточка		ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45861									
НЕФРОЛОГИЯ											
наименование издания											
Стоимость подписки на 20__ год по месяцам		Количество комплектов									
руб. коп.											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс		адрес									
Кому		фамилия, инициалы									
Телефон:											

Абонемент на газету журнал		ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45860									
НЕФРОЛОГИЯ		КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ:									
наименование издания											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс		адрес									
Кому		фамилия, инициалы									
Доставочная карточка		ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45860									
НЕФРОЛОГИЯ											
наименование издания											
Стоимость подписки на 20__ год по месяцам		Количество комплектов									
руб. коп.											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс		адрес									
Кому		фамилия, инициалы									
Телефон:											

Абонемент на газету журнал НЕФРОЛОГИЯ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 10px;"> <tr> <td style="width: 5%;">1</td><td style="width: 5%;">2</td><td style="width: 5%;">3</td><td style="width: 5%;">4</td><td style="width: 5%;">5</td><td style="width: 5%;">6</td><td style="width: 5%;">7</td><td style="width: 5%;">8</td><td style="width: 5%;">9</td><td style="width: 5%;">10</td><td style="width: 5%;">11</td><td style="width: 5%;">12</td></tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table> Куда почтовый индекс _____ адрес _____ Кому _____ фамилия, инициалы _____	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													47959 индекс издания НЕФРОЛОГИЯ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 10px;"> <tr> <td style="width: 5%;">1</td><td style="width: 5%;">2</td><td style="width: 5%;">3</td><td style="width: 5%;">4</td><td style="width: 5%;">5</td><td style="width: 5%;">6</td><td style="width: 5%;">7</td><td style="width: 5%;">8</td><td style="width: 5%;">9</td><td style="width: 5%;">10</td><td style="width: 5%;">11</td><td style="width: 5%;">12</td></tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table> Куда почтовый индекс _____ адрес _____ Кому _____ фамилия, инициалы _____	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
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 карточка НЕФРОЛОГИЯ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 10px;"> <tr> <td style="width: 5%;">1</td><td style="width: 5%;">2</td><td style="width: 5%;">3</td><td style="width: 5%;">4</td><td style="width: 5%;">5</td><td style="width: 5%;">6</td><td style="width: 5%;">7</td><td style="width: 5%;">8</td><td style="width: 5%;">9</td><td style="width: 5%;">10</td><td style="width: 5%;">11</td><td style="width: 5%;">12</td></tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table> Куда почтовый индекс _____ адрес _____ Кому _____ фамилия, инициалы _____	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													47959 индекс издания НЕФРОЛОГИЯ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 10px;"> <tr> <td style="width: 5%;">1</td><td style="width: 5%;">2</td><td style="width: 5%;">3</td><td style="width: 5%;">4</td><td style="width: 5%;">5</td><td style="width: 5%;">6</td><td style="width: 5%;">7</td><td style="width: 5%;">8</td><td style="width: 5%;">9</td><td style="width: 5%;">10</td><td style="width: 5%;">11</td><td style="width: 5%;">12</td></tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table> Куда почтовый индекс _____ адрес _____ Кому _____ фамилия, инициалы _____	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																						