

На правах рукописи

Чичуга Екатерина Михайловна

МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

14.01.08 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Воронеж – 2015

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России)

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Насташева Татьяна Леонидовна

Официальные оппоненты: **Комарова Ольга Викторовна**
доктор медицинских наук,
Федеральное государственное бюджетное учреждение
"Научный центр здоровья детей" Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
руководитель отдела международных научных связей

Летифов Гаджи Муталибович
доктор медицинских наук, профессор,
государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования
«Ростовский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, заведующий кафедрой
педиатрии с курсом неонатологии факультета
повышения квалификации и профессиональной
переподготовки специалистов

Ведущая организация: государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последиplomного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится ____ _____ 2016 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.009.02 при ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Автореферат разослан «____» _____ 2015 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

А.Я. Кравченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В настоящее время хроническая болезнь почек (ХБП) остается одной из самых актуальных и дискуссионных проблем не только в нефрологии, но и педиатрии. В детской популяции ХБП сопровождается высоким риском развития хронической почечной недостаточности и инвалидизации уже в детском или взрослом молодом возрасте. По показателю распространенности инвалидности у детей и подростков, на долю заболеваний органов мочевой системы приходится в среднем 11,0% (Баранов А.А. и соавт., 2010). Известно, что смертность детей на диализе в 30-150 раз выше, чем смертность в популяции, а ожидаемая продолжительность жизни детей на диализе составляет менее 20 лет (Warady В.А. и соавт., 2007).

Изучение региональных особенностей формирования патологии у детей является ключом к эффективному управлению здоровьем населения (Баранов А.А. и соавт., 2010). Одним из направлений оптимизации диагностики и лечения ХБП, а значит, и возможного замедления прогрессирования нефропатий, является информированность педиатров, нефрологов о региональных особенностях данной патологии у детей. В связи с этим необходимы эпидемиологические исследования хронической болезни почек в различных регионах Российской Федерации, в том числе и в Воронежской области.

Термин «хроническая болезнь почек» уже достаточно полно и широко внедрен во взрослой популяции, выявлены и классифицированы маркеры развития и прогрессирования болезни. Однако многие из таких маркеров неприменимы у детей, прежде всего потому, что структура ХБП у детей и взрослых значительно различается: у взрослых преобладают диабетическая и гипертоническая нефропатии, а у детей – врожденные и наследственные заболевания почек и мочевых путей. Поэтому одним из актуальных направлений современной детской нефрологии является выявление и изучение маркеров ХБП у детей, поскольку ее прогрессирование неизбежно ведет к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН). Дальнейшим перспективным направлением должна быть разработка программ, направленных на замедление прогрессирования ХБП и развития ХПН.

В настоящее время большинство работ посвящено изучению общих, не зависящих от этиологии, маркеров формирования и прогрессирования ХБП у детей с 3-5 стадиями болезни, таких как артериальная гипертензия и протеинурия (Комарова О.В., 2014; Staples A.O. и соавт., 2010; Wong C.S. и соавт., 2009; Kronenberg F., 2009; Warady B.A. и соавт., 2015; Fathallah-Shaykh S.A. и соавт., 2015 и др.). Однако, на ранних (1-2) стадиях болезни прогрессирование ХБП в большей мере определяется патогенетическим механизмом основного заболевания почек, следовательно, поиск маркеров ранних стадий ХБП с учетом этиологии может представлять интерес. Отдельные исследования касаются поиска так называемых «новых» маркеров ХБП: адренормедуллин; аполипопротеин А-IV; сердечный тропонин Т; липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов и др., но ограничение применения «новых» маркеров ХБП заключается в том, что их сложно и экономически затратно исследовать в практической работе нефролога, педиатра. Поэтому необходима разработка простых, доступных маркеров, основанных на клинических, лабораторных и визуализирующих методах обследования детей с учетом этиологии ХБП.

Вышеизложенное обуславливает актуальность настоящей работы, направленной на выявление и изучение диагностической значимости маркеров ХБП у детей при врожденных аномалиях мочевой системы, проведение оценки их клинического использования и включения в панель исследования. Это будет способствовать ранней диагностике ХБП, оптимизации терапии и повышению эффективности профилактических мероприятий, направленных на замедление прогрессирования заболевания.

Цель работы – определить маркеры ХБП у детей при врожденных аномалиях мочевой системы и аутосомно-доминантной поликистозной болезни для оптимизации диагностики и профилактики хронической почечной недостаточности.

В соответствии с поставленной целью были сформулированы следующие задачи:

1. Определить маркеры ранних стадий (1-2) хронической болезни почек у детей с врожденными аномалиями мочевой системы и аутосомно-доминантной поликистозной болезнью.
2. Выявить распространенность хронической болезни почек у детей на поздних стадиях (3-5), то есть при развитии хронической почечной недостаточности.

3. Представить заболевания почек, формирующие хроническую болезнь почек с исходом в хроническую почечную недостаточность, у детей Воронежской области.
4. Определить маркеры прогрессирования хронической болезни почек на различных стадиях при врожденных аномалиях мочевой системы.

Научная новизна

Впервые показано снижение функционального почечного резерва у пациентов с врожденными аномалиями почек и мочевых путей и аутосомно-доминантной поликистозной болезнью при 1 стадии ХБП, что позволяет выделить функциональный почечный резерв в качестве раннего маркера ХБП у этой категории пациентов. Для хронической болезни почек 1-2 стадий у детей с вышеуказанной патологией почек и мочевых путей, кроме снижения функционального почечного резерва, имеют значение такие известные маркеры, как протеинурия и артериальная гипертензия. Подтверждено значение ультразвукового метода исследования почек с доплеровским сканированием для диагностики развития и прогрессирования ХБП у детей с врожденными аномалиями почек и мочевых путей и аутосомно-доминантной поликистозной болезнью. Предрасполагающим фактором ХБП при аутосомно-доминантной поликистозной болезни является масса тела при рождении ребенка более 4000гр.

Установлена распространенность ХБП на поздних стадиях (3-5) в Воронежской области, которая стала в 2 раза выше по сравнению с эпидемиологическими исследованиями 17-летней давности. Структура хронической почечной недостаточности за последние 17 лет несколько изменилась: уменьшилась роль диабетической нефропатии и гломерулонефрита в ее формировании, ведущее место осталось за врожденными аномалиями и наследственными заболеваниями почек и мочевой системы.

Маркерами прогрессирования ХБП у детей с обструкцией мочевых путей и пузырно-мочеточниковым рефлюксом на 2-4 стадиях являются - мужской пол, двусторонняя аномалия развития, анемия и атипичный характер флоры при бактериологическом исследовании мочи в период обострений инфекции мочевой системы. Как для ранних, так и для поздних стадий ХБП подтверждено значение протеинурии и артериальной гипертензии в прогрессировании заболевания.

Практическая значимость работы

Показана правомочность выделения ранних стадий ХБП у детей с врожденными аномалиями мочевой системы и аутосомно-доминантной поликистозной болезнью для динамического наблюдения пациентов с целью предупреждения прогрессирования заболевания. Доказана необходимость проведения пренатального и неонатального ультразвукового исследования почек. Выделенные маркеры ХБП у детей с врожденными аномалиями мочевой системы и аутосомно-доминантной поликистозной болезнью (снижение функционального почечного резерва, протеинурия, артериальная гипертензия, анемия) показывают необходимость их исследования в динамике, как минимум ежегодно. Такие факторы формирования ХБП, как протеинурия, артериальная гипертензия являются также факторами прогрессирования и требуют пристального внимания нефрологов, педиатров. Необходимо учитывать характер микрофлоры мочи при обострении инфекции мочевой системы на фоне обструкции мочевых путей и пузырно-мочеточникового рефлюкса, а также уровень гемоглобина для оценки прогрессирования ХБП. При выявлении факторов прогрессирования ХБП необходимы нефропротективная терапия, срочная хирургическая коррекция врожденных аномалий развития мочевых путей. Особого внимания требуют мальчики, рожденные массой тела более 4000гр., как группа риска по аутосомно-доминантной поликистозной болезни.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Маркеры хронической болезни почек, такие как функциональный почечный резерв, протеинурия, артериальная гипертензия, дефицит паренхимы почек и нарушение кортикального кровотока являются универсальными у детей при врожденных аномалиях мочевой системы (обструкции мочевых путей, пузырно-мочеточниковом рефлюксе, гипоплазии почек, кистозной дисплазии почек) и аутосомно-доминантной поликистозной болезни.
2. Распространенность хронической болезни почек 3-5 стадии у детей Воронежского региона увеличилась в 2 раза за последние 17 лет, составив 56,7 на 1 млн. детского населения, что может быть связано с лучшей диагностикой заболеваний почек, в том числе с внедрением в практику ультразвукового пренатального и неонатального скрининга почек.

3. Такие маркеры хронической болезни почек, как протеинурия, артериальная гипертензия, являются и маркерами ее прогрессирования у детей с обструкцией мочевых путей и пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Для прогрессирования ХБП при обструктивных и рефлюксных нефропатиях также имеют значение мужской пол, двустороннее поражение почек, анемия, атипичная бактериурия при обострениях инфекции мочевой системы (*Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*) и нарушение роста.

Личный вклад автора состоит в моделировании и реализации исследования.

Изучены отечественные и зарубежные источники по теме диссертации. Автором самостоятельно выполнен набор больных, осуществлена их курация, сформирована информационная база данных о пациентах, разработан дизайн исследования, проведено распределение пациентов на рандомизированные группы, проведена статистическая обработка информации, получены и оценены результаты исследования.

Достоверность и обоснованность результатов исследования обусловлена представительностью выборки, обширным первичным материалом, комплексным обследованием пациентов в динамике минимум ежегодно, выбором современных методов обработки статистических данных и критериев в зависимости от нормальности распределения полученных показателей.

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены в практику работы нефрологического отделения (зав. отделением – к.м.н. Т.Г. Звягина), педиатрического отделения для детей раннего возраста (зав. отделением – к.м.н. Л.Н. Луканкина) Воронежской областной детской клинической больницы №1 (главный врач – М.Л. Жидков). Также результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре госпитальной и поликлинической педиатрии (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Т.Л. Насташева) Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко (ректор - д.м.н., профессор И.Э. Есауленко).

Апробация работы. Основные положения диссертации представлены на 16 Конгрессе Международной ассоциации педиатров-нефрологов (Шанхай, 2013), V Международном молодежном медицинском конгрессе (Санкт-Петербург, 2013), VI Всероссийской конференции молодых ученых (Воронеж, 2013), VIII Таболинских

чтениях (Москва, 2014), XIV Российском Конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием (Москва, 2015).

Диссертация апробирована на расширенном заседании кафедр госпитальной и поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и педиатрии, кафедры педиатрии ИДПО Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 4 - в изданиях, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 143 источника (43 отечественных, 100 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 26 таблицами и 18 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Материалом для решения поставленных задач послужили результаты проспективного наблюдения за 163 детьми и подростками от 3-х до 17-ти лет включительно (средний возраст - $9,8 \pm 4,8$ лет), находившимися на лечении в БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» (ВОДКБ №1, главный врач М.Л. Жидков) по поводу врожденных аномалий развития мочевой системы и аутосомно-доминантной поликистозной болезни. Период проспективного наблюдения составил 5 лет (с 2009 по 2013 гг.).

Критерии включения: возраст ребенка 3-17 лет включительно, наличие подтвержденной патологии почек (наличие поликистоза и гипоплазии почек подтверждалось данными компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии почек, наличие обструкции мочевых путей с гидронефрозом – данными внутривенной урографии, наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса 3-5 степени – результатами ретроградной цистографии). Кроме того, в исследовании регистрировались и наблюдались все дети и подростки, имеющие ХБП 3-5 стадии

(т.е. ХПН). Поскольку ВОДКБ №1 является единственным стационаром в Воронежском регионе, где наблюдаются дети и подростки с заболеваниями почек, можно считать, что практически все дети и подростки с хронической болезнью почек в Воронежском регионе находятся под наблюдением в этом лечебном учреждении.

Хроническая болезнь почек и ее стадии устанавливались согласно рекомендациям K/DOQI (2002г.): 1 стадия устанавливалась при уровне СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м², 2 стадия – при СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м², 3 стадия - при СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м², 4 стадия - при СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м², 5 стадия – при СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м². СКФ выявляли по клиренсу эндогенного креатинина и рассчитывали по формуле Шварца (Schwartz G.J., 1976).

Таким образом, структура обследованных больных была следующей: 142 ребенка имели ХБП 1-2 стадии (среди них наблюдались 40 детей с обструкцией мочевых путей, 44 ребенка с ПМР, 20 детей с гипоплазией одной почки, 27 пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью (АДПБ) и 11 больных с кистозной дисплазией одной почки) и 21 ребенок имел ХБП 3-5 стадий: обструктивная нефропатия (n=6; 28,6%), поликистоз почек (n=4; 19,0%), гемолитико-уремический синдром (n=3; 14,3%), двусторонняя гипоплазия почек (n=2; 9,5%), рефлюксная нефропатия (n=2; 9,5%), тубулоинтерстициальный нефрит (n=1, 4,8%), фокально-сегментарный гломерулосклероз (n=1, 4,8%), рабдомиосаркома мочевого пузыря (n=1, 4,8%) и синдром Альпорта (n=1, 4,8%).

У детей с обструкцией мочевых путей, а именно стриктурами мочеточников на различном уровне и клапаном задней уретры, имеющих ХБП 1 стадии, применялся термин «обструкция мочевых путей». У детей с обструкцией мочевых путей или пузырно-мочеточниковым рефлюксом, имеющих ХБП 2-4 стадии, использовались термины «обструктивная» или «рефлюксная» нефропатии, соответственно. Признаки обструктивной или рефлюксной нефропатии имелись у всех обследованных детей, начиная со 2 стадии ХБП, и выражались в фокальном или диффузном склерозе почечной паренхимы (по данным статической нефросцинтиграфии), также сопровождалась протеинурией. Все дети с обструкцией мочевых путей были прооперированы до начала обследования или в процессе проспективного наблюдения. Детям с ПМР 3-5 степени была проведена хирургическая коррекция. Дети с ПМР 2 степени получали консервативное лечение.

Обследование детей включало комплекс анамнестических, клинических, лабораторных (клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, кислотно-основное состояние, бактериологическое исследование мочи, исследование функционального почечного резерва) и инструментальных методов. Показатели физического развития (рост и масса) оценивали по центильным таблицам, в качестве нормативов использовали территориальные стандарты физического развития детей Воронежской области (Пенкин В.Н. и соавт., 2003). Артериальную гипертензию констатировали при систолическом и диастолическом артериальном давлении > 95-го центиля кривой распределения артериального давления в популяции для соответствующего возраста, пола и роста (Национальные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков, второй пересмотр, 2009). Исследование функционального почечного резерва (ФПР) проводилось методом белковой нагрузки (Bosch J.P., 1983). Для получения предельно высокой СКФ использовали нагрузку белком из расчёта 1,5 г/кг массы тела ребёнка, что соответствует 5,0 г отварной нежирной говядины на 1 кг массы тела. Исследовалась СКФ до и после белковой нагрузки (через 2 часа). ФПР определялся как степень увеличения базальной клубочковой фильтрации после стимуляции белком по формуле:

$$\text{ФПР} = \frac{\text{сСКФ} - \text{бСКФ}}{\text{бСКФ}} \times 100\%,$$

где сСКФ - стимулированная клубочковая фильтрация,

бСКФ - базальная клубочковая фильтрация.

При увеличении клубочковой фильтрации в ответ на нагрузку мясным белком более чем на 10% считалось, что ФПР сохранен; если СКФ возростала менее чем на 10% - ФПР считался сниженным.

Рецидив инфекции мочевой системы (ИМС) подтверждали наличием лейкоцитурии (более 2×10^6 /л лейкоцитов в анализе мочи по Нечипоренко), бактериурии $\geq 10^5$ КОЕ/мл. Микробиологический анализ мочи (трехкратные посевы) проводился с изучением чувствительности высеваемой микрофлоры к антибактериальным препаратам. Выделенная флора классифицировалась как типичная при выявлении *E. coli*, атипичная - при обнаружении других

микроорганизмов, а именно: *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Klebsiella* в диагностически значимой концентрации.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office «Excel 2010», STATISTIKA 6.0. по общепринятым методикам вариационной статистики, с определением средней арифметической (M), стандартного отклонения (σ). Производили сравнение долей. Проверка согласия наблюдаемых распределений с нормальным осуществлялась с использованием модифицированного критерия Колмогорова-Смирнова.

В случае малых выборок и статистически значимого отличия распределения от нормального дополнительно применялся непараметрический дисперсионный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Манна-Уитни, Колмагорова-Смирнова.

Был проведен корреляционный анализ показателей анамнеза, данных клинического и лабораторно-инструментального обследования с СКФ (основной показатель стадий ХБП), уровнем креатинина и мочевины сыворотки крови. В корреляционном анализе использовали различные коэффициенты корреляции в зависимости от исследуемых переменных (коэффициент корреляции Пирсона (r), Спирмена (R) или точечный бисериальный коэффициент корреляции Пирсона (r_{pb})).

Критическое значение уровня значимости принималось равным 5%.

Для определения значимости полученных результатов мы провели парно-сопряженный отбор пациентов (метод пара-копий). Парно-сопряженный отбор пациентов осуществлялся среди больных с 1 и 3 стадиями ХБП на основе общих признаков: в первую очередь, характера патологии с учетом степени гидронефроза и/или рефлюкса, метода лечения, степени сморщивания почек, количества пораженных почек, пола, возраста. Остальные анамнестические, клинико-лабораторные данные были взяты для сравнения: центильные показатели длины и массы тела детей, наличие отягощенной по патологии почек наследственности, наличие выкидышей, патологии беременности, характер родов в анамнезе у матерей, масса тела при рождении ребенка, дебют заболевания, центильные показатели артериального давления, уровень гемоглобина, протеинурии, эритроцитурии, характер флоры при бактериологическом исследовании мочи, состояние концентрационной функции почек.

Результаты работы и их обсуждение

Установлено, что у обследованных нами детей с 1-2 стадиями ХБП, в этиологии которой были обструкция мочевых путей или ПМР (n=40; 28,2% и n=44; 31,0%), аутосомно-доминантная поликистозная болезнь (n=27; 19,0%), гипоплазия почки (n=20; 14,1%), кистозная дисплазия почки (n=11; 7,7%), частота выявления клинико-лабораторных и инструментальных признаков заболевания различалась в зависимости от стадии ХБП. Так, артериальная гипертензия регистрировалась у 32 пациентов (22,5%), причем чаще она была выявлена у детей, имеющих ХБП 2 стадии, чем у пациентов с 1 стадией ХБП (73,3% и 16,5%, соответственно, $p < 0,05$). Протеинурия была выявлена почти у половины всех детей (n=70; 49,3%). Она определялась чаще при 2-ой стадии ХБП, чем при 1-ой (66,7% и 47,2% соответственно, $p < 0,05$).

Снижение ФПР выявлялось у 88 пациентов (62,0%). Таких детей в группе с 1 стадией ХБП было 59,1%, а со 2 стадией ХБП - 100,0%, при сравнении долей разница оказалась достоверной - $p < 0,05$. Среди 127 пациентов с 1 стадией ХБП у 42 детей (29,6%) отмечена гиперфльтрация уровень СКФ выше 140 мл/мин/1,73м².

Функция концентрирования была снижена у 52 больных (36,6%), и также достоверно чаще среди больных 2 стадией ХБП (80,0%), по сравнению с больными на 1 стадии болезни (31,5%), $p < 0,05$.

При визуализирующих методах обследования (УЗДС) было выявлено нарушение кортикального кровотока почек у 85 детей (59,9%). У детей со 2-ой стадией ХБП кортикальный кровоток почки был нарушен чаще (100,0%), чем у детей с 1 стадией (55,1%), $p < 0,05$.

Проведенный корреляционный анализ показал, что при 1-2 стадиях ХБП, обусловленной врожденными аномалиями мочевой системы и АДПБ, с уровнем креатинина крови был связан ФПР ($r = -0,69$; $p = 0,008$), уровень артериального давления ($r = 0,48$; $p = 0,00003$), протеинурия ($r = 0,30$; $p = 0,0004$). Протеинурия также была связана с уровнем артериального давления ($r = 0,38$; $p = 0,001$). Выявлена корреляция ФПР с толщиной паренхимы почек ($r_{pb} = -0,38$; $p = 0,002$) и состоянием кортикального кровотока по данным УЗДС ($r_{pb} = -0,34$; $p = 0,007$), уровнем артериального давления ($r_{pb} = -0,31$; $p = 0,01$).

Таким образом, можно определить, что маркерами ХБП 1-2 стадий у детей с врожденными аномалиями мочевой системы и АДПБ являются артериальная гипертензия, протеинурия, снижение ФПР, нарушение кровотока почек (УЗДС).

Физическое развитие у детей с 1-2 стадиями ХБП соответствовало возрасту. Среднюю длину тела (25-75 центилей) имели 77 детей (54,2%), выше среднего (более 75 центиля) – 50 пациентов (35,2%), ниже среднего (менее 25 центиля) – 12 детей (7,4%). Масса соответствовала границам нормы (25-75 центилей) у 95 пациентов (67,0%), у 26 больных (18,3%) отмечался ее избыток (более 75 центиля), у 11 (7,7%) детей масса была снижена (менее 25 центиля).

При анализе детей с кистозными поражениями почек и 1 стадией ХБП были получены данные о более высокой частоте выявления протеинурии ($n=13$ из 27; 48,2%) и синдрома артериальной гипертензии ($n=6$ из 27; 22,2%) у детей с АДПБ, по сравнению с детьми, имеющими кистозную дисплазию почки, среди которых протеинурия и артериальная гипертензия выявлялась у одного ребенка из 11-ти (9,1%), $p<0,05$. Повышение СКФ выше $140 \text{ мл/мин}/1,73\text{м}^2$ было выявлено только среди детей с АДПБ ($n=14$ из 27; 51,9%). Кроме того, треть детей (33,3%) с АДПБ рождались массой более 4000гр., что достоверно отличало их от детей с кистозной дисплазией почки (только 1 ребенок имел массу при рождении более 4000гр., 9,1%), $p<0,05$. Корреляционный анализ показал, что в группе больных с кистозными поражениями почек уровень СКФ был связан с систолическим и диастолическим артериальным давлением ($r=0,59$; $p=0,00001$ и $r=0,55$; $p=0,00005$ соответственно), уровнем протеинурии ($r=0,54$; $p=0,00001$) гемоглобином крови ($r=0,54$; $p=0,0001$), массой ребенка при рождении ($r=0,38$; $p=0,003$).

Снижение ФПР было выявлено у 11 больных с кистами почек (из 31 обследованного), то есть у трети, причем у 4-х - в группе детей с кистозной дисплазией почки (66,7%) и у 7-ми детей с АДПБ (28,0%). Определены значимые корреляции ФПР с уровнем креатинина и мочевины крови ($r=0,34$; $p=0,009$ и $r=0,40$; $p=0,001$ соответственно), с уровнем артериального давления ($R=-0,37$; $p=0,01$), с уровнем протеинурии ($r=-0,42$; $p=0,005$), а также с массой ребенка при рождении ($r=-0,47$; $p=0,001$).

Обструкция мочевых путей выявлялась чаще у мальчиков ($n=25$ из 40; 62,5%), а ПМР – у девочек ($n=26$ из 44; 59,1%). Средний возраст детей с обструкцией

мочевых путей составлял $11,1 \pm 4,2$ года, а детей с ПМР - $9,5 \pm 3,9$ лет ($p < 0,05$). Сравнительный анализ клинико-лабораторных и инструментальных данных среди детей с обструкцией мочевых путей и ПМР статистически значимых различий не выявил, однако несколько большая частота выявления артериальной гипертензии, протеинурии, снижения ФПР, нарушения кортикального кровотока почки при ЦДК наблюдалась среди детей с обструкцией мочевых путей (Таблица 1).

Из таблицы 1 видно, что за время пятилетнего наблюдения снижение ФПР было отмечено у 14 (38,9%) пациентов с обструкцией мочевых путей и у 11-ти (28,9%) с ПМР, причем снижение ФПР не было связано со снижением СКФ – она оставалась выше $90 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ в течение 5 лет. Таким образом, можно сделать вывод о том, что снижению СКФ предшествует снижение ФПР.

Таблица 1

Характеристика клинико-лабораторных показателей и данных УЗИ при обструкции мочевых путей и пузырно-мочеточниковом рефлюксе

	Обструкция мочевых путей n=40	ПМР n=44
Артериальная гипертензия	13 (32,5%)	11 (25,0%)
Протеинурия (рецидив ИМС / ремиссия ИМС)	25 (62,5%) / 22 (55,0%)*	23 (52,3%) / 14 (31,8%)
Нарушение кортикального кровотока при ЦДК	33 (82,5%)**	28 (63,6%)
Снижение ФПР (1-е исследование / повторное исследование через 5 лет)	n=36 22 (61,1%) / 36 (100,0%)	n=38 20 (52,6%) / 31 (81,6%)

Примечание: * - частота протеинурии в период ремиссии ИМС статистически значимо выше среди детей с обструкцией мочевых путей, чем с ПМР;
** - статистически значимо по сравнению с группой ПМР.

Нами были обследованы все пациенты с ХПН (ХБП 3-5 стадии), наблюдавшиеся в Воронежской области в 2012 году, – это 21 ребенок в возрасте от 8 месяцев до 17-ти лет (средний возраст составил $11,0 \pm 4,8$ года): из них 13 мальчиков и 8 девочек.

Было установлено, что распространенность ХПН (ХБП 3-5 стадии) у детей на данный период составила 56,7 на 1 млн., причем у детей, проживающих в г.

Воронеже она была достоверно выше, чем у детей, проживающих в сельской местности (76,6 и 43,7 на 1 млн. соответственно, $p < 0,05$). По результатам исследования, проведенного на кафедре госпитальной педиатрии ВГМА им. Н.Н.Бурденко в 1995 году, распространенность ХПН у детей в Воронежской области составляла всего 23,5 на 1 млн. (Настаушева Т.Л., 1995). Таким образом, распространенность ХПН (ХБП 3-5 стадии) в Воронежском регионе существенно выросла за последние 17 лет.

Распространенность ХБП 3-5 стадии среди детей Воронежской области в 2009-2013 гг. представлена на рисунке 1.



Рис. 1. Распространенность ХБП 3-5 стадии среди детей Воронежской области за 2009-2013гг.

Данные об этиологии ХПН у детей представлены в таблице Таблица 2.

Ведущее место в формировании ХПН у детей Воронежского региона принадлежит врожденным и наследственным заболеваниям почек, среди которых максимально часто регистрируются обструктивные нефропатии (40,0%). Структура этиологии ХПН у детей Воронежской области несколько изменилась за последние 17 лет. Проведенное в 1995 году аналогичное исследование также показало преобладание врожденной и наследственной патологии (Настаушева Т.Л., 1995). Диабетическая нефропатия являлась причиной ХПН у 1 ребенка в 1995 году и ни у одного на современном этапе. Гломерулонефрит в исследовании 17-ти летней давности регистрировался у 3 детей с ХПН, тогда как в настоящее время только один пациент наблюдается с ФСГС.

**Этиологическая структура ХПН у детей Воронежской области
в 2012 и 1995 г.г.**

Этиология ХПН	Число детей, 2012год n (%)	Число детей, 1995год n (%)
Всего	21	11
Врожденные и наследственные заболевания:	15 (71,7%)	7 (63,6%)
<i>Обструкция мочевых путей (обструктивная нефропатия)</i>	6 (40,0%)	3 (42,9%)
<i>Поликистоз почек</i>	4 (26,7%)	-
<i>Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (рефлюксная нефропатия)</i>	2 (13,3%)	3 (42,9%)
<i>Гипоплазия почек</i>	2 (13,3%)	1 (14,3%)
<i>Синдром Альпорта</i>	1 (6,7%)	-
Приобретенные заболевания почек:	6 (28,6%)	4 (36,4%)
<i>Гемолитико-уремический синдром</i>	3 (50,0%)	-
<i>Тубулоинтерстициальный нефрит</i>	1 (16,7%)	-
<i>Фокально-сегментарный гломерулосклероз</i>	1 (16,7%)	-
<i>Рабдомиосаркома мочевого пузыря</i>	1 (16,7%)	-
<i>Гломерулонефрит</i>	-	3 (75,0%)
<i>Диабетическая нефропатия</i>	-	1 (25,0%)

Мы проанализировали показатели длины и массы тела у всех наблюдаемых нами детей с ХПН, распределив их согласно классификации ХПБ на 3 стадии. Как показано на рисунке 2, длина и масса тела детей имели тенденцию к снижению по мере прогрессирования ХБП (от 3 до 5 стадии), особенно это было выражено в отношении длины тела.

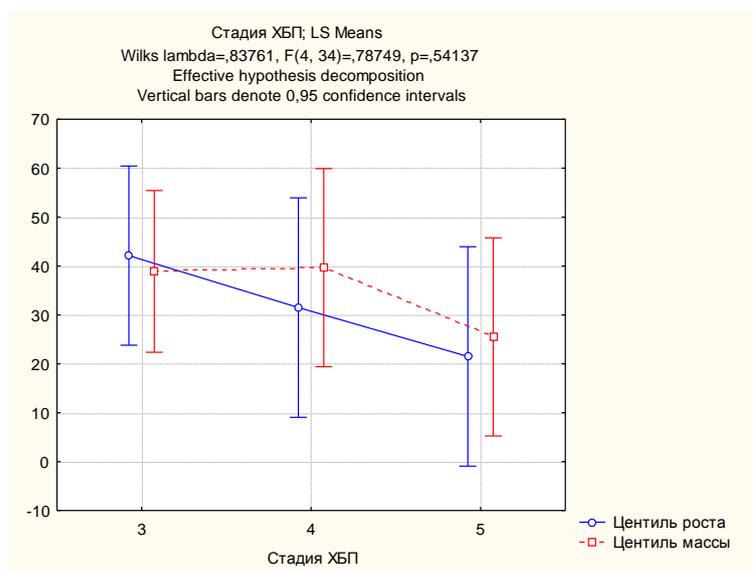
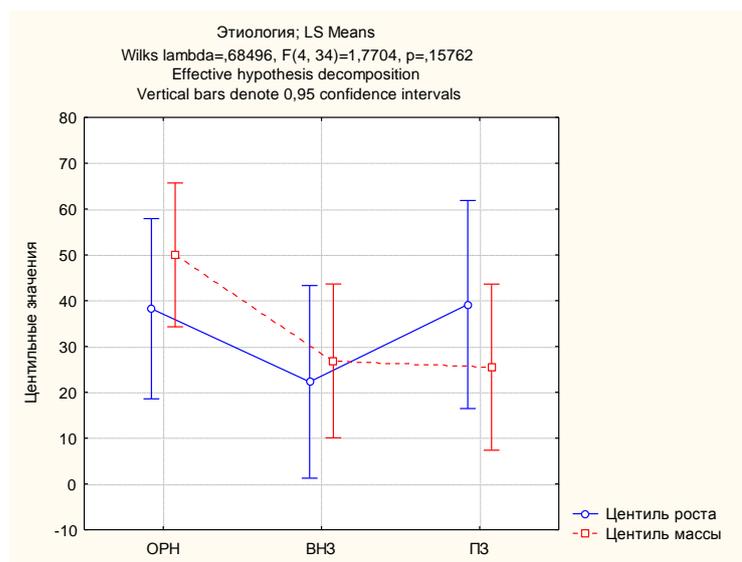


Рис. 2. Динамика длины и массы тела в зависимости от стадий ХБП

На рисунке 3 представлены данные длины и массы тела детей с ХПН в зависимости от этиологии заболеваний почек. Из данного рисунка видно, что длина и масса тела оказались ниже у детей с врожденными и наследственными заболеваниями почек (поликистоз и гипоплазия почек, синдром Альпорта). В данную группу не включены дети с обструкцией мочевых путей и ПМР, мы выделили их в отдельную группу.



Примечания: ОРН – обструктивные и рефлюксные нефропатии;
ВНЗ – врожденные и наследственные заболевания;
ПЗ – приобретенные заболевания.

Рис. 3. Длина и масса тела детей с учетом этиологии ХБП

Артериальная гипертензия установлена у 9 наших пациентов (43,0%): у 3-х - с ХБП 3 стадии (33,3%), у 3-х – с ХБП 4 стадии (50,0%) и у 3-х - с ХБП 5 стадии (50,0%). У детей, имеющих артериальную гипертензию, уровень СКФ был достоверно ниже ($41,7 \pm 27,2$ мл/мин/1,73 м²), чем у детей с нормальными цифрами АД ($53,6 \pm 31,9$ мл/мин/1,73 м²), $p < 0,03$.

Анемия регистрировалась у 13 детей (61,9%): в 7-ми случаях (53,8%) она была легкой степени тяжести, у 5 детей (38,5%) – средней степени тяжести и у одного (7,7%) – тяжелой. При 3 стадии ХБП только у 2 пациентов регистрировалась анемия (22,2%), тогда как у всех детей с ХБП 4 стадии анемия имела место, больных с 5 стадией ХБП, имеющих анемию, оказалось 5 (83,3%).

У пациентов с анемией отмечались достоверно более низкие центильные значения длины тела ($19,0 \pm 20,0$) и более высокие уровни мочевины крови ($19,6 \pm 13,0$)

мМ/л), по сравнению с детьми, имеющими нормальный уровень гемоглобина (центиль роста $56,3 \pm 17,7$; уровень мочевины $11,3 \pm 3,7$ мМ/л), $p < 0,05$.

Протеинурия отмечалась у 13 пациентов с ХПН (61,9%). При ХБП 3 стадии детей, имеющих протеинурию, было 5 (55,5%), при ХБП 4 стадии – 4 (66,7%), при 5 стадии ХБП – 3 (50,0%). Доля протеинурии среди больных с 4 стадией ХБП нарастала, по сравнению с 3 стадией.

Для выявления маркеров прогрессирования ХБП у детей с врожденными аномалиями мочевых путей был проведен анализ изменений клинико-лабораторных данных в динамике при различных стадиях ХБП, а также корреляционный анализ 45 показателей анамнеза, данных клинического и лабораторно-инструментального обследования с СКФ (основной показатель классификации по стадиям ХБП), уровнем креатинина и мочевины сыворотки крови.

В таблице 3 представлены клинические, лабораторные и визуализационные данные детей с различными стадиями ХБП при обструкции мочевых путей и ПМР. В данной таблице показано, что максимальная частота анемии, протеинурии выявлена в группе детей с 3-4 стадиями ХБП, достоверно чаще, чем в группе детей с ХБП 1 стадии. Артериальная гипертензия почти одинаково часто встречалась у детей со 2 и 3-4 стадиями ХБП, статистически значимо отличилась от группы детей с 1 стадией ХБП, где она выявлялась всего в 18,8%. ФПР был снижен у всех больных уже со второй стадии ХБП. Дефицит паренхимы и нарушение кортикального кровотока почек также было выявлено у всех детей, начиная со 2-ой стадии.

Таблица 3

Частота патологических клинико-лабораторных показателей и данных УЗИ у детей с учетом стадии ХБП

Показатели	ХБП 1 стадии n=69	ХБП 2 стадии n=15	ХБП 3-4 стадии n=8
Артериальная гипертензия	13 (18,8%)	11 (73,3%)*	5 (62,5%)*
Анемия	6 (8,7%)	3 (20,0%)*	3 (37,5%)*
Протеинурия	42 (60,9%)	10 (66,7%)	7 (87,5%)
Снижение ФПР	55 (88,7%)	15 (100,0%)	8 (100,0%)
Дефицит почечной паренхимы (УЗИ)	43 (62,3%)	14 (93,3%)	8 (100,0%)*
Нарушение кортикального кровотока (УЗДС)	46 (66,7%)	15 (100,0%)*	8 (100,0%)*

Примечание: * - статистически значимые различия по сравнению с ХБП 1 стадии

У детей с 1 стадией ХБП нами не было установлено значимой корреляции изучаемых показателей с уровнем СКФ. Однако были выявлены связи протеинурии с артериальным давлением ($R=0,44$; $p=0,0001$), артериального давления с ФПР ($R=-0,38$; $p=0,002$), ФПР с толщиной паренхимы и состоянием кортикального кровотока почки по данным УЗИ с ЦДК ($r=0,38$; $p=0,002$ и $r_{pb}=0,34$; $p=0,007$ соответственно).

При проведении корреляционного анализа в группе пациентов, имеющих ХБП 2-4 стадий, были получены достоверные связи СКФ с: 1) наличием атипичной флоры в этиологии ИМС ($r_{pb}=0,66$; $p=0,0006$); 2) полом ребенка ($r_{pb}=0,61$; $p=0,001$, у мальчиков отмечались более низкие уровни СКФ), 3) двусторонним поражением почек ($r_{pb}=0,53$; $p=0,009$), 4) концентрационной функцией почек ($r_{pb}=0,46$; $p=0,02$), 5) уровнем гемоглобина в крови ($r=0,45$; $p=0,02$).

Пол ребенка был достоверно связан с уровнями креатинина и мочевины крови (у мальчиков отмечались более высокие цифры креатинина и мочевины в крови, $r_{pb}=0,44$; $p=0,03$ и $r_{pb}=0,56$; $p=0,005$ соответственно). Уровень креатинина крови прямо коррелировал с артериальным давлением и протеинурией ($R=0,45$; $p=0,03$ и $r=0,43$; $p=0,04$ соответственно), а мочевины – с наличием атипичной флоры в этиологии ИМС и двусторонним поражением почек ($r_{pb}=0,524$; $p=0,01$ и $r_{pb}=0,51$; $p=0,01$ соответственно).

Таким образом, такие показатели, как: атипичная флора в этиологии ИМС, мужской пол, двустороннее поражение почек, анемия, имеют значение в прогрессировании ХБП, начиная со 2 стадии заболевания.

Для подтверждения установленных факторов прогрессирования ХБП у детей с обструкцией мочевых путей и ПМР мы провели отбор пациентов методом пара-копий и проанализировали каждую пару пациентов. Основные результаты представлены в таблице 4. Интересен факт, что у детей, имеющих 3 стадию ХБП, была отягощена наследственность по нефропатиям (их матери страдали хроническим пиелонефритом), тогда как у детей с 1 стадией ХБП наследственность не была отягощена. Манифестация заболевания с клиники мочевой инфекции имело место у всех детей (повышение температуры тела до фебрильных цифр и/или дизурии, и/или лейкоцитурия), однако у детей, имеющих 3 стадию ХБП, инфекция мочевой системы манифестировала на 1-3 года раньше, чем у детей с 1 стадией ХБП. В этиологии пиелонефрита у детей с 3 стадией ХБП выявляли атипичную флору (*Pseudomonas*

aeruginosa), а у детей с 1 стадией ХБП типичную флору (*E. coli*), особенно это касается детей с ПМР. Дети с 3 стадией ХБП имели артериальную гипертензию, стойкую протеинурию, что отличало их от копий-пар с ХБП 1 стадии, дети которой характеризовались нормальным артериальным давлением, отсутствием протеинурии.

Таблица 4

Характеристика пациентов с учетом стадии ХБП (метод пара-копий)

ФИО	1 пара ОМП		2 пара ПМР 4-5 ст		3 пара ПМР 3 ст	
	Б. ХБП 1ст	А. ХБП 3ст	Л. ХБП 1ст	М. ХБП 3ст	В. ХБП 1ст	Д. ХБП 3ст
Пол / Возраст	М / 9	М / 9	М / 16	М / 15	М / 11	М / 11
СКФ по Шварцу, мл/мин/1,73м ²	116	56	140	35,4	117,8	57
Центиль роста	>97	25	97	50	90	50
Наследственность по патологии почек	нет	есть	нет	есть	нет	есть
Характер дебюта заболевания	Le	Le	Le	дизурии	Le	дизурии
Манифестация ИМС, возраст (годы)	3	0	4	2	5	4
Центиль САД	95	>95	50	>95	50	95
Нв, г/л	133	129	151	132	155	129
Протеинурия, г/л	0,16	1	0	0,69	0	0,212
Выделяемая флора (моча)	нет	нет	типичная	атипичная	нет	атипичная

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о возможности использования таких признаков, как протеинурия, артериальная гипертензия, «атипичный» характер микрофлоры в этиологии инфекции мочевой системы и анемия, в качестве маркеров прогрессирования ХБП (3-5 стадии) у детей с врожденными аномалиями мочевых путей, а именно с обструкцией мочевых путей и ПМР.

ВЫВОДЫ

1. Маркерами хронической болезни почек на ранних стадиях (1-я и 2-я) у детей с кистозными поражениями и гипоплазией почек, обструкцией мочевых путей и пузырно-мочеточниковым рефлюксом являются: протеинурия, артериальная гипертензия, ФПР менее 10%, дефицит паренхимы почек и нарушение кортикального кровотока по данным ультразвукового исследования с цветным доплеровским картированием. Предрасполагающим фактором для аутосомно-

доминантной поликистозной болезни может быть рождение ребенка массой более 4000 гр.

2. Распространенность ХПН (ХБП 3-5 стадии) в 2012 году у детей Воронежского региона до 17 лет включительно составила 56,7 на 1 млн. детского населения, она выше в городе Воронеже (76,6 на 1 млн.), чем в сельской местности (43,7 на 1 млн.). За последние 17 лет распространенность ХПН у детей в Воронежской области увеличилась в 2 раза. Ведущее место в формировании ХПН у детей Воронежского региона сохраняется за врожденными и наследственными заболеваниями почек, среди которых максимально часто регистрируется обструктивная нефропатия (40,0%).
3. Маркерами ХБП 3-5 стадий (ХПН) у детей с врожденными аномалиями мочевой системы (обструкцией мочевых путей и пузырно-мочеточниковым рефлюксом) и наследственными заболеваниями (аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью и синдромом Альпорта) являются: артериальная гипертензия, протеинурия, нарушение роста, анемия, прогрессирующие изменения почек по данным ультразвукового исследования с цветным доплеровским картированием.
4. У детей с обструкцией мочевых путей и пузырно-мочеточниковым рефлюксом при 1 стадии ХБП не выявлено клинико-лабораторных показателей, коррелирующих со скоростью клубочковой фильтрации.
5. У детей с обструктивными и рефлюксными нефропатиями маркерами прогрессирования на 2-4 стадиях ХБП являются: мужской пол, двустороннее поражение, протеинурия, артериальная гипертензия, анемия, атипичная бактериурия при обострениях инфекции мочевой системы (*Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Klebsiella*), отставание роста.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наличии у детей с врожденными аномалиями почек и мочевых путей таких признаков, как: протеинурия, артериальная гипертензия, снижение функционального почечного резерва, нарушение кортикального кровотока почек и снижение толщины паренхимы почек по данным ультразвукового исследования с цветным доплеровским картированием, следует назначить нефропротективную терапию, а также хирургическую коррекцию врожденной

аномалии с целью предупреждения прогрессирования хронической болезни почек с развитием хронической почечной недостаточности.

2. Доказана необходимость проведения ультразвукового исследования почек как пренатально, так и в неонатальном периоде с целью выявления врожденной и наследственной патологии мочевой системы (в первую очередь гидронефроза и кистозных поражений почек). Ультразвуковое исследование почек следует проводить в динамике (даже при отсутствии изменений в пренатальном и неонатальном периоде), регулярно, минимум 1 раз в 2 года, начиная с раннего возраста.
3. В план диспансеризации детей с врожденными и наследственными заболеваниями мочевой системы рекомендуется включение ежегодного исследования функционального почечного резерва. Снижение функционального почечного резерва следует расценивать как один из ранних маркеров ХБП.
4. Атипичная бактериурия, выявленная у детей при обострении инфекции мочевых путей на фоне обструкции мочевых путей или пузырно-мочеточникового рефлюкса, может быть одним из факторов прогрессирования ХБП, наряду с протеинурией и артериальной гипертензией.
5. Мальчики, родившиеся массой тела более 4000гр., являются группой риска по ХБП, обусловленной АДПБ, даже при отсутствии ультразвуковых изменений пренатально.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи и материалы конференций

1. Диагностическое и прогностическое значение лейкоцитурии и цитокинов при бактериальном тубулоинтерстициальном нефрите у детей раннего возраста / Т.Л. Настаушева, В.П. Ситникова, С.Т. Андреева, Б.А. Ремизов, Е.М. Горюхина // Нефрология. Материалы Всероссийского конгресса Нефрологов. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 111.
2. Prevalence and structure of Chronic Kidney Disease (CKD) 3-5 stages in children of Voronezh region / T.L. Nastausheva, L.I. Stakhurlova, T.G. Zvyagina, E.V. Stenshinskaya, E. M. Chichuga, N.S. Nastausheva // *Pediatr Nephrol.* – 2013. – Vol. 28, N 8. – P. 1654.

3. Чичуга Е.М. Прогрессирующие заболевания почек у детей / Е.М. Чичуга // Санкт-Петербургские научные чтения – 2013: тезисы V Международного молодежного медицинского конгресса. – Санкт-Петербург, 2013. – С. 232.
4. Чичуга Е.М. Физическое развитие детей с кистами и гипоплазией почек в Воронежском регионе / Е.М. Чичуга, Т.Л. Настаушева, Т.Г. Звягина // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали Науково-практичної конференції Лікарів-педіатрів з міжнародною участю: . – Харків, 2014. – С. 284–286.
5. Клинико-анамнестическая характеристика детей с аутосомно-доминантной болезнью почек (АДПБ) / Е.М. Чичуга, Т.Л. Настаушева, Т.Г. Звягина, Е.Н. Кулакова // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы XIV Российского конгресса. – Москва, 2014. – С. 118-119.
6. Чичуга Е.М. Маркеры хронической болезни почек у детей с врожденными аномалиями мочевой системы / Е.М. Чичуга, Т.Л. Настаушева, Т.Г. Звягина // Сборник тезисов VIII съезда Научного общества нефрологов России. – Москва, 2015. – С. 110-111.

Публикации в изданиях, рекомендованных в ВАК РФ

7. Сравнительная характеристика показателей физического развития подростков 14 лет Воронежской области / В.П. Ситникова, Т.Л. Настаушева, О.А. Жданова, О.В. Минакова, О.В. Жукова, Е.М. Чичуга, А.Е. Назаренко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т.59, №2. – С. 94–99.
8. Хроническая почечная недостаточность (хроническая болезнь почек 3-5 стадии) у детей Воронежского региона / Е.М. Чичуга, Т.Л. Настаушева, О.А. Жданова, Т.Г. Звягина, Л.И. Стахурлова, Н.С. Настаушева // Нефрология и диализ. – 2014. – Т.16, №2. – С. 272–279.
9. Физическое развитие детей с хронической болезнью почек (ХБП) / Н.С. Настаушева, Л.И. Стахурлова, О.А. Жданова, Е.М. Чичуга, Т.Г. Звягина, Т.Л. Настаушева, А.П. Савченко // Нефрология. – 2015. – Т.19, №3. – С. 32–38.
10. Чичуга Е.М. Маркеры хронической болезни почек у детей с обструкцией мочевых путей или пузырно-мочеточниковым рефлюксом / Е.М. Чичуга, Т.Л. Настаушева, Т.Г. Звягина // Педиатрическая фармакология. – 2015. – №4. – С. 407-413.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДПБ - Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь

ИМС – инфекция мочевой системы

ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ФПР – функциональный почечный резерв

ХБП – хроническая болезнь почек

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ЦДК – цветное доплеровское картирование

К/DOQI –Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (Инициативная группа качества лечения почечных заболеваний)