

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Н.БУРДЕНКО» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

**НАСТАУШЕВА
НАТАЛИЯ СЕРГЕЕВНА**

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФИЗИЧЕСКОГО
РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
ПОЧЕК**

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук, доцент
Стахурлова Лилия Ивановна

Воронеж

2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ.....	4 - 9
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. Хроническая болезнь почек у детей: клинико-патогенетические	
сопоставления.....	10 - 33
I.1. Оценка физического развития детей.....	10 - 14
I.2. Хроническая болезнь почек у детей.....	14 - 19
I.3. Показатели физического развития детей с ХБП.....	19 - 26
I.4. Факторы, влияющие на физическое развитие пациентов с ХБП....	26- 33
ГЛАВА II МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	34 - 43
II.1. Группы больных.....	34 - 39
II.2. Методы исследования.....	39 - 41
II.3. Методы статистического анализа полученных результатов.....	41 - 43
ГЛАВА III РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ: ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК НЕГЛОМЕРУЛЯРНОЙ ЭТИОЛОГИИ НА РАННИХ СТАДИЯХ.....	44 - 80
III.1. Сравнительная характеристика физического развития детей с хронической болезнью почек 1-2стадии негломерулярной этиологии.....	44 - 68
III.2. Факторы, влияющие на показатели физического развития детей с хронической болезнью почек 1-2 стадии негломерулярной этиологии.....	68 - 73
III.3. Связь параметров физического развития детей с клинико- лабораторными показателями при хронической болезни почек негломерулярной этиологии.....	73 - 75
III.4. КИМ-1мочи у детей с хронической болезнью почек	

негломерулярной этиологии 1-2 стадии с учетом ожирения.....	75 - 80
ГЛАВА IV.РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ:	
ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ГЛОМЕРУЛЯРНОЙ ЭТИОЛОГИИ НА РАННИХ СТАДИЯХ.....	
IV.1. Сравнительная характеристика физического развития детей с хронической болезнью почек 1-2стадии гломерулярной этиологии.....	81 - 84
IV.2. Факторы, влияющие на показатели физического развития детей с хронической болезнью почек 1-2 стадии гломерулярной этиологии....	84 -89
IV.3. Возможная коррекция нарушения физического развития (массы тела) у детей с хронической болезнью почек 1-2 стадии гломерулярной этиологии.....	89 –94
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	95 - 104
ВЫВОДЫ, ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	105-107
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	108
СПИСОКЛИТЕРАТУРЫ.....	109-119

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Общеизвестно, что физическое развитие (ФР) детей является одним из основных индикаторов их здоровья [27,34,39,43,51,52]. В 1997-2003 г.г. группа экспертов ВОЗ провела исследование по составлению стандартов ФР детей и подростков [136]. Дети, отобранные в исследование, соответствовали определенным критериям: так, они должны были находиться на грудном вскармливании минимум 6 месяцев, их матери не должны были курить и пр. Составленными стандартами ВОЗ пользуются многие педиатры для сравнительной оценки развития здоровых детей в различных регионах, а также для выявления нарушений ФР детей с хронической патологией [65,105,112,117].

Хроническая болезнь почек (ХБП) относится к достаточно часто встречающейся патологии у детей. ХБП является наднозологическим понятием, оно введено в практику врача в 2002г. [3,41,107]. Выделяют 5 стадий ХБП; определяющим параметром классификации является скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [9,49].

ФР детей с ХБП оценивалось многими детскими нефрологами на поздних стадиях – 3-5-ой, то есть когда у пациента развивалась хроническая почечная недостаточность (ХПН). Оценке параметров роста (длины тела) и массы детей на ранних стадиях ХБП (1-ой и 2-ой) в России посвящены единичные работы [1,19,26]. По свидетельству зарубежных авторов, при ХБП 3-5 стадий, где этиологией болезни является негломерулярная патология (чаще всего врожденные аномалии развития почек и мочевых путей), длина и масса тела ниже нормативных показателей, соответствующих возрасту детей. При гломерулярной этиологии ХБП может наблюдаться избыток массы тела, относительно возрастных стандартов, даже на поздних стадиях болезни, в связи с глюкокортикоидной терапией [89,95]. При этом данные о влиянии глюкокортикоидов на физическое развитие детей с ХБП, обусловленной нефротическим синдромом, разноречивы [29, 57,111,115].

Этиология ХБП у детей часто связана с врожденной и наследственной патологией почек и мочевых путей. Немаловажную роль в формировании и прогрессировании ХБП имеет также рецидивирующий пиелонефрит, который является одной из самых частых инфекций у детей и рецидивирует, как правило, на фоне врожденной патологии почек и мочевыводящих путей [5, 9, 12]. Гломерулярные болезни почек, в частности идиопатический нефротический синдром (НС), хотя и встречаются реже, безусловно, вносят свой вклад в формирование ХБП у детей.

В последние годы достаточно много работ посвящено выявлению новых маркеров повреждения почек. Среди этих маркеров КИМ-1 (молекула повреждения почек-1) занимает немаловажную роль [55, 69, 110, 126] . Показано диагностическое значение этого маркера для оценки тяжести поражения почек у детей при ожирении [130]. Поэтому оценка данного маркера при ХБП у детей в зависимости от массы тела была бы полезна для установления степени повреждения почек.

Представляет интерес оценка показателей ФР детей с ХБП, этиологией которой является как наиболее частая патология мочевой системы, а именно, ИМС, так и более редкая гломерулярная патология. При этом выявление изменений ФР на ранних стадиях ХБП (1-ой и 2-ой) и факторов, влияющих на эти изменения, позволило бы проводить целенаправленную терапию и профилактику этих нарушений.

Целью нашей работы явилось повышение качества диагностики и профилактики нарушений физического развития детей с ХБП на ранних стадиях.

В задачи исследования входило:

- 1) Сравнить параметры ФР детей с ХБП 1-2 стадии негломерулярной и гломерулярной этиологии со стандартами ВОЗ;
- 2) Провести сравнительную оценку показателей ФР у детей с ХБП 1-2 стадии негломерулярной этиологии по временным параметрам - в начале 21 века (2001-2002 г.г.) и через одно десятилетие (2011-2012 г.г.);

- 3) Выявить факторы, способствующие изменению показателей ФР у детей с ранними стадиями ХБП различной этиологии;
- 4) Выяснить связь показателей ФР (длина, масса тела, ИМТ) с клинико-анамнестическими и лабораторными показателями детей с ХБП негломерулярной этиологии на ранних стадиях;
- 5) Определить степень повреждения почек у детей с ХБП негломерулярной этиологии с ожирением при исследовании КИМ-1.
- 6) Оценить влияние глюкокортикоидной терапии на физическое развитие детей с идиопатическим НС.
- 7) Определить терапевтические и профилактические мероприятия, снижающие риск нарушений физического развития детей с ХБП на ранних стадиях.

Научная новизна. Установлено, что показатели длины и массы тела детей с ХБП 1-2 стадии, обусловленной рецидивирующим ПН на фоне врожденной аномалии развития почек и мочевых путей, незначительно отличались от стандартов ВОЗ. При этом выявлены различия в длине и, особенно в массе тела у пациентов, обследованных в начале 21 века и через 10 лет: современные больные были несколько выше и имели достоверно большую массу. Факторами, влияющими на показатели физического развития детей с 1-2 стадией ХБП негломерулярной этиологии, явились масса и длина при рождении, социальный статус семьи. Установлена связь показателей физического развития с АД, функцией концентрирования почек, частотой рецидивирования ПН. Выявлено неблагоприятное влияние ожирения при ХБП 1-2 стадии негломерулярной этиологии на течение заболевания, что подтверждается более высокими значениями КИМ-1 в моче детей с ожирением и ХБП, по сравнению с пациентами без ожирения. Показатели массы тела детей с ХБП 1-2 стадии, обусловленной гломерулярной этиологией – идиопатическим НС, значительно отличались от стандартов ВОЗ. Выявлена связь массы тела детей с ИНС с кумулятивной дозой преднизолона в течение последних 6 месяцев. Данная связь терялась у

больных, получавших глюкокортикоидную терапию ранее 6 месяцев до обследования. У детей со стероидочувствительным ИНС при лечении рецидивов заболевания снижение дозы преднизолона с 2мг/кг/сут до 1мг/кг/сут не уменьшало продолжительности последующей ремиссии.

Практическая значимость

Данные работы расширяют возможности педиатров в отношении ранней диагностики, профилактики и терапии нарушений физического развития у детей с ХБП. Результаты исследования показывают целесообразность определения показателей физического развития детей с ХБП согласно критериям ВОЗ, то есть с использованием Z - критерия. На основании результатов сопоставления показателей физического развития и клинко-лабораторных данных при ХБП 1-2 стадии негломерулярной этиологии у детей обоснована важность диагностики избытка массы тела и ожирения. Для оценки физического развития детей с ранними стадиями ХБП показана необходимость учета антропометрических данных при рождении и социального статуса семьи. Рекомендовано определение мочевого КИМ-1 для выявления степени повреждения почек при ХБП негломерулярной этиологии у детей с ожирением. Выявлена возможность уменьшения наиболее частого побочного эффекта преднизолона – ожирения у детей со стероидочувствительным нечасто рецидивирующим ИНС при лечении рецидива заболевания.

Внедрение в практику. Результаты проведенных исследований внедрены в лечебную работу нефрологического отделения Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная детская клиническая больница №1», нефрологическое отделение Бюджетного учреждения здравоохранения Липецкой области «Областная детская больница», используются в учебном процессе на кафедре госпитальной и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им.Н.Н.Бурденко Минздрава России.

Апробация работы состоялась на расширенном заседании кафедр госпитальной и поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и педиатрии, детских инфекционных заболеваний ФГБОУ ВО ВГМУ им.Н.Н.Бурденко Минздрава России.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XVI Международном конгрессе детских нефрологов (Китай, Шанхай, 2013), 47 Европейском конгрессе детских нефрологов (Португалия, Порту, 2014), XIV Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2015), VIII Научном обществе нефрологов России (Москва, 2015), Российской конференции педиатров-нефрологов, урологов «Памяти Альберта Вазгеновича Папаяна посвящается» (Санкт-Петербург, 2016), XV Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2016).

Личный вклад автора. Автором лично проведен анализ литературы, посвященной исследуемой проблеме, отбор больных, разработаны и заполнены карты первичной документации на каждого больного. Проведен ретроспективный анализ историй болезни, лично осуществлено проспективное наблюдение за детьми с ХБП 1-2 стадий с использованием результатов клинико-лабораторных исследований и методов визуализации.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 11 работ, из них 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки РФ для публикации основных материалов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата медицинских наук. Получено свидетельство РФ о государственной регистрации базы данных № 2015621811 «Хроническая болезнь почек у детей Воронежской области».

Структура диссертации. Диссертация изложена на 119 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, клинической характеристики больных, методов исследования, 2-х глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов,

практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 31 таблицей и 19 рисунками. Указатель литературы содержит 137 источников, в том числе 52 отечественных и 85 зарубежных.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У детей с ХБП на ранних стадиях, обусловленной негломерулярной этиологией, показатели физического развития имеют нормальное распределение и незначительно отличаются от нормативных стандартов. Больные, обследованные в текущем десятилетии, имеют достоверно большую массу тела, по сравнению с пациентами, обследованными в начале 21 века. Дети с ХБП 1 и 2 стадии гломерулярной этиологии заболевания значительно отличаются от стандартных нормативных показателей большей массой тела.
2. Факторами, влияющими на физическое развитие детей с ХБП 1-2 стадии негломерулярной этиологии, являются антропометрические данные при рождении и социальный статус семьи. Ожирение неблагоприятно влияет на течение заболевания у этих больных.
3. Масса тела детей с ХБП 1-2 стадии гломерулярной этиологии связана с глюкокортикоидной терапией, данная связь теряется через 6 месяцев после отмены преднизолона.
4. Регулярный контроль длины и массы тела детей с ХБП 1-2 стадии при негломерулярной этиологии заболевания необходим с целью профилактики и терапии ожирения. У детей с ХБП 1-2 стадии гломерулярной этиологии, а именно при стероидочувствительном НС, для уменьшения неблагоприятного влияния глюкокортикоидов возможно снижение суточной дозы преднизолона с 2 мг/кг до 1 мг/кг при лечении рецидивов.

ГЛАВА I.

ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК -КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

I.1. Оценка физического развития детей.

Физическое развитие (ФР) ребенка – важный показатель здоровья [27,34,39,43,51, 52]. Основными параметрами ФР являются длина и масса тела; на их основе изучаются нарушения ФР детей при различной патологии. Длина тела (рост) является одним из наиболее чувствительных показателей, характеризующих здоровье ребенка, поскольку является результатом взаимодействия ряда важнейших факторов: генетических, гормональных, алиментарных, факторов окружающей среды [6, 27,]. Для адекватного роста ребенку необходимо полноценное питание, благоприятное психоэмоциональное окружение, нормальный гормональный баланс, отсутствие хронических заболеваний. Помимо этого, на темпы роста в детстве значительное влияние оказывают семейная предрасположенность и особенности течения беременности. В ряде случаев задержка роста обусловлена недостаточной секрецией соматотропного гормона (СТГ) врожденного или приобретенного характера, однако могут быть и другие причины низкорослости. Генетические факторы в значительной степени определяют тот ростовой потенциал, который ребенок может реализовать в зрелом возрасте. Считается, что наследственностью определяется до 90% вариабельности показателей конечного роста. Рост является полигенным процессом, в котором принимают участие многие гены. Анализ индивидуальной ростовой кривой порой может оказаться весьма полезным уже на первом этапе обследования ребенка. Так, повреждения в гипоталамо-гипофизарной области, возникшие во время родов, как правило, проявляются отставанием в росте с 3-4 лет, тогда как задержка роста вследствие приобретенных причин наблюдается позднее — обычно после 5–7 лет. В ряде случаев задержка роста у ребенка является первым симптомом тяжелого

соматического заболевания. В связи с этим велика роль педиатров, которые первыми сталкиваются с проблемами роста пациента. От, казалось бы, столь рутинной процедуры, как точное и регулярное измерение длины и массы тела, во многом зависят раннее обнаружение неблагополучия в организме ребенка, направление к специалистам и, в конечном счете, своевременное диагностирование и начало лечения заболевания [27]. Также на процессы роста детей могут оказывать влияние и временные параметры, то есть периоды обследования детей. Например, в работе авторов из Нижнего Новгорода установлено, что мальчики 4–7 лет и девочки 5–7 лет, обследованные в 2012 г., были достоверно выше своих сверстников, обследованных 40 лет назад. Современные дошкольники характеризовались иными пропорциями тотальных размеров тела, в отличие от детей конца 60-х и начала 80-х годов. Повысился разброс массо-ростовых соотношений в сторону крайних значений с увеличением доли детей с очень низкой, низкой и пониженной массой тела (1-й, 2-й и 3-й центильные интервалы) при некотором росте доли дошкольников с очень высокой массой тела (8-й центильный интервал)[28].

Многочисленные исследования показывают, что не только заболевания могут влиять на ФР детей; имеют значение наследственные факторы, питание, климатические и социальные условия [39,41,51]. При оценке параметров длины и массы тела детей с различными заболеваниями их сравнивают с нормативными показателями международного или регионального значения. Стандартом нормального ФР детей являются данные исследования Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), проведенные группой экспертов из различных стран в 1997-2003 г.г.[136]. Данное исследование являлось многоцентровым, включало детей из таких стран как: США, Оман, Норвегия, Бразилия, Гана, Индия. Исследования проходили на территориях с социально-экономическими условиями, благоприятными для роста и развития детей, с низкой мобильностью семей. Отбор детей для исследования включал отсутствие заболеваний, влияющих

на рост и развитие, кормление только грудным молоком минимум 4 месяца, введение прикорма с 6 месяцев, естественное вскармливание до 12 месяцев. Исключались многоплодные беременности, курящие беременные и кормящие матери. Главной причиной исключения детей из исследования в Бразилии, Гане, Индии и Омане был низкий социально-экономический уровень, тогда как в Норвегии и США основной причиной явилось несогласие родителей принять участие в обследовании. Доношенные дети с малым весом при рождении (менее 2500гр.), но абсолютно здоровые, были включены в исследование. Эксперты посчитали, что исключение этой категории детей из исследования исказит результаты стандартов. Измерение параметров ФР детей производили стандартизированными методиками специально обученными специалистами под контролем экспертов ВОЗ. Обследование детей было проведено в динамике до 71 месяца и перекрестно несколькими специалистами. При развитии заболеваний у обследованных, влияющих на показатели ФР(повторяющиеся эпизоды диареи, дефицит белка в питании, врожденная гемолитическая анемия, тубуло-интерстициальные заболевания почек, болезнь Крона), дети были исключены из исследования. Общая выборка для динамического и перекрестного исследований составила 8440 детей. Построение кривых показателей длины тела и массы ребенка было тщательным и методичным процессом, который состоял из: детального рассмотрения существующих методов, включая типы распределений и методики сглаживания для определения лучшего подхода; выбора пакета программного обеспечения для проведения сравнительного тестирования альтернативных методов и построения кривых; систематического применения избранного подхода к данным, чтобы создать модели, которые лучше всего подходили к полученным результатам. Таким образом, результаты данного исследования ВОЗ являются стандартом нормального ФР детей и используются учеными при разработках параметров ФР в детской популяции в норме и при патологии [35, 40,89].

Измерение параметров ФР детей проводилось во многих странах и отдельных регионах [3,28,34,35,40,52,73,]. Но таких жестких стандартизированных подходов к выборке детей для исследования, методам измерения, статистической обработке, которые применялись в исследовании ВОЗ, не осуществлено нигде. Поэтому такие результаты изучения ФР детей в общей популяции правильнее считать не стандартами нормального развития ребенка, а справочными нормативными материалами. Подобные исследования проводились и проводятся в НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков (Москва), многих регионах России [3,28,34,40,41,52,].

В нашем Воронежском регионе подобные исследования ФР детей от 1 года до 15 лет проведены в 1997-1999 г.г.; в данную работу были включены более 8000 детей из г. Воронежа и сельской местности [35]. Из исследования исключались дети с хронической патологией, влияющей на ФР ребенка, но не учитывались такие факторы, как питание ребенка, здоровье матери, социальный статус семьи. Поэтому полученные данные центильного (перцентильного) распределения показателей длины и массы тела детей правильнее считать региональными справочными материалами нормального ФР детей, или нормативными справочными материалами. Региональные справочные материалы необходимы, так как проживание детей на территориях с различными климатическими, социальными условиями может изменить их показатели ФР[51,41]. Также очень важным является изучение антропометрических параметров в детской популяции в динамике с одинаковыми методологическими подходами. Подобные исследования способны выявить изменения длины и массы тела детей на современном этапе, выявить тенденции к децелерации или акселерации. Эти изменения могут отражать благополучие или неблагополучие нации в целом.

Результаты исследования 2004-2007 гг. в Москве показали увеличение длины и массы тела школьников в определенных возрастных группах, по сравнению со сверстниками 60-х и 80-х годов [43]. В Воронежском регионе в настоящее время проведены исследования ФР детей

и подростков по аналогичной программе, которая применялась 15 лет назад для разработки справочных материалов. Предварительные данные показали изменение как длины, так и массы тела детей, особенно подростков, по сравнению со справочными материалами ФР детей конца 20 века [40]. Поэтому было бы не совсем правильным ссылаться на стандарты или справочные материалы показателей ФР детей более чем 10-летней давности при проведении исследований в настоящее время. В связи с этим разработка региональных нормативных материалов ФРдетей необходима в динамике каждые 10-15 лет. Итак, делаем вывод, что оценка ФР детей является надежным и нередко ранним маркером нарушения их состояния здоровья [27,67].

I.2. Хроническая болезнь почек у детей

В настоящее время в отечественной и зарубежной нефрологии широко используется термин «Хроническая болезнь почек» (ХБП). Ее изучению посвящено множество работ отечественных и зарубежных нефрологов [4,5,7,8, 9,12, 81]. Потенциально больным с ХБП угрожает развитие терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии; кроме того, ХБП повышает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, предрасполагает к развитию острого повреждения почек, которое в свою очередь ускоряет прогрессирование ХБП, что и определяет глобальный характер проблемы [20,33,49].

Критерии ХБП представлены в табл.1.

Таблица 1.

Критерии ХБП

Пациент имеет ХБП, если присутствует любой из следующих критериев:
1. Повреждение почек ≥ 3 месяцев, которое обнаружено по структурным или функциональным нарушениям почек с или без снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), и проявляется одним или более из

следующих признаков:

- нарушение в анализах крови или мочи
- нарушение, выявленное при визуализирующих исследованиях
- нарушения, обнаруженные при биопсии почки

2. СКФ <60 мл/мин./1,73 м² на протяжении ≥3 месяцев с или без других признаков повреждения почек, приведенных выше.

Ниже представлена классификация ХБП по стадиям, которая осуществляется по данным скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [81].

Стадии ХБП в зависимости от СКФ

Стадия ХБП	СКФ, мл/мин 1,73 м ²
1	≥90
2	60-90
3	30-59
4	15-29
5	<15

При этом у детей широко используется расчетный метод определения СКФ [56,75], чаще по формуле Шварца.

$$C_{cr} \text{ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = \frac{0,55 \times \text{рост (см)}}{Scr \text{ (мг/дл)}}$$

где C_{cr} – клиренс креатинина, Scr – креатинин сыворотки, 0,55 – коэффициент; у детей в возрасте менее 1 года коэффициент равен 0,45, у подростков - мальчиков коэффициент равен 0,7. При ХБП 3-5 стадий заболевание соответствует развитию хронической почечной недостаточности (ХПН).

В обзорном исследовании авторов из НЦЗД (г.Москва) отмечено, что в специализированном нефрологическом педиатрическом отделении

преобладают дети с 1-ой и 2-ой стадиями ХБП. Среди заболеваний, по поводу которых в отделения заместительной терапии госпитализируются дети с поздними стадиями ХБП, преобладают негломерулярные болезни [12, 46]. По мнению других авторов, при выявлении этиологии ХБП у детей также доказано, что пиелонефрит занимает ведущее место в нозологической структуре ХБП у детей [4,7,44]. Немаловажное значение в развитии и прогрессировании ХБП у детей имеет ПМР с рецидивирующим ПН [17, 70,96, 120].

В настоящее время известно, что развитию ХБП у детей способствуют генетические, эндогенные, демографические (пол, возраст) и комплекс экзогенных факторов. Актуальной проблемой является гиподиагностика ХБП у детей, так как течение ее ранних стадий вариабельно и часто непредсказуемо. В связи с тем, что в детском возрасте возможно обратное развитие хронического повреждения почек и восстановление функции органа, то раннее выявление, своевременное лечение болезней почек является важной предпосылкой для предупреждения или отдаления неблагоприятного исхода [5,8]. Сосредоточив внимание на болезнях почек в детском возрасте можно повысить эффективность лечения, так как раннее превентивное вмешательство позволит предотвратить прогрессирование [10]. Предположено, что внедрение трехэтапной системы организации нефрологической помощи детям, раннее выявление факторов риска ХБП, антенатальная и ранняя постнатальная диагностика врожденных пороков органов мочевой системы, мониторинг нефрологического здоровья детей, своевременная нефропротективная терапия позволят предотвратить прогрессирование ренального процесса и снизить инвалидность детей и взрослых по причине ХБП [4, 16, 48]. Молекулярно-генетическим факторам прогрессирования ХБП посвящено немало работ [25, 37, 50]. В одном из исследований авторы определяли динамику содержания сывороточных маркеров апоптоза для оценки прогноза ХБП у детей; участвовали 68 детей с ХБП 1-3-й стадий в возрасте 3-17 лет. Получены отличные от нормальных

значения sFas-R, sFas-L, аннексина V у детей на всех стадиях ХБП. Содержание цитохрома C достоверно превышало физиологический диапазон у детей с ХБП 1-й ст., однако имело тенденцию к повышению и на 2-й и 3-й ст. ХБП. При проведении дисперсионного анализа была установлена сильная корреляция между уровнем протеинурии и совокупностью всех 4-х сывороточных показателей. У детей с неиммунной патологией без нарушения функций почек и у пациентов со 2-й стадией ХБП при сравнении сывороточных уровней маркеров апоптоза в условиях терапии ингибиторами АПФ и в отсутствии такого лечения установлено значимое повышение содержания sFas-R у пациентов без нефропротективной терапии. Авторы делают вывод, что в развитие и прогрессирование ХБП вовлечены как Fas-опосредованный, так и митохондриальный путь программируемой гибели гломерулярных и тубулярных клеточных структур почек. Применение с нефропротективной целью ингибиторов АПФ уменьшает степень выраженности процессов апоптоза в них [15]. В аналогичном исследовании представлены результаты определения биомаркеров формирования нефросклероза при ХБП у детей. Биомаркеры (эндотелин 1-21, антигены ингибитора активатора плазминогена (AgPAI-I), гомоцистеина, молекул межклеточной адгезии (sVCAM-I, sICAM-I) определены у 126 детей с ХБП 1-4 стадии в возрасте 2-18 лет. У обследованных больных установлено статистически значимое увеличение сывороточных уровней эндотелина 1, гомоцистеина, антигена PAI-1 и молекул межклеточной адгезии, обладающих вазоконстрикторным, протромбогенным и провоспалительным действием с одновременным уменьшением продукции оксида азота по мере прогрессирования ХБП от 1-ой до 4-ой стадии. Эти данные свидетельствуют об участии эндотелиальной дисфункции в формировании ХБП и указывают на возможность использования изученных соединений в качестве диагностических биомаркеров прогрессирования ХБП у детей [38]. По данным исследования, проведенного в г.Воронеже, маркерами прогрессирования ХБП на ранних стадиях (1–2-я) у детей с

обструкцией мочевых путей или ПМР являются протеинурия, артериальная гипертензия, снижение функционального почечного резерва и нарушение кортикального кровотока по данным цветного доплеровского картирования. Также маркерами прогрессирования могут служить мужской пол, двусторонняя аномалия мочевых путей, анемия, атипичная бактериурия, выявляемая при бактериологическом исследовании мочи у пациентов с инфекцией мочевой системы [47]. В одном из исследований авторы поставили своей целью установить связь частоты важнейших симптомов прогрессирования - артериальной гипертензии и анемии со стадией ХБП у детей. Обследовано 295 пациентов с ХБП: 213 детей с гломерулопатиями, 82 ребенка с негломерулярными заболеваниями. Установлено, что частота АГ и анемии увеличивается по мере нарастания стадии ХБП. Наиболее существенные различия обнаружены между ранними и поздними стадиями ХБП. Меньшее влияние на частоту этих симптомов оказывает характер болезни [12]. Авторы этой и другой работы [21] считают, что целесообразно продолжить поиск маркеров сердечно-сосудистых осложнений на ранних стадиях ХБП, а также установить целевые значения артериального давления и гемоглобина в зависимости от стадии ХБП у детей [12]. Влияние характера заболевания на частоту АГ при ХБП выразилось в более раннем ее нарастании при гломерулопатиях. Частота анемии, по данным авторов, нарастает только на поздних стадиях ХБП. По данным частотного анализа, анемия развивалась несколько чаще при негломерулярных заболеваниях, чем при гломерулярных. Однако, влияние характера почечного повреждения на частоту развития анемии было менее отчетливым, чем связь с поздними стадиями ХБП. Исследования у детей с ХБП, по мнению авторов, должны быть продолжены в направлении поисков ранних маркеров сердечно-сосудистых осложнений, установления целевых значений АД и гемоглобина, а также выяснения связи стадий ХБП с состоянием фосфорно-кальциевого обмена, костного скелета, физического развития [12]. При ХБП установлены не только изменения ФР, но когнитивные расстройства [42]. Уровень

сывороточного креатинина, мочевины, клиренс эндогенного креатинина, артериальная гипертензия, изменения в моче – это традиционные маркеры повреждения почек. Но эти маркеры не всегда обладают достаточной чувствительностью и/или специфичностью для определения степени повреждения почек. Поиск таких маркеров, которые показывают степень повреждения почек, необходимы для практической медицины. KIM-1 - трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 9 кДа, который не определяется в здоровых почках. Он накапливается в большом количестве в проксимальных канальцевых клетках после ишемического и токсического повреждения почек и является полезным ранним диагностическим маркером [129, 135]. Важно, что его определяют в моче, поэтому он не только чувствительный, но и неинвазивный маркер тубулоинтерстициального повреждения почек [127, 132].

I.3. Показатели физического развития детей с ХБП

Изучение параметров ФР детей при ХБП, чаще длины тела, проводилось многими учеными [58,80,88,95]. В основном данные исследования касались 3-5 стадий заболевания, то есть при развившейся ХПН. Авторы этих работ указывают, что до 60% детей с ХПН имели значительное отставание роста, то есть когда среднее стандартное отклонение роста было больше - 2,0 (SDS > - 2). Наши исследования [45] также показали, что при ХБП длина тела детей значительно отставала от нормативных возрастных показателей на стадиях ХПН.

В 2007 г. опубликованы данные о ФР детей с почечной патологией [19], причем изучены не только длина и масса тела, но и ряд других параметров. На основе антропометрических исследований, проведенных в Москве в 1980-е годы, рассмотрены особенности ФР детей 3–7 лет, страдающих нефропатиями. В качестве контроля использовали данные здоровых детей г.Москвы 3–7 лет, обследование которых проводили в яслях и детских садах города (605 мальчиков, 677 девочек) практически в те же сроки, что и детей с почечной патологией. Это

полностью исключало риск столкновения с эпохальными проявлениями различий, которые неоднократно отмечались во второй половине 1980-х годов для детей всех возрастов. Отмечено, что реальных различий между группами здоровых и больных детей не наблюдалось. Ростовые процессы у детей, страдающих нефропатиями, в основном не отличались от процессов, характерных для здоровых детей этих же возрастов, даже небольшие расхождения, наблюдавшиеся в 3-х летнем возрасте в продольном росте (длина тела, длина ноги) между больными и здоровыми детьми, с возрастом сокращались. Детальный анализ ростовых кривых показал, однако, что для большинства антропометрических параметров (кроме тазового диаметра и обхвата груди) линии, характерные для больных детей, располагались несколько ниже аналогичных линий контрольной группы. Подобные различия можно было отметить для подкожно-жировой складки, измеренной на трицепсе. Для складки, измеренной под лопаткой, была свойственна обратная картина с несколько более высокой выраженностью у больных детей. Эти различия не достигали статистической достоверности и могли быть расценены только как определенные тенденции. В то же время специальный дискриминантный анализ, предпринятый ранее, позволил оценить более низкое расположение возрастных кривых длины тела и ноги, плечевого диаметра, обхвата бедра и подкожно-жировой складки на трицепсе у больных детей, как явление неслучайное. Возможно, эти различия в какой-то мере связаны с исходными задержками роста у больных детей и объясняются влиянием патологических процессов. Однако, несмотря на исходное ростовое запаздывание, характерное в целом для группы больных детей, у них затем, по всей видимости, наблюдается ускорение ростового процесса. Этот факт, по мнению автора, требует целенаправленного изучения. Таким образом, автором сделан вывод, что у детей 3–7 лет, страдающих нефропатиями, средние статистические параметры ведущих антропометрических показателей не отличаются от контрольной группы

здоровых детей. Для скелетных и обхватных размеров тела отмечен типичный для периода первого детства монотонный ростовой процесс, для жировых складок – характерная для этого периода динамика уменьшения величин, сменяющаяся к концу рассматриваемого периода некоторым их увеличением. При сопоставлении динамики ведущих размерных признаков у детей с почечной патологией с аналогичной динамикой у здоровых детей можно отметить более низкие значения длины тела и ноги, плечевого диаметра, обхвата бедра и жировой складки на трицепсе у больных. Обратные различия с большими значениями у больных детей обнаруживаются для жировой складки, измеренной под лопаткой. Несмотря на исходное запаздывание процессов роста, у детей с почечной патологией наблюдается затем некоторое ускорение ростовых процессов, которое у здоровых детей на этом этапе онтогенеза отсутствует. Этот факт, с точки зрения авторов требующий проверки на других материалах, может быть, однако, расценен, как явление «наверстывающего» роста, обусловленное, по всей видимости, терапевтическими мероприятиями, применявшимися больным детям в медицинских учреждениях[19].

В одной из единичных работ, касающихся изучения ФР детей с ранними стадиями ХБП, были изучены показатели ФР у 324 детей с ХБП 2-5 стадий за период 2000-2012 г.г. в Сербии [123]. По мнению авторов, задержка роста остается серьезной проблемой у детей с ХБП, при этом больше всего страдают дети с наследственной патологией почек. Задержка роста - одно из наиболее очевидных сопутствующих состояний при ХБП у детей. Авторы считают, что опубликовано недостаточно данных о продолжительном наблюдении за развитием детей с ХБП в регионе Юго-Восточной Европы. В данной статье они приводят результаты из сербского национального регистра ХБП у детей. В общей сложности в данной группе распространенность задержки роста составила 29,3%. Средний стандартный показатель отклонения роста (Z-критерий) у детей с задержкой роста и у детей с нормальным ростом составили - 3,00 (95 % ДИ -3,21 до -2,79) и -0,08

(95 % ДИ 0,22- 0,05) ($p < 0,001$), соответственно. У детей с наследственной нефропатией на момент измерения имели меньший рост (1,51; 95 % ДИ 1,97-1,04, $p = 0,008$). Дети с 4 и 5 стадией ХБП до момента внесения в реестр чаще страдали задержкой роста, чем дети со 2 и 3 стадией заболевания (ОШ 0,458, ДИ 0,268-0,782, $p = 0,004$). Гемодиализ был независимым отрицательным прогностическим фактором поддержания оптимального роста в период наблюдения (ОШ 0,324, ДИ 0,199-0,529, $p < 0,001$), в то время как трансплантация почки - положительным прогностическим фактором уменьшения степени задержки роста за период наблюдения (ОШ 3,706, ДИ 1,785-7,696, $p < 0,001$). Таким образом, авторы делают вывод о том, что задержка роста остается серьезной проблемой у детей с ХБП, при этом больше всего страдают дети с наследственной патологией почек. Гемодиализ не улучшает ситуацию, но трансплантация почки оказывает положительное влияние на развитие ребенка. По мнению и других авторов, тяжелое нарушение роста достаточно часто наблюдается у детей с ХБП; в недавней работе Nancy M. Rodig et al. [89] такое нарушение выявили в 35% случаев. Sujana S. Guata, Robert H. Mak [90] также выявили тяжелый дефицит роста ($SDS > -1,88$) у 12% больных с ХБП.

В работе авторов из Сибири при проведении денситометрического исследования у 23,8 % пациентов с ХБП выявлено снижение минеральной плотности костной ткани на одном из обследуемых участков (Distalradius или Midshafttibia), у 42,9% признаки остеопении отмечались на обоих исследуемых участках. Полученные результаты свидетельствуют, что на ранних стадиях заболеваний почек еще до формирования ХПН у больных имеются признаки нарушения фосфорно-кальциевого обмена, а он может быть напрямую связан с ФР ребенка. Это говорит о необходимости более широкого использования в комплексном обследовании детей и подростков с ХБП метода ультразвуковой остеоденситометрии [11].

В России наиболее значимое исследование по оценке ФР у детей с ХБП проведено Молчановой М.С. с соавт. [1, 26]. Авторы убедительно

показали, что при прогрессировании ХБП от 2-й до 5-й стадии снижаются показатели длины и массы тела детей. В своих исследованиях Молчанова М.С. [26] также показала, что рост детей, по мере увеличения длительности диализа, отставал в большей степени от нормативных показателей, а после трансплантации почки рост хотя и увеличивался, но не достигал нормальных возрастных значений. При рассмотрении этиологии ХБП установлено, что самую низкую длину тела имели дети с врожденной патологией почек.

В исследовании авторов из Хабаровска было обследовано 162 подростка в возрасте от 12 до 17 лет с хронической почечной патологией. Все обследованные авторами были разделены на 4 группы: подростки с хроническим пиелонефритом (1), с тубулоинтерстициальным нефритом (2), с хроническим пиелонефритом на фоне аномалии или порока развития мочевыделительной системы (3), и с аномалией или пороком развития мочевыделительной системы без инфекции (4). Контрольную группу составили 107 практически здоровых подростков. Выявлено значительное нарушение ФР во всех клинических группах, особенно при наличии хронического пиелонефрита. Среди всех обследованных детей 1-й и 2-й групп не встречено ни одного подростка с опережающими темпами ФР. Задержка ФР наиболее часто встречалась также у мальчиков с наличием хронического пиелонефрита и пиелонефрита на фоне врожденного порока развития в сравнении со всеми обследованными группами ($p < 0,05$). Среди девочек-подростков наибольший процент задержки ФР приходился на группу с аномалией или пороком развития мочевыделительной системы без инфекции.

Следует особо подчеркнуть, что у подростков обоего пола всех основных групп, в сравнении с контрольной, наиболее часто с высокой степенью достоверности ($p < 0,05$ - $< 0,001$) определен микросоматотип. Обследуемые подростки с хронической патологией почек в 45,5% случаев имели дисгармоничное ФР, из них резко дисгармоничное развитие выявлено преимущественно у подростков 1-й и 2-й групп. У девочек это было связано

в основном с избытком массы тела (24%), в меньшей степени - с ее дефицитом (12,6%). Наибольший процент детей с дисгармоничным ФР отмечен как у девочек, так и мальчиков в группе с аномалией или пороком развития мочевыделительной системы без инфекции. Таким образом, авторы делают вывод, что ФР подростков с хронической почечной патологией тесно взаимосвязано с ее нозологией. Хронический пиелонефрит в большей степени, чем другие представленные нозологические формы почечной патологии, способствует задержке ФР, особенно у мальчиков-подростков. В сравнении с группой контроля дисгармоничное ФР у подростков с почечной патологией встречается чаще [44].

В работе, касающейся причин и течения ХБП 3-5 стадий у детей дошкольного возраста, авторы в числе анализируемых параметров оценивали также ФР детей по коэффициенту стандартного отклонения (Standard Deviation Score – SDS) длины и массы тела. Выявлено, что течение ХБП у дошкольников характеризуется сочетанием определенных метаболических расстройств с задержкой роста (часто выраженной) и психического развития, что существенно ограничивает возможности социальной адаптации больных детей и социальную активность их родителей [36]. Задержка роста ниже -2 SD выявлена у 42% детей независимо от стадии ХБП, причем у половины из них отставание было крайней степени выраженности и составило от -3 до -7,61 SD. В данной подгруппе неблагоприятными факторами оказались недоношенность и задержка внутриутробного развития, врожденный гипотиреоз, генетические синдромы, в состав которых входят задержка роста, абсолютный дефицит соматотропина. Таким образом, наиболее тяжелая недостаточность роста сформировалась у детей с сочетанной патологией. Необходимо отметить, что отставание в росте у детей с ХБП ассоциировалось с повышенной заболеваемостью и смертностью: в исследованиях у детей на диализе каждая единица отставания SDS роста на 14% повышала риск смерти [88]. По данным литературы, у детей с ХБП наряду с отставанием ФР часто

наблюдаются разнообразные когнитивные нарушения, причем они тем более выражены, чем раньше началась ХБП и больше ее продолжительность [74]. Среди пациентов приводимого исследования клинически преобладало отставание в психоречевом развитии (почти у половины детей), у каждого десятого отмечался судорожный синдром. В половине случаев задержка психоречевого развития была обусловлена не только ХБП, но и синдромальной патологией или резидуальным органическим поражением центральной нервной системы. Дефицит когнитивных функций в раннем детстве (например, отсутствие речевой коммуникации) часто невозможно компенсировать в более поздние годы жизни. Среди детей авторской выборки только 5 посещали детские дошкольные учреждения и лишь 4 начали надомное школьное обучение к 8 годам. Вышеперечисленные проблемы приводят к снижению социальной активности детей с ХБП и их родителей: практически в каждой семье один из родителей не работает, обеспечивая уход за больным ребенком [36]. Авторы из г.Москвы также заинтересовали патогенетические механизмы формирования когнитивных нарушений при ХБП, они изучили особенности когнитивных нарушений и их факторы риска у больных на додиализных стадиях ХБП и сделали вывод о том, что ХБП, в том числе ее ранние стадии, является независимым фактором риска когнитивных нарушений, что связано с действием совокупности факторов риска [13].

Исследования Mouin G.Seikaly et al. [117] установили, что рост детей со 2-4-ой стадией ХБП, то есть когда СКФ равна менее 90мл/мин/1,73м² до 15 мл/мин/1,73м², был максимально снижен у детей с врожденной патологией почек: дисплазией и обструктивной уropатией. При пузырно-мочеточниковом рефлюксе задержка роста наблюдалась на стадии рефлюксной нефропатии.

Определенное значение для роста детей с ХБП имеет проводимая терапия. Так, Nicholas Webb et al. [77] установили неблагоприятное влияние на показатели роста глюкокортикоидной терапии после трансплантации

почек. Через год и два года после проведенной трансплантации почки длина тела была выше у детей с ранней отменой глюкокортикоидных препаратов.

Хочется еще раз подчеркнуть, что существуют исследования, доказывающие ассоциацию низкого роста у детей с ХБП с риском летальности [58, 88]. Поэтому важным является оптимизация процессов роста детей на ранних стадиях ХБП.

I.4. Факторы, влияющие на физическое развитие пациентов с ХБП

В генезе задержки роста детей с ХПН немаловажное значение имеют следующие факторы: 1) нарушение водного (несахарный диабет), электролитного (гипокалиемия, гипонатриемия) и минерального (гипофосфатемия, гипокальциемия) обмена; 2) метаболический ацидоз; 3) остеопатии; 4) изменения гормонального профиля (снижение содержания соматомедина в плазме и др.). Задержка роста у детей с ХПН ухудшает качество жизни пациентов, ограничивает возможности адекватного формирования сосудистого доступа, необходимого для проведения гемодиализа[24]. Этиология недостаточного роста у детей с ХБП также мультифакториальна: имеет значение возраст к началу нефропатии и диагноз заболевания почек, функция почек, метаболические нарушения, остеодистрофия, нарушения функционирования системы: гормон роста и инсулиноподобный фактор роста -1 [32,99, 102, 112, 114,125,]. В работе Nancy M. Rodig et al. [89] выделили 2 группы детей с учетом этиологии ХБП: гломерулярной и негломерулярной. Как представлено в этой работе, дети с гломерулярной ХБП имели более высокую массу: так, с избытком массы наблюдалось 18% пациентов и 27% детей имели ожирение; в группе больных с негломерулярной этиологией ХБП избыток массы и ожирение выявлен у 15%. Не только масса, но и длина тела детей с гломерулярными болезнями была выше, по сравнению детьми с врожденной патологией почек [89]. Индекс массы тела (ИМТ) также коррелировал с диагнозом нефропатии, приведшей к ХБП: при гломерулярной патологии он был выше. Как известно, повышенный ИМТ коррелирует с развитием сердечно-сосудистой патологии

[108]. Избыток массы тела и ожирение у детей с ХБП, причиной которой была гломерулярная патология, выявлены с такой же частотой, как и в общей детской популяции США [109]. Реже ожирение отмечено у детей с ХБП, где причиной нарушения функции почек были негломерулярные заболевания [89]. То есть некоторые работы указывают на избыток массы даже у детей с ХБП. В мире быстро увеличивается распространенность ожирения, как у взрослых, так и у детей [90]. К 2025 году число детей раннего возраста с избытком массы тела возрастет до 70 млн (ВОЗ, 2014). Ожирение – это не только плохой фон для детей с ХБП, но также и фактор риска для развития ХБП. Увеличение адипокинов лептина и адипонектина при ожирении является как патогенетическим фактором для ХБП, так и фактором прогрессирования заболевания. Для диагностики повреждения почек, связанного с ожирением рекомендовано использовать такие биомаркеры, как мочевого КИМ-1 [78]. Авторы указывают не только на его диагностическую, но и прогностическую значимость при поражении почек, обусловленном ожирением. Работ, посвященных изучению диагностического значения КИМ-1 у детей при ХБП негломерулярной этиологии с ожирением в литературе нами не найдено. Для диагностики повреждения почек, связанных с ожирением рекомендовано использовать такой биомаркер мочи, как КИМ-1 [127]. Авторы указывают не только на его диагностическую, но и прогностическую значимость. Уменьшение частоты ожирения, как модифицирующего фактора риска развития и прогрессирования ХБП, может способствовать уменьшению частоты ХБП, в том числе и в детской популяции.

В литературе существуют работы, которые указывают, что независимо от этиологии ХБП каждое снижение СКФ на 10мл/мин ассоциируется с более низкой массой тела ребенка [89]. На то, что функция почек коррелирует с длиной тела у детей при ХБП, указывают другие авторы [26, 61, 103,117,]. Противоречивы данные о связи анемии с низким ростом у детей с ХБП [79]. Анемия - известный синдром, осложняющий

хронические заболевания почек, патогенетически причастный ко многим другим осложнениям ХБП - сердечно-сосудистым, белково-энергетической недостаточности, задержке ФР, снижению качества жизни[12]. У взрослых пациентов связь анемии со стадией ХБП доказана, многофакторный анализ подтвердил роль функции почек в качестве независимого предиктора анемии [54]. Среди ряда факторов, обсуждаемых в качестве причин развития анемии при ХБП, ключевая роль отводится дефициту эритропоэтина. Есть существенные различия между детьми и взрослыми пациентами в дозах эритропоэтин-стимулирующих препаратов. Более того, известна низкая чувствительность детей с ХБП к этой терапии. В то время как у взрослых пациентов установлено плохое прогностическое значение эскалации дозы эритропоэтин-стимулирующих препаратов для достижения целевых значений гемоглобина, для детей с ХБП такая зависимость не доказана. Вопрос о целевом уровне гемоглобина у детей с ХБП и способах его достижения остается открытым. Необходимы рандомизированные контролируемые исследования для ответа на вопрос, является ли нормализация уровня гемоглобина у детей с ХБП желательной, или же она сочетается с повышением неблагоприятных рисков. В приведенном исследовании обращает на себя внимание невысокая частота анемии при ХБП у детей. По-видимому, это обусловлено преобладанием ранних стадий ХБП, что в свою очередь объясняется профилем отделения, в котором наблюдалась большая часть обследованных детей. Тем не менее, анемии при ХБП уделяется достаточно много внимания различными исследователями [2, 22, 23]. Так, в выполненной в Самаре диссертации установлено, что анемический синдром сопровождает додиализный период ХБП у 20% детей. Его распространенность неуклонно возрастает параллельно деградированию выделительной функции почек с 17,0% на 1-ой стадии до 36,4% на 5-ой стадии болезни. Анемический синдром способствует более быстрому снижению выделительной функции почек, оцененной по СКФ. Однако в большей степени он связан с косвенными

(клиническими и лабораторными изменениями) проявлениями, характерными для прогрессирования ХБП. Четкая зависимость между анемией и снижением СКФ проявляется только на поздних стадиях болезни. Основными предикторами развития анемии на додиализном этапе ХБП являются возраст 4-7 лет, основной диагноз хронического гломерулонефрита, особенно вторичного на фоне заболеваний соединительной ткани, выявление сопутствующей соматической патологии, снижение минеральной плотности костной ткани, лейкоцитурия, повышение уровня мочевины в сыворотке крови и установленная по СКФ 5-ая стадия болезни [2]. По мнению других исследователей, предикторами развития нефрогенной анемии являются женский пол, возраст до 14 лет, рецидивирующее течение патологического процесса в почках, диспротеинемия, мочевого синдром в виде лейкоцитурии и протеинурии [23]. В одном из обзоров обобщены современные сведения о причинах и механизмах развития синдрома анемии при ХБП у детей. Продемонстрирована связь между тяжестью анемии и состоянием обмена железа, уровнем гепсидина, дефицитом эритропоэтина, изменением уровня HIF-1 и HIF-2 на разных стадиях ХБП у детей. Приведены данные о значении HIF-1 α в стимуляции эритропоэза на ранних стадиях ХБП. По результатам исследований показано снижение уровня HIF-1 α на поздних стадиях заболевания [22]. Учитывая, что отдельными исследователями предлагается ранняя терапия эритропоэтином для улучшения процессов роста детей с ХБП [79], наличие или отсутствие анемии у ребенка с ХБП может иметь прогностическое значение для процессов его роста.

Некоторые авторы показали связь асфиксии при рождении с низким ростом при развитии у этих детей ХБП [122]. John Bertram et.al. [93,137], по данным аутопсии указывают, что в норме в почке содержится от 210тысяч до 2,7млн. нефронов. Число нефронов при рождении не изменяется в процессе жизни человека [53]. Также показано, что чем меньше у новорожденного число нефронов, тем более он подвержен хроническим заболеваниям почек [41,137]. Это объясняется более низкой СКФ и сниженной экскрецией

почкой натрия [53, 65], поэтому недоношенные дети более подвержены развитию ХБП в течение различных периодов детства [91, 133]. В одном из представленных обзоров обсуждается значение внутриутробной задержки роста и низкой массы тела при рождении как фактора риска эссенциальной артериальной гипертензии и ХБП, в том числе терминальной ХПН. Авторами [1] показано, что дефицит массы тела, сопряженный с олигонефронией, может также являться фактором, способствующим прогрессированию некоторых хронических заболеваний почек [30]. В клинической практике явно недостаточно работ по определению прогностических факторов, определяющих рост пациентов с ХБП (Doris Frank et.al., [63], в то время как выявление таких факторов необходимо для адекватной терапии больных до развития тяжелого отставания роста. В работе Mouin G Seikaly et al. [117] авторы получили корреляцию между ростом пациентов (по SDS роста) и наличием метаболических нарушений, в частности, ацидоза; также рост коррелировал с анемией, повышением фосфора крови, паратгормона и снижением альбумина. При проведении регрессионного анализа для установления факторов риска низкого роста больных выявлено, что максимальное отставание роста у детей развивается в младших возрастных группах, со снижением СКФ до 10мл/мин/1,73м² и ниже, уровнем мочевины сыворотки крови более 30мг%, гематокритом менее 33%. Betts P.R. et al. [62], Fine R.N. [84] показали, что дети с развитием ХБП от 0 до 2-х лет имели значительное отставание роста (SDS > -2). При развитии ХБП в более старшем возрасте (от 2-х до 10 лет) дети могли иметь нормальную скорость роста, но уже не достигали по росту своих сверстников, им не удавалось совершить пубертатный скачок роста [62, 84]. Отставание роста у детей первых лет жизни понятно, так как питание в этом возрасте имеет максимальное значение для роста ребенка, а также у них чаще имеют место тубулярные дисфункции с потерей электролитов, особенно натрия [94]. Крайне интересная работа проведена с 1998 до 2012 г.г. о прогностических факторах для роста детей с ХПН [63]. Изучались такие факторы, как

внутриутробная задержка роста, неонатальный дистресс, рост родителей. Выбор этих факторов был связан с известными данными, что в общей популяции детей для постнатального роста вышеуказанные факторы имеют значение [60, 68,87]. В то же время отдельные исследования показали, что дети с ХПН чаще рождались недоношенными, с низкой массой тела, имели внутриутробную задержку роста [107,122]. Doris Frank et al. [63] выполнили проспективное наблюдение большой когорты детей с ХПН с целью установления влияния показателей при рождении и роста родителей на постнатальный рост больных. Под наблюдение было взято 632 больных с ХБП 3-5 стадий, то есть при развитии ХПН [105]. Антропометрия и клинико-лабораторное обследование проводилась ежегодно. В качестве нормативов ФР использовались параметры более 5000 здоровых детей [85,86]. Для недоношенных и детей с внутриутробной задержкой использовали региональные нормативные справочные материалы [134]. Согласно проведенной работе, значительное отставание роста выявлено у 55% больных с ХБП 3-5 стадии. Дети с ХПН значимо чаще рождались недоношенными и с задержкой внутриутробного развития. Группа больных с отставанием роста, где $SDS > -2,0$, отличалась от детей, где $SDS < -2,0$ более низкими длиной и массой тела при рождении, низкими баллами по шкале Апгар, меньшим сроком гестации, более низким ростом родителей. Это исследование показало, что прогностическими факторами для постнатального роста детей с ХБП являются не только параметры самого заболевания, но и антропометрические данные при рождении ребенка и его генетические особенности. Результаты этой работы могут использоваться в практике для детей с ХБП ранних стадий (1-й и 2-й) до начала развития ХПН (то есть 3-5-й стадий ХБП) с целью планирования терапии, направленной на увеличение роста, например применение гормона роста. Не только рост ребенка при рождении имеет значение для его дальнейшего роста, но и масса и степень зрелости, это показано и в общей детской популяции и у детей с ХБП [71, 116]. Остается не очень понятным, почему недоношенные

дети и новорожденные с внутриутробной задержкой роста являются группой риска для развития ХБП. Возможно, это связано с врожденными нефропатиями, которые формируют основную группу ХБП у детей. Но в случае врожденных нефропатий материнские почки должны компенсировать недостаточную функцию плода [63]. Вероятно, есть какие-то генетические дефекты, которые отвечают за внутриутробное развитие плода при наличии врожденных нефропатий. Существуют исследования, указывающие на связь недоношенности, внутриутробной задержки развития плода с нарушением функции почек, также как с развитием протеинурии и артериальной гипертензии у взрослых [98,119]. Низкая масса тела при рождении может быть связана с развитием ХБП в течение дальнейшей жизни ребенка и молодого взрослого [30, 64,82,92]. Без должной терапии, включающей рациональное питание, коррекцию метаболического ацидоза, эффективной диализной терапии, лечения остеодистрофии дети с ХБП не достигнут возрастных значений длины и массы тела [123].

Таким образом, рост детей с ХБП часто значительно ниже по сравнению с общей детской популяцией. Данные по массе разноречивы, нередко присутствует избыток массы и ожирение, особенно там, где причиной ХБП являются гломерулярные заболевания. На рост детей при ХБП влияют: этиология заболевания почек, приведшая к ХБП, возраст начала заболевания почек, метаболический ацидоз, функция почек, некоторые генетические факторы и факторы внутриутробного развития. Поэтому необходима терапия, направленная на компенсацию ацидоза, замедляющая снижение функции почек, а при тяжелом дефиците роста – терапия гормоном роста.

Как известно, физическое развитие детей с ХБП во многом зависит от этиологии заболевания. Так при ХБП, обусловленной негломерулярной патологией, рост и нередко масса тела детей отстает от возрастных нормативных показателей [89]. При гломерулярной этиологии ХБП нередко развивается избыток массы тела и ожирение, связанные с применением

глюкокортикоидной терапии [89]. Идиопатический нефротический синдром (ИНС) у детей всегда связан с лечением глюкокортикоидами, в большинстве своем с преднизолоном (Пр) [66, 97, 118]. Нет работ, кроме одной, указывающих, когда теряется связь ожирения у детей с преднизолонотерапией [111]. Установление этого факта, несомненно, важно для уменьшения негативного влияния ожирения на почки при ИНС у детей.

Нарушение в физическом развитии детей с ХБП необходимо определять как можно раньше. Практически нет данных об изменении антропометрических показателей у детей с ХБП на ранних стадиях – 1-й и 2-й. Эти данные позволили бы проводить более раннюю коррекцию физического развития больных. С другой стороны, важным является определение прогностических критериев для физического развития детей и подростков с ХБП, с включением не только признаков заболевания, но и генетических показателей, а также показателей внутриутробного развития.

Представляет также интерес изучения связи и влияния показателей физического развития детей на течение ХБП различной этиологии: негломерулярной и гломерулярной. Важным представляются исследования маркеров повреждения почек, связанных с нарушением физического развития, в частности с ожирением, например, таких как KIM-1 в моче. Результаты данных исследований помогут улучшению диагностики нарушений физического развития на ранних стадиях ХБП, тем самым скорректировать эти нарушения. Данные исследования также позволят уточнить прогноз и механизмы нарушений физического развития при ХБП различной этиологии на ранних стадиях.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии (заведующая кафедрой – доктор медицинских наук, профессор Т.Л. Настаушева) Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – доктор медицинских наук, профессор И.Э.Есауленко) и Бюджетного учреждения здравоохранения «Воронежская областная детская клиническая больница №1» (далее – БУЗ «ВОДКБ№1»), главный врач – М.Л.Жидков.

II.1. Группы пациентов.

В исследование включены 326 детей с ХБП 1-2 стадии: 266 детей с негломерулярной этиологией (рецидивирующим пиелонефритом на фоне врожденных аномалий почек и мочевых путей) и 60 детей с гломерулярной патологией (идиопатическим нефротическим синдромом) в возрасте от 2-х 17 лет. Все дети неоднократно находились на обследовании и лечении в БУЗ «ВОДКБ№1» в связи с обострениями пиелонефрита или обострением нефротического синдрома (НС). Дети до 3 лет включительно обследованы в отделении патологии раннего возраста БУЗ «ВОДКБ №1», старше 3 лет - в нефрологическом отделении той же больницы. На всех пациентов заполняли разработанные карты, куда включались анамнестические данные (наследственный анамнез, возраст родителей - матери и отца - при рождении ребенка, социальный статус семьи – полнота семьи, образование родителей; порядковый номер и течение беременности и родов, данные массы и длины тела при рождении, продолжительность грудного вскармливания, возраст дебюта инфекции мочевой системы или НС, частота обострений в год и клинико-лабораторные параметры (наличие отеков, показатели артериального давления, показатели клинического и биохимического анализов крови, анализов мочи, посевов мочи, параметры функционального состояния почек, клинико-инструментального исследования почек и

мочевых путей: ультразвуковое исследование (УЗИ), внутривенная урография, цистография, КТ/МРТ почек, урофлоуметрия, нефросцинтиграфия и пр.). Исследование было ретроспективным и проспективным, период исследования составил 15 лет (с 2001 по 2015 гг.). Обследование детей с негломерулярной этиологией ХБП включало два этапа с интервалом 10 лет. Первый этап был проведен в 2001-2002 годах ретроспективно, второй - спустя 10 лет – в 2011-2012 годах проспективно. В каждый из этапов среди поступающих на лечение пациентов отбирались дети, соответствующие критериям исследования. Каждый пациент был обследован неоднократно, в период его обследования и лечения в отделении, в случае повторных госпитализаций он уже не включался в исследование. Все показатели, включая массу и длину тела, оценивались при поступлении ребенка в стационар. Также проспективно было обследовано 56 детей с ХБП негломерулярной этиологии (рецидивирующий ПН на фоне врожденных аномалий почек и мочевых путей в 2013-2015 годах. Помимо вышеуказанных показателей у детей этой группы исследован мочевой КИМ-1. У 60 детей с гломерулярной этиологией ХБП (ИНС), обследованных в 2001-2012 годах, также проводился анализ влияния терапии преднизолоном на параметры физического развития.

Группа детей с ХБП негломерулярной этиологии.

Дети с негломерулярной патологией (рецидивирующим пиелонефритом, n =210) были разделены на две группы в зависимости от периода обследования: 1-я группа – 110 детей, пролеченных по поводу пиелонефрита в БУЗ «ВОДКБ№1» в 2001-2002 гг.; 2-я группа – 100 детей, пролеченных там же по поводу пиелонефрита в 2011-2012 гг., то есть через 10 лет. Целью данного разделения явилось сравнение ФР детей в разные временные периоды, так как известно, что с течением времени ФР детей может изменяться.

В 1-ой группе наблюдались дети в возрасте от 4 до 17 лет, среди них 36 мальчиков (32,7%) и 74 девочки (67,3%); во 2-й группе - дети от 1 года до 17

лет, среди них 29 мальчиков (29,0%) и 71 девочка (71,0%). Проведено сравнение данных двух групп детей по полу, возрасту, месту проживания (город, село), социальному статусу семей, средним показателям ФР при рождении (длина и масса тела) с целью возможности дальнейшего сопоставления их по параметрам ФР и проявлениям заболевания.

В обеих группах статистически значимо преобладали девочки ($p < 0,0001$) и статистически значимых различий в половом составе групп не выявлено ($\chi^2 = 0,37$, $p = 0,54$). Средний возраст детей в 1-ой группе составил $11,7 \pm 3,9$ года, во 2-й группе – $9,3 \pm 4,5$ года. Различия в возрасте оказались статистически значимы ($F = 16,1$, $p < 0,0001$): в 1-ой группе дети были на 2 года старше. Городских и сельских детей в обеих группах было примерно поровну: так, в 1-й группе было по 55 городских и сельских детей (по 50,0%, соответственно); во 2-й группе – 54 (54,0%) городских и 46 сельских детей (46,0%); статистически значимых различий не обнаружено ($\chi^2 = 0,50$, $p = 0,48$).

Были получены некоторые различия в группах по социальному статусу семей: в 2001-2002 г.г. большинство детей (73 - 66,1%) проживали в полных семьях, где родители имели среднее образование. Число детей, проживающих в неполных семьях, составляло 19,3% (21 ребенок); в семьях, где родители имели высшее образование – 14,7% (17 детей). В 2011-2012 г.г. большинство детей (57,0%) также проживали в полных семьях, где родители имели среднее образование, но значительно увеличилось число детей, проживающих в неполных семьях - 37,0%, и меньшее число пациентов было из семей, где родители имели высшее образование – 6,0%. Различия были статистически значимы ($\chi^2 = 8,435991$, $p = 0,01473$)

Средняя масса тела детей при рождении составила в 1-ой группе 3493 ± 490 г, во 2-й – 3432 ± 438 г, статистически значимых различий не обнаружено. ($F = 0,82$, $p = 0,36$). Средняя длина тела детей при рождении составила в 1-ой группе – $52,9 \pm 3,7$ см, во 2-й – $52,8 \pm 2,5$ см, статистически значимых различий также не обнаружено ($F = 0,01$, $p = 0,93$).

Таким образом, среди 210 детей с негломерулярной патологией (рецидивирующим пиелонефритом) группы обследованных в начале 21 века (2001-2002 г.г.) и через 10 лет (2011-2012г.г.) были идентичны по диагнозу, половому составу, месту проживания, параметрам ФР при рождении; отличились только по возрасту в пределах двух лет и социальному статусу семей.

**Группа детей, с ХБП негломерулярной этиологии
обследованных в 2013-2015 годах
(с исследованием КИМ-1 мочи)**

Обследовано 56 детей с ХБП, где этиологией заболевания явился рецидивирующий ПН, протекающий у всех детей на фоне врожденных аномалий почек и/или мочевых путей: гипоплазия почек, удвоение почек, ПМР, обструкция мочевых путей – стриктура мочеточника, миатостеноз. Так как целью данного раздела работы явилось установление диагностического значения КИМ-1 в моче у детей с ХБП, протекающей на фоне ожирения, мы разделили всех больных на 2 группы в зависимости от массы тела. Первая группа включала 29 детей с ПН без ожирения в возрасте от 3 до 17 лет, средний возраст $11,0 \pm 4,1$ года, из них 9 мальчиков (31,0%) и 20 девочек (69,0%). Вторая группа- 27 детей обследованы с ПН и ожирением в возрасте от 5 до 17 лет, средний возраст $12,1 \pm 3,3$ года, из них 14 мальчиков (51,9%) и 13 девочек (48,1%). То есть группы были идентичны по возрасту и полу. В 1-й группе масса тела соответствовала возрастной норме ($\text{SDS IMT} \pm 1$). Во 2-й группе масса тела пациентов превышала нормативные показатели ($\text{SDS IMT} \geq +2$). Во 2-й группе 1 степень ожирения наблюдалась у 10 детей (37,0%), 2-я степень – у 10 детей (37,0%), 3-я степень была у 7 пациентов (25,9%). Группы были одинаковы по антропометрическим показателям при рождении и по социальному статусу семьи (табл.2).

Таблица 2

Антропометрические показатели при рождении у детей с ХБП

негломерулярной этиологии, обследованных в 2013-2015 г.

	Среднее	СКО	Ошибка среднего	Минимальное знач.	Максимальное знач.
2-я группа, масса гр.	3419	320	62	2650	4100
1-я группа, масса гр.	3489	423	78	2200	4100
2-я группа, длина см.	52	2	0,3	51	57
1-я группа, длина см.	53	2	0,3	50	57

Длина тела при рождении (сравнение средних ANOVA $F=0,82$, $p=0,44$)

Масса тела при рождении (сравнение средних ANOVA $F=0,34$, $p=0,71$)

Все дети поступали в нефрологическое отделение с обострением ПН.

Группа детей с ХБП 1-2 стадии гломерулярной этиологии.

Группа пациентов с гломерулярной этиологией ХБП состояла из 60 детей с ИНС, среди них мальчиков было 34 (56,7%) , девочек 26 (43,3%) . Возраст больных составил от 3 до 17 лет. Идиопатический НС диагностировался на основании клинико-лабораторного симптомокомплекса: наличия отека, протеинурии $\geq 40 \text{ мг/м}^2/\text{час}$ или $\geq 2,5 \text{ г/с}$, гипоальбуминемии $\leq 25 \text{ г/л}$, гипопроteinемии, гиперхолестеринемии. У детей отсутствовали признаки гломерулонефрита с нефротическим синдромом, такие как АГ, гематурия (у отдельных больных присутствовала транзиторная микрогематурия в дебюте НС). В дебюте НС все дети получали преднизолон в суточной дозе 60 мг/м^2 или 2 мг/кг в течение 4-6 недель с последующим альтернирующим курсом в дозе $40 \text{ мг/м}^2/\text{через день}$ – 4-6- недель с постепенным снижением по 5-10 мг/неделю до полной отмены. Среди 60 больных 52 (86,7%) были

стероидочувствительны, 8 (13,3%) больных были стероидорезистентны. Среди стероидочувствительных пациентов 9(17,3%) были стероидозависимыми. Рецидивы заболевания у стероидочувствительных детей также купировали преднизолоном в дозе 60мг/м²/сутки до 3 последовательных нормальных анализов мочи, затем переводили на альтернирующий курс преднизолона в дозе 40мг/м²/через день 4-6 недель с постепенным снижением дозы по 5-10мг/неделю до полной отмены. У детей с частыми рецидивами НС, стероидозависимостью и стероидорезистентностью применяли цитостатические препараты: хлорамбуцил 0,2мг/кг/сут 6-8 недель или циклофосфан 2 мг/кг/сут 6-8 недель, или циклоспорин А в дозе 2-5 мг/кг/сут 6 и более месяцев. При проведении нефробиопсии у 7 детей с НС у 4-х выявлены минимальные изменения в клубочках, у 3-х фокально-сегментарный гломерулосклероз.

II.2. Методы исследования.

У всех детей оценивались следующие параметры физического развития (ФР) детей: рост (длина тела), масса тела и индекс массы тела (ИМТ). При клиническом осмотре измеряли длину тела (рост) ребенка в положении стоя, по унифицированной методике с использованием станкового деревянного ростомера, и массу тела с помощью рычажных медицинских весов [9]. Каждому больному был рассчитан индекс массы тела (ИМТ) по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / (\text{рост в м})^2$. В качестве стандартов ФР детей использовали данные ВОЗ [136]. Для сопоставления полученных значений длины, массы тела и ИМТ детей разного пола и возраста вычислялись Z-оценки (Z-критерий) как разница в стандартных отклонениях от средних значений нормативных показателей детей того же пола и возраста, разработанных ВОЗ в ходе многоцентрового исследования развития здоровых детей (Multicentre Growth Reference Study 1997-2003) с использованием программного средства WHOANTHROPlus [136].

У всех больных исследовался клинический и биохимический анализ крови, анализы мочи, посевы мочи, причем посев мочи на микрофлору исследовали

трижды, к патологической относили бактериурию, составляющую более или равной 100 тыс. микробных тел в 1 мл мочи не менее, чем в 2-х из 3-х исследованных посевов. УЗИ почек и мочевого пузыря осуществляли при наполненном мочевом пузыре и после микции, по показаниям проводили цистографию, внутривенную урографию, радиоизотопную (с Tc99) скintiграфию почек, компьютерную (КТ) или магниторезонансную (МРТ) томографию почек. Параметры функционального состояния почек оценивали по пробе с сухоядением или пробе Зимницкого (у младших детей) и по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле Шварца:

$$СКФ \text{ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = \frac{0,55 \times \text{рост (см)}}{СКр \text{ (мг/дл)}}$$

Функция концентрирования почек считалась сохранной при максимальной относительной плотности мочи не менее 1025 при суточном диурезе 500 мл или не менее 1020 при суточном диурезе 1000 мл. Функция фильтрации считалась сохранной при расчетной СКФ не менее 90 мл/мин.

Скорость клубочковой фильтрации, оцененная расчетным методом, использовалась также для оценки стадии хронической болезни почек (ХБП).

Стадии ХБП в зависимости от СКФ

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

Исследование KIM-1 в моче.

Исследование молекулы повреждения почек – 1 в моче проведено методом непрямого иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием системы HUMAN TIM-1 Immunoassay, RandD Systems Inc. США. Моча больных собиралась в пластиковые пробирки и хранилась в морозильной камере при температуре - 70°C, максимально до 6 месяцев. В лунки планшета вносили по 100мкл рабочего буфера, по 50 мкл стандартов пептида, положительного контроля, образцы мочи. Планшет инкубировали 2 часа при t 20-23°, затем промывали рабочим раствором четырежды и вносили в каждую лунку по 200 мкл конъюгата стрептолизинпероксидазы. После 2 часов инкубации при t 5° лунки микропланшета вновь промывали рабочим раствором, затем в каждую вносили по 200 мкл хромогенного субстрата (ТМБ). Инкубировали 30 минут при t 20-23°, в лунки вносили по 50 мкл стоп раствора (серная кислота) для прекращения реакции. Интенсивность окраски в каждой лунке рассчитывали при длине волны 450 нм. Исследование проведено в Научно-Исследовательском институте экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО ВГМУ им.Н.Н.Бурденко (заведующий д.м.н. Атякшин Д.А.).

С учетом значительных различий количества детей с 1 и 2 стадией ХБП в группах нами для сравнения показателей ФР применены непараметрические критерии (Манна-Уитни, ANOVA, Вальда-Волховица) - см. пункт II.3.

Основным диагнозом, с которым поступали в стационар дети с гломерулярной патологией, явился ИНС. Среди детей с гломерулярной патологией ХБП 1-ой стадии зафиксирована у 58-и, ХБП 2-й стадии – у 2-х.

II.3. Методы статистического анализа полученных результатов.

Анализ данных проводился с использованием пакета статистической обработки Statistica 6.1. Среднее значение представлено совместно со

стандартным или среднеквадратичным отклонением (СКО), а некоторых случаях в виде пределов изменения его в 95% доверительном интервале (ДИ). Графическое представление результатов статистического анализа осуществлялось с использованием блоковых графиков (диаграмм размаха) для отражения параметров положения (среднего значения или медианы) и параметров рассеивания (СКО, верхней и нижней квантили, минимального и максимального значения в выборке).

Для выявления значимых различий количественных признаков в исследуемых группах использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) при условии согласия эмпирического распределения выборок с нормальным.

Для проверки нормальности распределения в исследуемых выборках использовалось построение гистограмм с наложением кривой нормального распределения с оценкой его параметров по выборке, а также графики распределений на «вероятностной бумаге». Решение об использовании параметрических методов анализа принималось после анализа результатов по критерию Шапиро-Уилка, рекомендованному в ГОСТ Р ИСО 5479-2002 для малых выборок.

В случае опровержения гипотезы о нормальности распределения анализируемого показателя в выборке вместо дисперсионного анализа использовался его непараметрический аналог – ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса с использованием U критерий Манна-Уитни для проведения попарных сравнений.

Для качественных признаков вычислялись значения абсолютной и относительной частоты встречаемости. Анализ влияния различных факторов на основе их частоты встречаемости в исследуемых группах проводится по χ^2 -критерию. Поправка Йетса использовалась при сравнении групп с малым числом наблюдений. Для выявления корреляционной связи между показателями рассчитывались коэффициенты линейной корреляции Пирсона

для нормально распределённых Z-критерия, во всех остальных случаях – непараметрический коэффициент корреляции Спирмена.

Влияние преднизолона на показатели ФР осуществлялась с использованием оценки выживаемости по методу Каплана-Мейера.

При проверке статистических гипотез принимался 5% уровень значимости.

ГЛАВА III.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ:

ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ С ХБП

НЕГЛОМЕРУЛЯРНОЙ ЭТИОЛОГИИ НА РАННИХ СТАДИЯХ

III.1. Сравнительная характеристика физического развития детей с ХБП негломерулярной этиологии на ранних стадиях.

Дети с негломерулярной патологией (рецидивирующим пиелонефритом, $n=210$) были разделены на две группы в зависимости от периода обследования: 1-я группа – 110 детей, пролеченных по поводу пиелонефрита в БУЗ «ВОДКБ№1» в 2001-2002 г.г.; 2-я группа – 100 детей, пролеченных там же по поводу пиелонефрита в 2011-2012 г.г., то есть через 10 лет. Целью данного разделения явилось сравнение ФР детей в разные временные периоды, так как известно, что с течением времени ФР детей может изменяться, независимо от наличия или отсутствия хронической патологии.

Критериями диагноза ПН явились: подъем температуры и/или бактериурия ≥ 100000 КОЕ/мл, лейкоцитурия более 3-5 в поле зрения или более $2,0 \times 10^2$ /л в анализе мочи по Нечипоренко. При отсутствии подъема температуры учитывались другие симптомы: боли в животе, дизурии, признаки интоксикации. В обследование были включены только те дети, которые имели неоднократные обострения ПН (2 и более). У большинства детей (89, 80,9%) 1-ой группы и 74 (74,0%) пациентов 2-ой группы ПН протекал на фоне врожденных аномалий развития почек и мочевых путей, (стриктура мочеточника, гипоплазия почки, добавочные сосуды, удвоение или расщепление чашечно-лоханочной системы, ротация почек, подковообразная почка) и/или нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, а также пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР). Обструкция мочевых путей, а именно: стриктура мочеточника, мочекаменная болезнь подтверждались проведением внутривенной урографии или КТ/МРТ почек. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря подтверждалась при проведении УЗИ мочевого пузыря до и

после микции, а также после проведения урофлоуметрии. Диагноз гипоплазии почек устанавливался при проведении УЗИ с доплером и КТ/МРТ почек. Диагноз ПМР устанавливался при проведении цистографии.

Артериальная гипертензия наблюдалась у 17 детей: у 10 детей 1-ой группы (10,1%) и у 7 детей 2-ой группы (7%). Частота встречаемости данного признака в обеих группах была одинакова ($\chi^2=0,61$, $df=2$, $p=0,43$). Функция концентрирования была сохранной у 142 больных: у 77 пациентов 1-ой группы (70,0%) и у 65 больных 2-ой группы (65,0%). Таким образом, статистически значимо чаще встречалось снижение функции концентрирования в группе 2 (двухсторонний точный критерий Фишера $p=0,024$). Лейкоцитурия наблюдалась у большей части больных (115 наблюдений - 54,8%), из них в 1-ой группе у 42% больных и у 73% больных во 2-ой группе, то есть статистически значимо чаще лейкоцитурия встречалась в группе 2 (двухсторонний точный критерий Фишера $p=0,00001$).

Среди детей с негломерулярной патологией ХБП 1-ой стадии зафиксирована у 94 детей (85,5%) 1-ой группы и у 93 детей (93,0%) 2-ой группы; со 2-ой стадией ХБП наблюдалось 16 детей 1-ой группы (14,5%) и 7 детей 2-ой группы (7,0%). По возрасту дети 1 и 2 стадии ХБП были идентичны, средний возраст составил, соответственно, $11,6 \pm 4,0$ года и $10,3 \pm 3,5$ лет у детей 1-ой группы и $9,2 \pm 4,5$ и $10,7 \pm 5,7$ лет, соответственно, у детей 2-ой группы. Группы обследованных были идентичны по диагнозу, половому составу, месту проживания, параметрам ФР при рождении; отличились только по возрасту в пределах двух лет и социальному статусу семей (см. описание групп в главе II). При дальнейшем изложении материала термины «ранние стадии ХБП негломерулярной этиологии» и «рецидивирующий пиелонефрит» можно считать идентичными.

Сравнительные анамнестические характеристики детей 1-ой и 2-ой группы приведены в табл. 3.

Таблица 3.

Сравнительные анамнестические характеристики детей с ранними

стадиями ХБП негломерулярной этиологии

Анамнестические показатели	Группа 1 (2001-2002 г.г.)	Группа 2 (2011-2012 г.г.)
Возраст матери при рождении ребенка, лет	25,6 ± 5,4	26,0 ± 5,0
Возраст отца при рождении ребенка, лет	27,8 ± 5,5	28,7 ± 5,2
Масса тела при рождении, г	3497,5 ± 458,8	3432,2 ± 438,1
Длина тела при рождении, см	53,0 ± 3,0	52,8 ± 2,5
Возраст первого обострения пиелонефрита	6,8 ± 4,4**	4,4 ± 4,1

* - представлены средние значения ± среднеквадратичные отклонения (СКО)

** - получены статистически значимые различия средних значений группы 1 по сравнению с группой 2 ($p < 0,05$)

Как видно из таблицы 3, обе исследуемые группы детей не различались между собой по большинству изученных анамнестических данных – возрасту родителей, массе и длине тела при рождении. Отличия получены только в отношении возраста детей к моменту начала ПН: у детей, обследованных в начале века, дебют ПН был в среднем на 2 года позже, чем у детей, обследованных спустя 10 лет. Поэтому и средний возраст детей в исследуемых группах отличался на два года, в 2011-2012 г.г. в исследование вошли дети в возрасте от 1 года.

Большинство детей как в 1-ой, так и во 2-й группах были рождены от первой беременности (47,7% и 46,3%, соответственно) и первых родов (56,9% и 56,8% соответственно).

Мы сравнили клинико-лабораторные данные двух групп детей с рецидивирующим ПН. Результаты сравнения представлены в таблице 4.

Таблица 4.

Сравнительные клинико-лабораторные характеристики детей с ранними стадиями ХБП негломерулярной этиологии*

Клинико-лабораторные показатели	Группа 1 (2001-2002 г.г.)	Группа 2 (2011-2012 г.г.)
Систолическое артериальное давление (САД)**	104,6 ± 15,8	99,2 ± 11,5
Диастолическое артериальное давление (ДАД)	63,4 ± 11,2	62,0 ± 9,5
СКФ по Шварцу (мл/мин/1,73м ²)**	161,8 ± 105,3	118,8 ± 23,4
Лейкоцитурия (*10 ⁶ /л)**	20,7 ± 60,9	59,8 ± 165,3
Протеинурия (г/л)	0,0 ± 0,3	0,1 ± 0,3
Гематурия (*10 ⁶ /л)	4,9 ± 22,8	0,5 ± 1,4
Креатинин крови (мг%)**	0,8 ± 0,2	0,7 ± 0,2
Мочевина крови (ммоль/л)	4,7 ± 1,5	4,6 ± 1,8
Гемоглобин крови (г/л)	128,6 ± 13,7	127,0 ± 12,3
Лейкоциты крови (*10 ⁹ /л)**	4,8 ± 1,2	6,9 ± 2,2
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)**	7,4 ± 5,9	9,5 ± 8,7

* - представлены средние значения ± среднеквадратичные отклонения (СКО)

** - получены статистически значимые различия средних значений группы 1 по сравнению с группой 2 (p<0,05)

Полученные различия значений систолического АД у детей 1-й и 2-й групп обусловлены, вероятно, возрастными отличиями пациентов. Различий в уровне диастолического АД не получено. Количественные показатели

осадка мочи у детей исследуемых групп колебались в больших пределах, что подтверждается высокими значениями СКО. Выявлено, что средние значения лейкоцитурии в период обострения были достоверно выше у детей, обследованных в текущем десятилетии, чем в начале века. Пациенты 2-ой группы имели также и более высокие значения лейкоцитов крови и скорости оседания эритроцитов. Таким образом, дети с начальными стадиями ХБП, госпитализированные в текущем десятилетии, имели более выраженные показатели обострения инфекционно-воспалительного процесса.

Факт более тяжелого течения ПН у детей в 2011-2012 г.г. по сравнению с группой детей, болевших в 2001-2002 г.г., подтверждался и данными о частоте обострений (табл.5, рис. 1).

Таблица 5.

Сравнение количества обострений ПН в год у детей,
обследованных в разные десятилетия

Число обострений ПН в год	Группа 1 (2001-2002 г.г.)		Группа 2 (2011-2012 г.г.)	
	абс.	%	абс.	%
1	67	60,9	33	33,0
2	34	30,9	51	51,0
3	9	8,2	16	16,0

Различия между группами статистически значимы ($\chi^2=16,5$, $p=0,00026$)

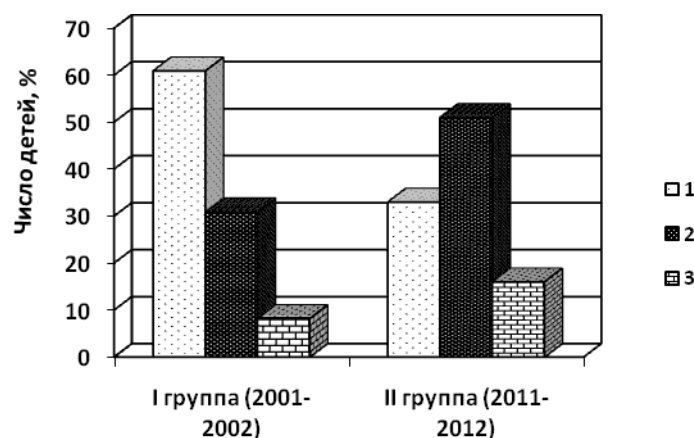


Рис. 1. Количество обострений ПН в год у детей, обследованных в разные десятилетия

Установлены статистически значимые различия в частоте обострений ПН у пациентов двух исследуемых групп: во 2-й группе (2011-2012 г.г.) дети чаще имели два или три обострения в год, в то время как в 1-ой группе в большинстве случаев зафиксировано одно обострение ПН в год.

Далее нами проведен анализ частоты встречаемости отдельных клинико-anamнестических признаков у пациентов двух групп. Результаты представлены в табл.6.

Таблица 6.

Частота встречаемости отдельных клинико-anamнестических показателей у пациентов, обследованных в 2001-2002 и 2011-2012 гг.(%).

Показатели	Группа 1 (2001-2002 г.г.)	Группа 2 (2011-2012 г.г.)
Артериальная гипертензия	10,1	7,0
Снижение функции концентрирования (по пробе Зимницкого)*	19,8	35,0
Лейкоцитурия*	42,0	73,0

Протеинурия	23,6	30,0
Гематурия*	18,2	53,0
Наличие заболеваний почек в семейном анамнезе	30,0	25,0
Естественное вскармливание	42,6	55,7
Кесарево сечение	29,7	24,2

* - получены статистически значимые различия частоты встречаемости признака в двух группах детей ($p < 0,05$).

Из данных, представленных в таблице 6, видно, что у детей, обследованных в 2011-2012 г.г., чаще выявлено снижение функции концентрирования почек – в 35,0% случаев против 19,8% в 1-й группе; лейкоцитурия в 73,0% против 42,0% в 1-й группе, гематурия – в 53,0% случаев против 18,2% в 1-й группе.

Нами проведен анализ показателей ФР у детей двух исследуемых групп и в сравнении со стандартами физического развития ВОЗ. Полученные данные отражены в таблицах 7-9 и на рис. 2-4.

Поскольку в исследуемых группах представлены больные различного пола и возраста (средний возраст в группе 1 – $11,1 \pm 3,9$ лет, в группе II – $9,3 \pm 4,5$ лет ($F=9,2$, $p=0,003$), частота встречаемости девочек 67,3% в группе 1 и 71,0% в группе 2 ($\chi^2=0,34$, $p=0,56$)), то для сопоставления неоднородных по возрасту выборок зависимых от возраста показателей (коэффициент корреляции длины тела с возрастом в группе 1 равен 0,95, в группе 2 – 0,94, коэффициент корреляции массы тела с возрастом в группе 1 равен 0,84, и группе 2 – 0,87) были использованы не исходные измерения показателей ФР, а их производные характеристики, позволяющие исключить влияние пола и возраста, – Z-критерий.

Распределение Z-критерия длины тела пациентов, обследованных в 2001-2002 и 2011-2012 статистически значимо не отличалось от нормального

(значение критерия Шапиро-Уилка $W=0,985$, $p=0,304$ в группе 1 и $W=0,979$, $p=0,118$). Среднее значение Z-критерия в группе 1 составило $0,19 \pm 1,03$, а в группе 2 – $0,51 \pm 1,41$. Статистически значимых различий средних не выявлено (t -Стьюдента= $-1,52$, $p=0,131$). Но наблюдалась вариабельность значений, выраженная в статистической значимости неоднородности дисперсий в группах ($F=1,86$, $p=0,002$) и большой разнице в размахе значений ($9,2$ против $5,1$), так в группе 1 Z-оценки находились в диапазоне от $-2,48$ до $2,60$, а в группе 2 от $-3,98$ до $5,21$.

Результаты сравнительного анализа показателей ФР детей двух исследуемых групп со стандартными показателями ВОЗ представлены в таблицах 7-9, где рассчитаны перцентили Z-критерия. Более детальное распределение полученных Z-оценок показателей ФР в исследуемых группах представлено на рис. 2-4 совместно с кривой стандартного нормального распределения.

Таблица 7.

Перцентильные значения Zкритерия длины тела детей в обследуемых группах

Процентили	2001-2002	2011-2012	По ВОЗ
5	-1,82	-1,59	-1,64
10	-1,00	-1,05	-1,28
25	-0,48	-0,21	-0,67
медиана	0,16	0,36	0
75	1,02	1,23	0,67
90	1,58	2,34	1,28
95	1,77	2,71	1,64

Из представленных данных табл. 7 видно, что наблюдаемые значения точно не совпадают со стандартными показателями ВОЗ.

Наиболее выраженные отклонения всех перцентильных значений от стандартных наблюдаются у детей, обследованных в 2011-2012 годах, эти различия наиболее выражены в 25, 50 и 75-м перцентилях. Наибольшее значение медианы зафиксировано в группе детей, обследованных в 2011-2012 годах – 0,36, тогда как в группе детей, обследованных в 2001-2002 она составила 0,16. Статистически значимых различий медиан не выявлено ($p = 0,238$), хотя они и не равны ожидаемому нулевому значению. Частота встречаемости значений Z-критерия меньше медианы показателей ВОЗ и составила в группе 1 – 58,8% (47 наблюдений) и в группе 2 – 41,3% (33 наблюдения), статистически значимых различий нет ($\chi^2=0,18$, $p=0,180$). Значение Z-критерия длины тела в верхних (75-м, 90-м, 95-м) перцентилях больных, обследованных в 2011-2012 гг. значительно выше стандартных показателей ВОЗ.

На рис. 2-4 представлено распределение Z-критерия длины тела у детей с рецидивирующим ПН в разные годы наблюдения. Длина тела обследуемых больных соответствовала нормальному распределению, так же как и стандарты ВОЗ. Как видно из данных этих рисунков, распределение длины тела больных в 2011-2012 г.г. несколько отличалось в сторону больших значений. Тем не менее, несмотря на указанные различия в форме распределений исследуемых групп, статистически достоверных различий Z-критерия длины тела у детей 1-ой и 2-ой группы не выявлено.

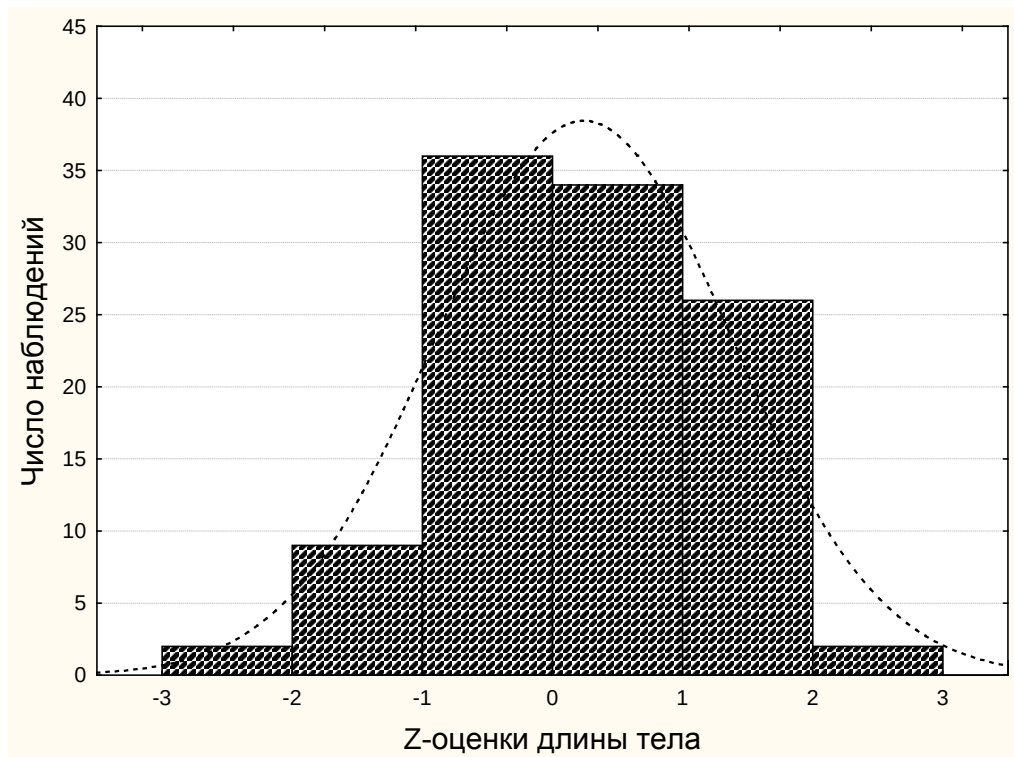


Рис. 2. Распределение Z-критерия длины тела детей с рецидивирующим ПН в 2001-2002 г.г. с наложенной кривой нормального распределения

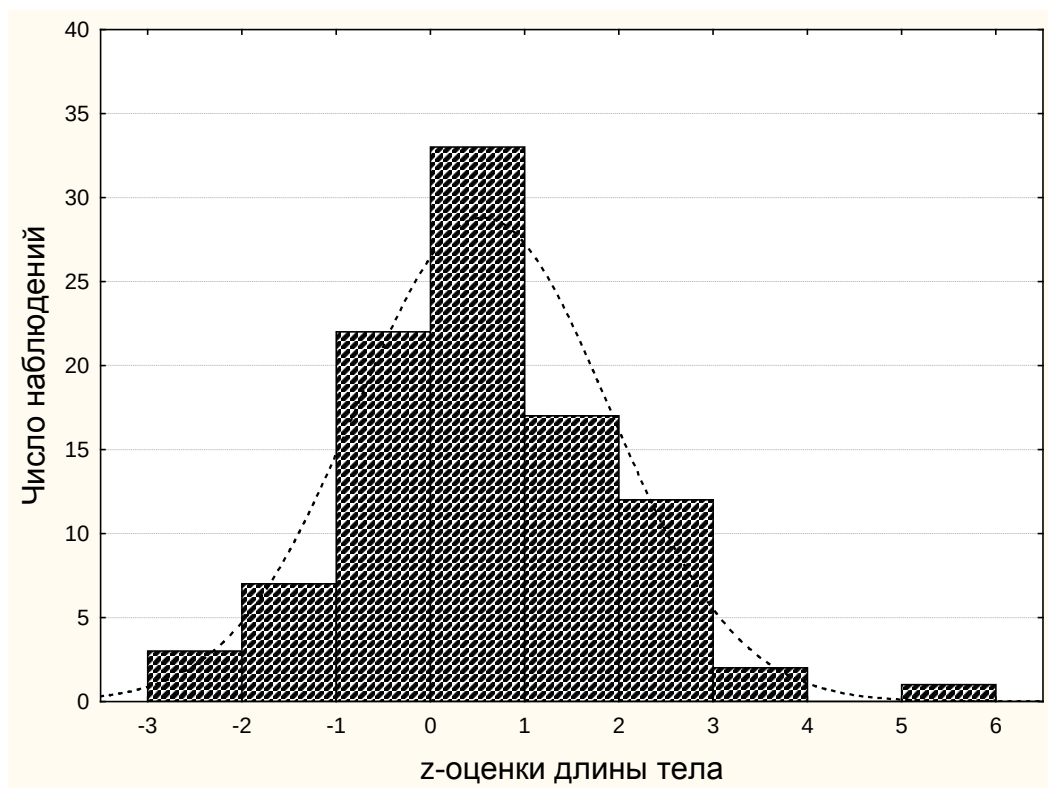


Рис. 3. Распределение Z-критерия длины тела детей с рецидивирующим ПН в 2011-2012 г.г. с наложенной кривой нормального распределения

Среднее значение и СКО Z-критерия в группе 1 составило $0,19 \pm 1,03$, а в группе 2 – $0,51 \pm 1,41$. Статистически значимых различий средних в двух исследуемых группах не выявлено (t -Стьюдента= $-1,52$, $p=0,131$). Но наблюдалась вариабельность значений, выраженная в статистической значимости неоднородности дисперсий в группах ($F=1,86$, $p=0,002$) и большой разнице в размахе значений ($9,2$ против $5,1$), так в группе 1 Z-оценки находились в диапазоне от $-2,48$ до $2,60$, а в группе 2 от $-3,98$ до $5,21$.

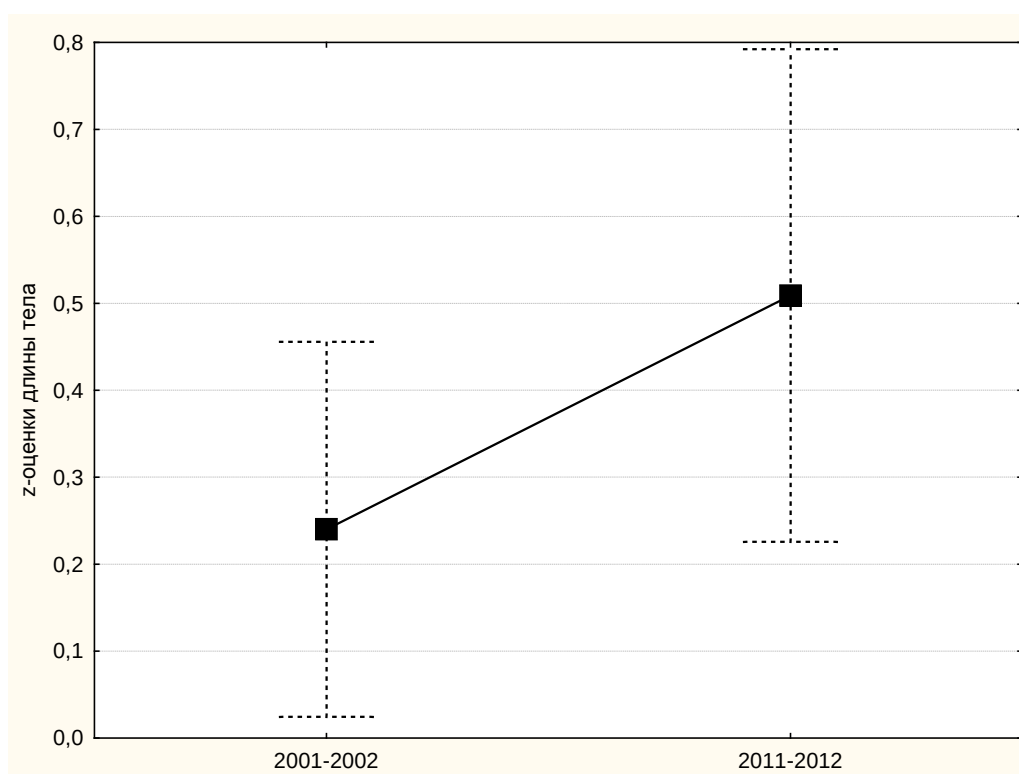


Рис. 4. Средние Z-критерия с 95%-м ДИ длины тела у детей с рецидивирующим ПН в разные годы наблюдения

Распределение Z-оценок массы тела пациентов, обследованных в 2001-2002 и 2011-2012 гг статистически значимо отличалось от нормального (значение критерия Шапиро-Уилка $W=0,949$, $p=0,048$) в группе 1 и не отличалось от нормального в группе 2 ($W=0,967$, $p=0,133$). С наложением кривой нормального распределения на гистограмму (рис. 5-6) во всех годах наблюдения отчетливо прослеживалась выраженная правосторонняя асимметрия, свидетельствующая о приращениях массы тела в сторону

больших значений по сравнению со стандартными показателями ВОЗ.

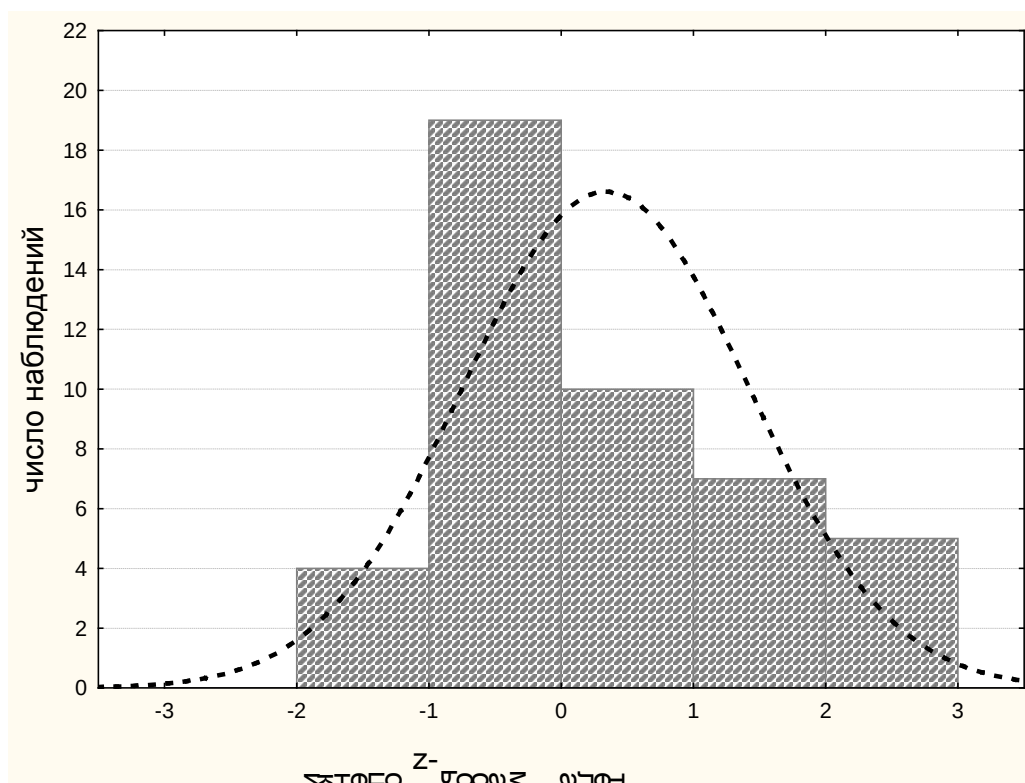


Рис. 5. Распределение Z-критерия массы тела детей с рецидивирующим ПН в 2001-2002 г.г. с наложенной кривой нормального распределения

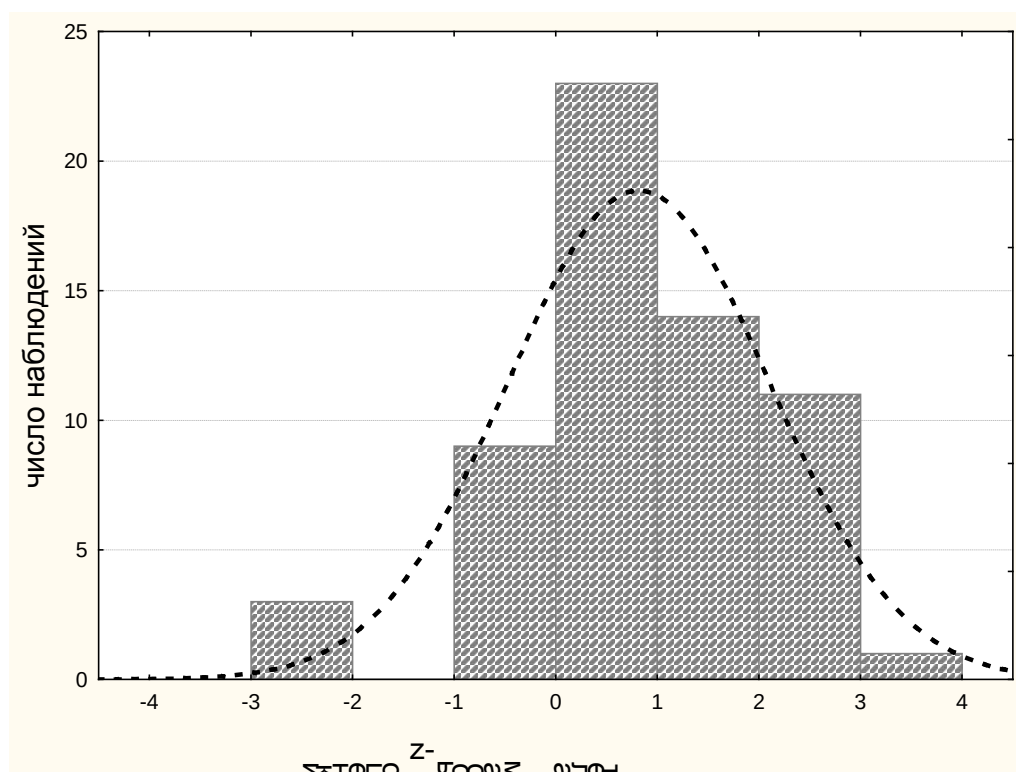


Рис. 6. Распределение Z-критерия массы тела детей с рецидивирующим ПН в 2011-2012 г.г. с наложенной кривой нормального распределения

В табл.8 приводятся перцентильные значения Z-критерия массы тела у пациентов двух групп и стандартов ВОЗ.

Таблица 8.

Перцентильные значения Z критерия массы тела детей
в обследуемых группах

Перцентили	2001-2002	2011-2012	По ВОЗ
3	-1,36	-2,44	-1,88
10	-0,89	-0,68	-1,28
25	-0,37	0,11	-0,67
медиана	0,09	0,81	0
75	1,12	1,57	0,67
90	2,00	2,52	1,28
97	2,70	2,99	1,88

Как видно из табл.8, дети на современном этапе отличались большими значениями массы тела, как на уровне медианы, так и на уровне верхних (75, 90 и 95) перцентилей, по сравнению с больными, обследованными 10 лет назад стандартными показателями ВОЗ. Следует отметить, что больные 2011-2012 имели медиану массы тела значительно превышающую ожидаемую у здоровых детей, согласно стандартам ВОЗ (медианный критерий, $\chi^2=17,6$, $p=0,00001$). Также во второй группе 75% детей имели Z-оценки значительно выше ожидаемых, согласно стандартам ВОЗ ($\chi^2=5,01$, $p=0,025$). Распределение Z-критерия индекса массы тела пациентов, обследованных в 2001-2002 и 2011-2012 гг, соответствовали нормальному распределению (значение критерия Шапиро-Уилка $W=0,988$,

$p=0,405$ в группе 1 и $W=0,988$, $p=0,520$ в группе 2). Хотя наблюдались некоторые различия перцентильных значений со стандартами ВОЗ (табл.9), так несколько выше были перцентильные значения ИМТ у больных, обследованных в 2011-2012 годах на уровне 75, 90, 97 перцентилей, тогда как в исследованиях 2001-2002 гг. значения были несколько выше в нижних перцентилях.

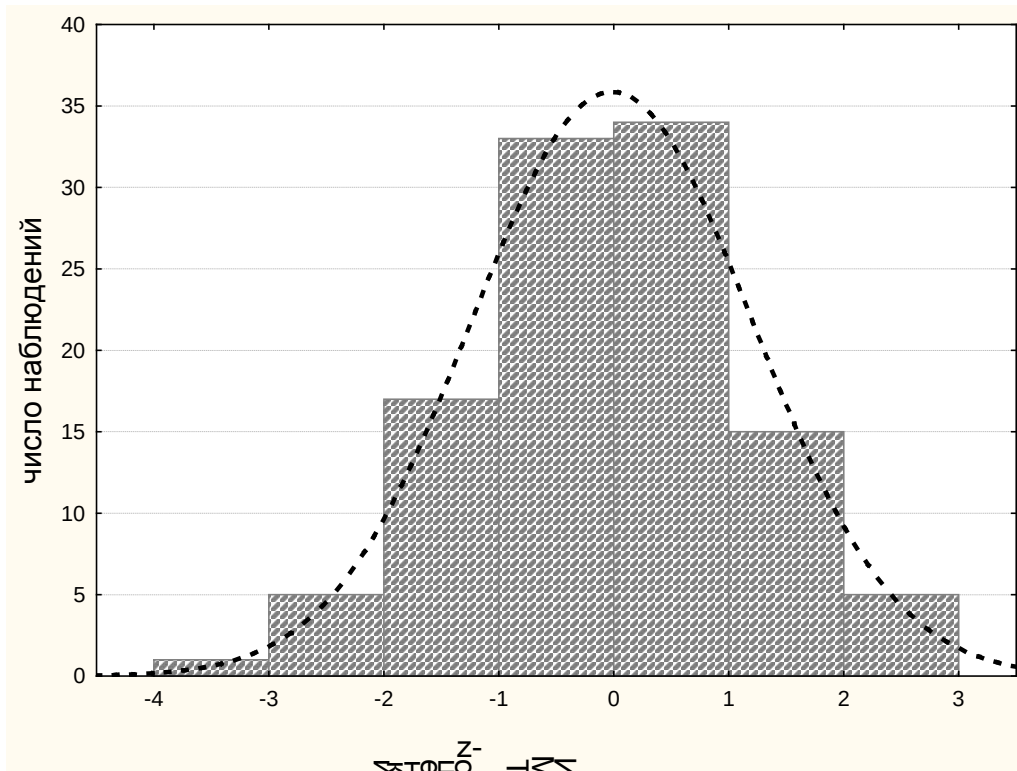


Рис. Распределение Z-критерия ИМТ детей с рецидивирующим ПН в 2001-2002 г.г. с наложенной кривой нормального распределения

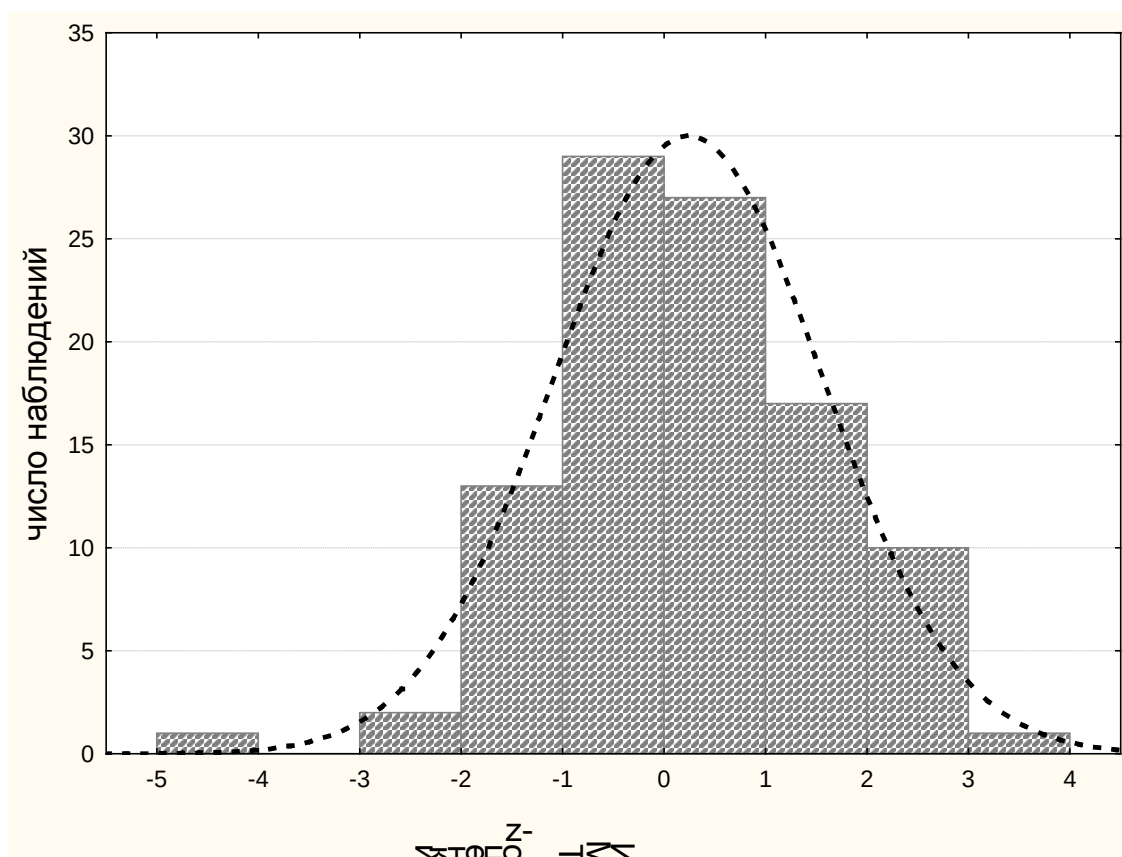


Рис. Распределение Z-критерия ИМТ детей с рецидивирующим ПН в 2011-2012 г.г. с наложенной кривой нормального распределения

Таблица 9.

Перцентильные значения Z критерия ИМТ детей
в обследуемых группах

Перцентили	2001-2002	2011-2012	По ВОЗ
3	-2,51	-1,99	-1,88
10	-1,76	-1,27	-1,28
25	-0,71	-0,75	-0,67
медиана	-0,02	0,23	0
75	0,61	1,14	0,67
90	1,53	2,11	1,28
97	2,01	2,57	1,88

Среднее значение Z-критерия массы тела в исследуемых группах (рис. 7) статистически значимо различалось (t -Стьюдента= 2,02, $p=0,046$) и в группе 1 составило $0,34 \pm 1,08$, в группе 2 – $0,82 \pm 1,28$ при равенстве дисперсий ($F=1,42$, $p=0,22$), но значимых различий со стандартными показателями (среднее значение Z-критерия равно 0, СКО =1) не выявлено.

Среднее значение Z-критерия ИМТ в исследуемых группах статистически значимо не различалось (t -Стьюдента= 1,45, $p=0,148$) и в группе 1 составило $-0,02 \pm 1,22$, в группе 2 – $0,24 \pm 1,33$ при равенстве дисперсий ($F=1,18$, $p=0,39$), значимых различий со стандартными показателями также не выявлено.

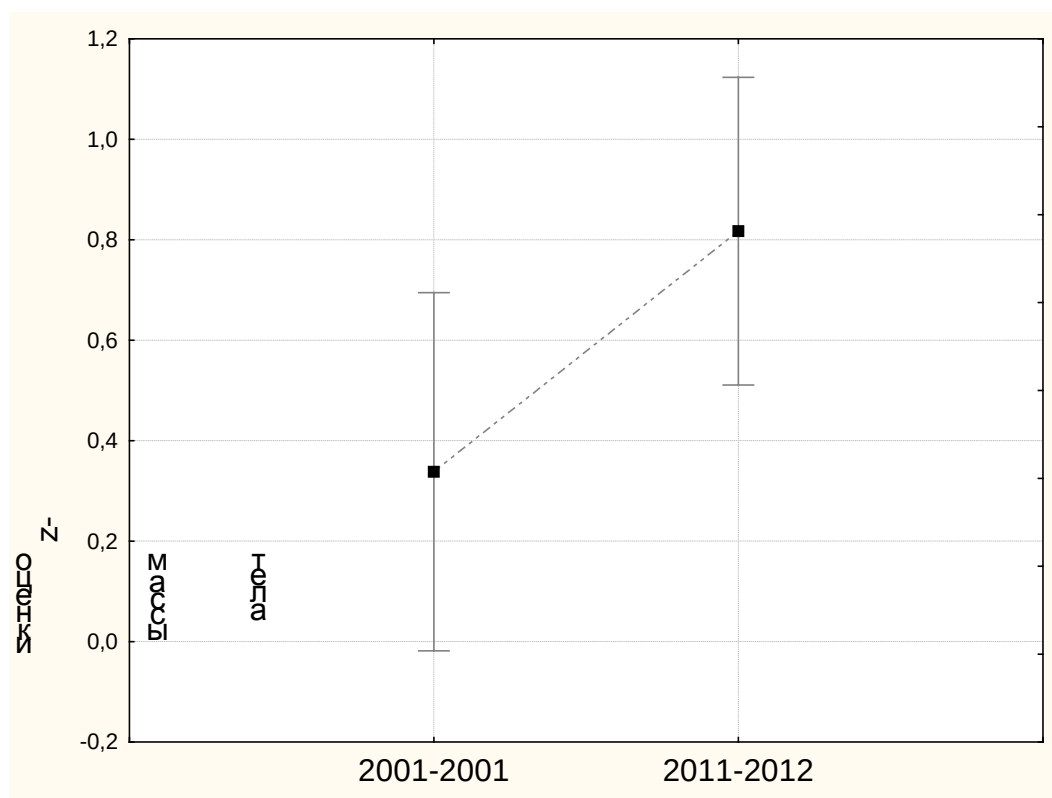


Рис. 5. Средние Z-критерия массы тела у детей с рецидивирующим ПН в разные годы наблюдения и их 95%-й ДИ

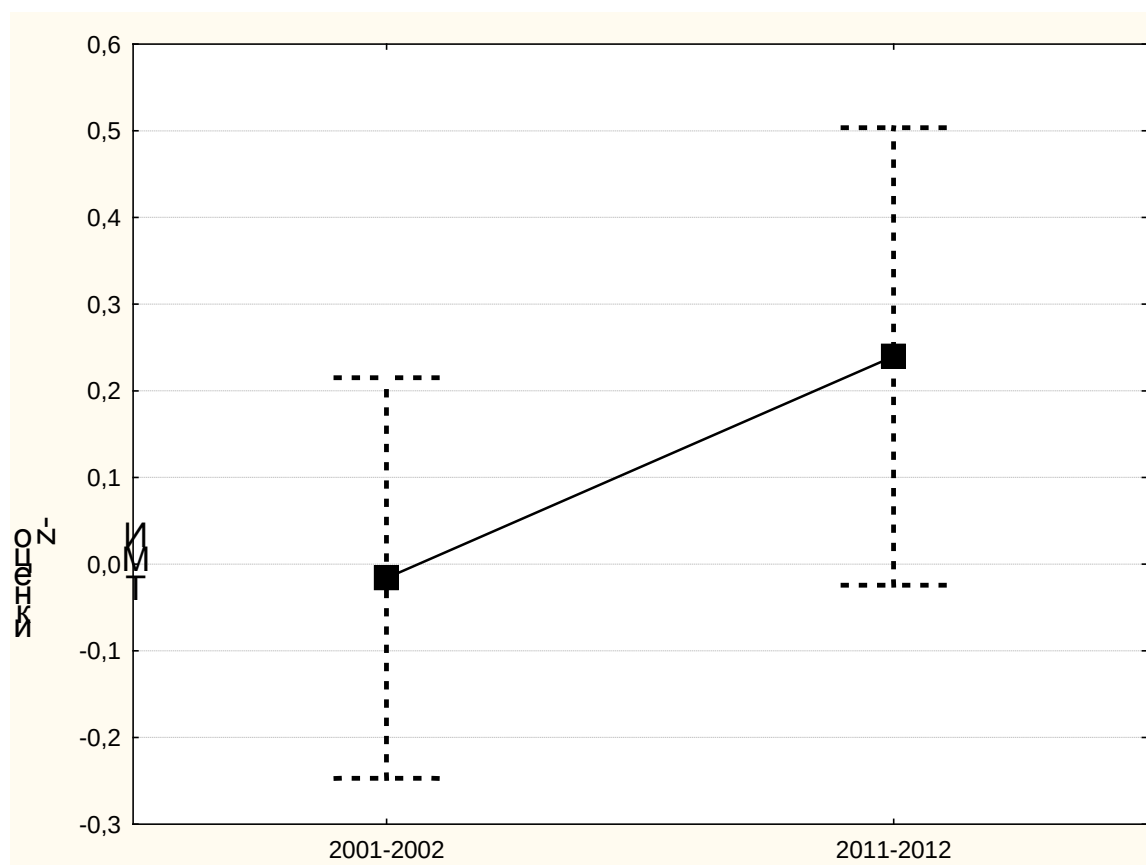


Рис. 6. Средние Z-критерия ИМТ у детей с рецидивирующим ПН в разные годы наблюдения из 95%-й ДИ

Резюме. Таким образом, нами установлено распределение показателей ФР детей с ХБП 1-2 стадии, близкое к «нормальному развитию». В основном у обследованных больных не было достоверных отличий показателей длины, массы тела и ИМТ от стандартов ВОЗ. Максимальные различия выявлены у детей, обследованных в текущем десятилетии. Нами также выявлены различия параметров ФР детей с ХБП 1-2 стадии, обследованных в 2011-2012 г.г., по сравнению с детьми той же нозологической формы заболевания, но обследованных на 10 лет раньше: современные пациенты отличались несколько большей длиной и достоверно большей массой тела.

Установлены также статистически значимые различия в частоте обострений ПН у пациентов двух исследуемых групп: дети, обследованные в 2011-2012 г.г., чаще имели два или три обострения в год, в то время как среди обследованных на 10 лет раньше в большинстве случаев

зафиксировано одно обострение ПН в год. Выявлено, что средние значения лейкоцитурии в период обострения были достоверно выше у детей, обследованных в текущем десятилетии, чем в начале века. Эти же пациенты имели также и более высокие значения лейкоцитов крови и СОЭ, у них же значимо чаще выявлялось снижение функции концентрирования, наличие лейкоцитурии и гематурии, то есть дети с начальными стадиями ХБП, госпитализированные в текущем десятилетии, имели более выраженные показатели обострения инфекционно-воспалительного процесса по сравнению с детьми, обследованными в начале века.

Физическое развитие детей с ранними стадиями ХБП негломерулярной этиологии при различных видах бактериурии

По характеру выделенной микрофлоры мочи две группы детей, обследованных в разные временные периоды, различались между собой (рис.7).

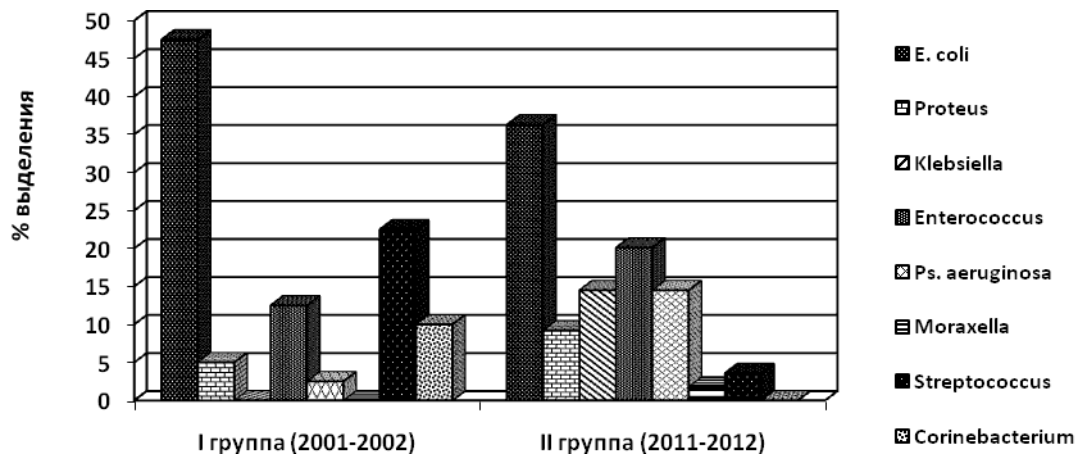


Рис. 7 Микрофлора мочи, выделяемая у детей с рецидивирующим ПН
в 2001-2002 и 2011-2012 г.г.

Как видно из рис.7, *E.coli* оставалась преобладающим микробом мочи в обеих группах и составляла 48,0% у детей 1-ой группы и 35,0% - у детей 2-ой группы. *Klebsiella* spp. была обнаружена в 15,0% у детей 2-ой группы, также в этой группе чаще выделены *Proteu* spp., *Enterococcus* spp.,

Pseudomonas aeruginosa. У детей 1-ой группы чаще высевались *Streptococcus* и *Corinebacterium* по сравнению с больными 2-ой группы. Полученные различия в характере выделяемой микрофлоры у пациентов двух групп были статистически значимы ($p < 0,005$).

Мы также провели анализ показателей ФР детей в зависимости от вида бактериурии, выделив две группы детей: с типичной и атипичной бактериурией. К типичной бактериурии мы отнесли *E. coli* при количественном высеве ее из мочи равном или более 100000 КОЕ/мл. Атипичную бактериурию считали, когда из мочи высевались другие микроорганизмы: *Klebsiella pneumonia*, *Enterococcus fecalis*, *Proteus mirabilis*, также в количестве более или равном 100000 КОЕ/мл. Деление пациентов на группы осуществляли без учета периода обследования, только по критерию характера бактериурии. В группу детей с типичной бактериурией вошло 38 детей с обострением ИМС, группа пациентов с атипичной бактериурией составила 57 детей.

Распределение показателей ФР в группах по центильным интервалам представлено в табл.10-12 и на рис. 8-10.

Таблица 10.

Оценка длины тела детей с рецидивирующим ПН в группах
с типичной и атипичной бактериурией

Длина тела	Типичная (n=38)		Атипичная (n=57)		В выборке ВОЗ
	n	%	n	%	%
Ниже 3 перцентиля	3	7,9	3	5,4	3
3-10	0	0,0	4	7,1	7
10-25	3	7,9	3	5,4	15
25-75	22	57,9	24	42,9	50
75-90	6	15,8	12	21,4	15

90-97	2	5,3	4	7,1	7
Выше 97	2	5,3	7	12,5	3

Таблица 11.

Оценка массы тела детей с рецидивирующим ПН в группах

с типичной и атипичной бактериурией

Масса тела	Типичная (n =38)		Атипичная (n=57)		В выборке ВОЗ
	n	%	n	%	%
Ниже 3 перцентиля	3	7,9	3	5,3	3
3-10	0	0,0	0	0,0	7
10-25	7	18,4	5	8,7	15
25-75	16	42,1	17	29,8	50
75-90	7	18,4	17	29,8	15
90-97	3	7,9	6	10,5	7
Выше 97	2	5,2	9	15,8	3

Таблица 12.

Оценка ИМТ детей с рецидивирующим ПН в группах

с типичной и атипичной бактериурией

Оценка ИМТ	Типичная (n =38)		Атипичная (n =56)		В выборке ВОЗ
	n	%	n	%	%
Ниже 3 перцентиля	3	7,9	5	8,8	3

3-10	0	0,0	4	7,0	7
10-25	5	13,2	4	7,0	15
25-75	16	42,1	27	48,2	50
75-90	6	15,8	7	12,3	15
90-97	6	15,8	4	7,0	7
Выше 97	2	5,3	5	8,8	3

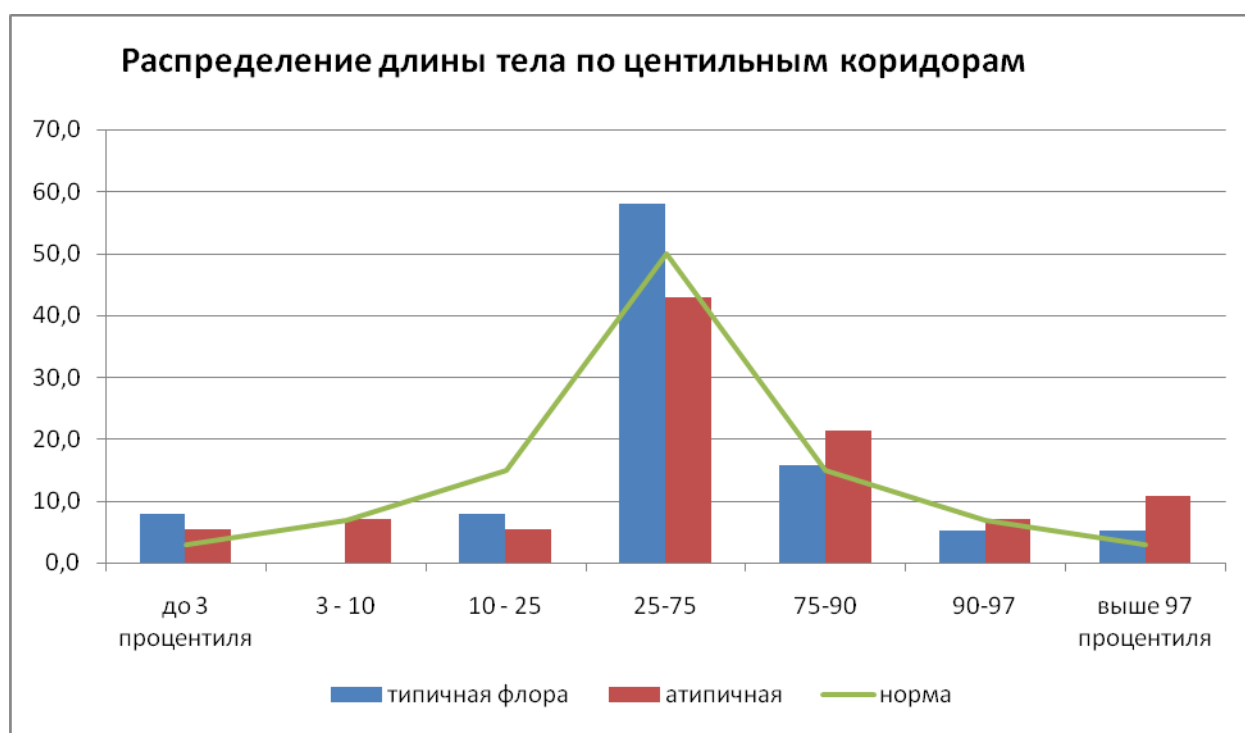


Рис.8. Распределение длины тела по центильным коридорам у детей с рецидивирующим ПН в группах с типичной и атипичной бактериурией. По вертикальной оси здесь, на рис. 9,10 представлены проценты.

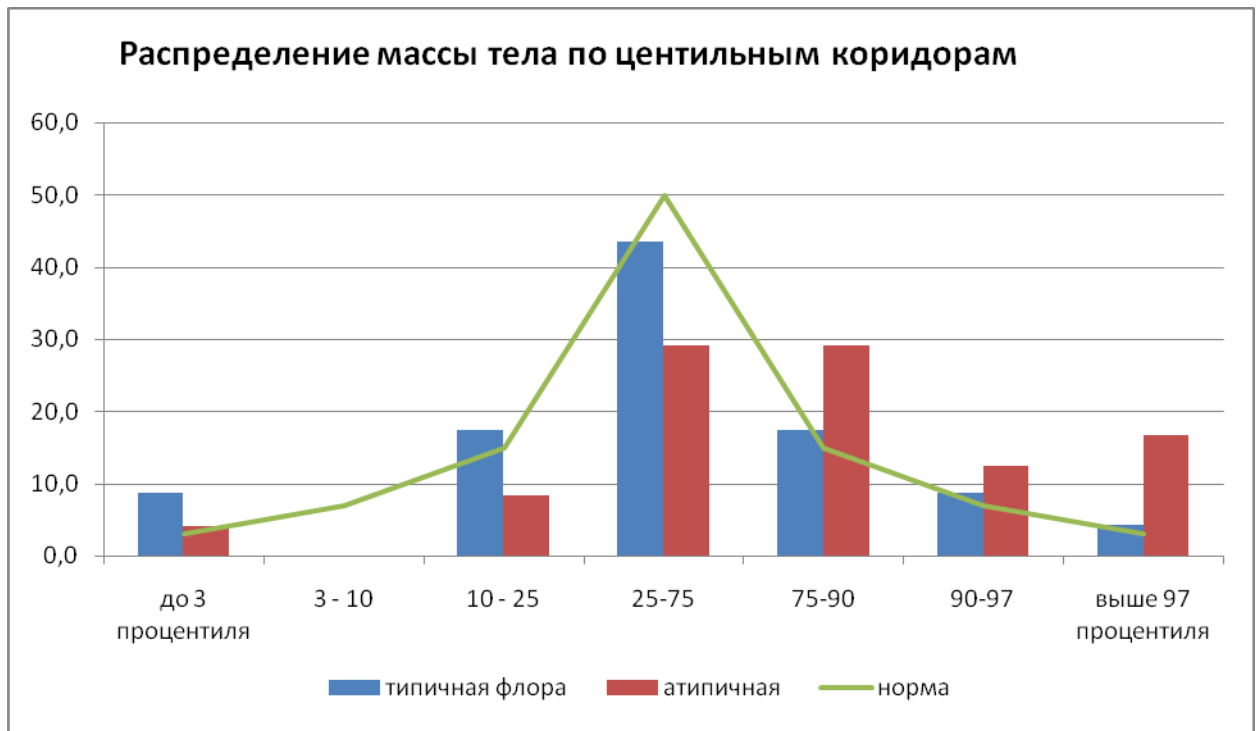


Рис.9. Распределение массы тела по центильным коридорам у детей с рецидивирующим ПН в группах с типичной и атипичной бактериурией

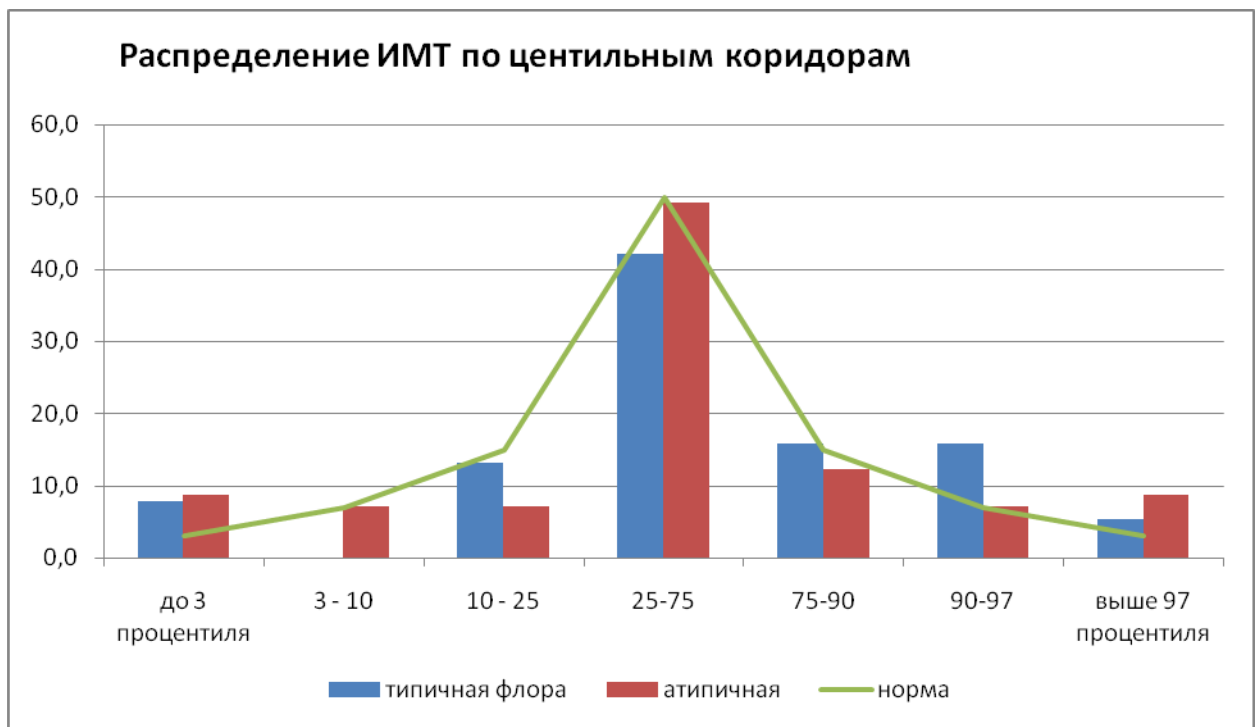


Рис.10. Распределение ИМТ по центильным коридорам у детей с рецидивирующим ПН в группах с типичной и атипичной бактериурией

Как видно из представленных таблиц и рисунков, различия в длине тела у больных в зависимости от характера флоры мочи были минимальные, они касались 75-90 перцентиля, где число детей с атипичной флорой мочи было на 5% больше, чем в группе больных с типичной бактериурией (табл.10). Также в группе детей с атипичной бактериурией чаще в 2 раза наблюдались дети с длиной тела выше 97 перцентиля (табл.10, рис.8). Но выявлены различия в массе тела у детей с типичной и атипичной бактериурией – атипичная флора чаще высевалась у пациентов, имеющих более высокие значения массы тела (табл.11, рис.9, 11). Как наглядно представлено в табл.11, детей с высевом из мочи атипичной бактериурии было больше на уровне высоких перцентилей по массе тела: выше 75.

На рис.11 в виде кривых представлены Z-оценки массы тела перцентилей у детей с типичной и атипичной бактериурией, кривая в группе детей с атипичной бактериурией выше.

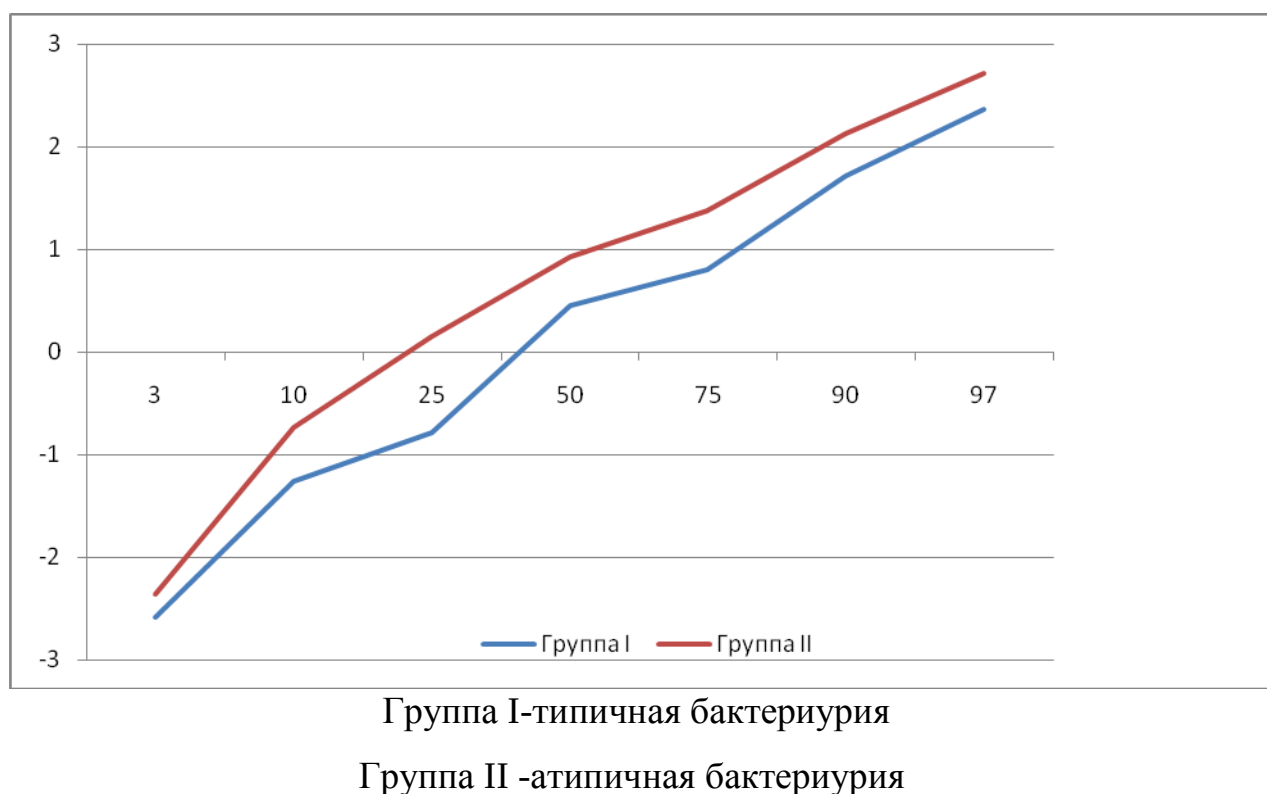


Рис. 11. Перцентильные кривые массы тела пациентов с типичной и атипичной бактериурией при рецидивирующем пиелонефрите

Резюме. Различий в длине тела у больных в зависимости от характера

флоры мочи не выявлено, но выявлены различия массы тела у детей с типичной и атипичной бактериурией – атипичная флора чаще высевалась у пациентов, имеющих более высокие значения массы тела.

Физическое развитие детей с разными (1-ой и 2-ой)

стадиями ХБП негломерулярной этиологии

Проведено сравнительное исследование параметров ФР двух групп детей: с 1-й стадией ХБП – 187 детей, СКФ которых была не менее 90 мл/мин/1,73 м², и со 2-й стадией ХБП – 23 ребенка, СКФ которых была менее 90 мл/мин/1,73 м², но более 60 мл/мин/1,73 м². По наблюдениям 2001-2002 г.г., в группе с 1-й стадией ХБП наблюдалось 94 ребенка (85,5%) детей, средний возраст которых составил 11,6±4,0 лет, в группе со 2-й стадией ХБП – 16 (14,5%) детей, средний возраст которых составил 10,1±3,5 лет, то есть по возрасту группы однородны (различий нет). По наблюдениям 2011-2012 г.г. в группе с 1-й стадией ХБП наблюдались 93 ребенка (93,0%), со средним возрастом 9,2±4,5 лет, в группе со 2-й стадией ХБП – 7 детей (7,0%), средний возраст которых составил 10,7±5,7 лет, то есть по возрасту группы также были однородны. С учетом значительных различий количества детей с 1 и 2 стадией ХБП в группах нами для сравнения показателей ФР применены непараметрические критерии (Манна-Уитни, ANOVA, Вальда-Волховица) - см. пункт II.3.

Различий Z- критерия длины и ИМТ между группами по непараметрическим критериям и ANOVA нет, выявлены различия только по критерию Вальда-Волховица (Z=-2,56, p=0,01). То есть согласно Z- критерия длины тела дети со 2 стадией ХБП несколько ниже, по сравнению с аналогичным показателями детей с 1 стадией ХБП (табл.13)

Таблица 13

Длина тела детей с 1 и 2 стадиями ХБП

негломерулярной этиологии

Z- критерий длины тела	2001-2002 г.г.		2011-2012 г.г.	
	1 стадия ХБП (n=94)	2 стадия ХБП (n=16)	1 стадия ХБП (n=93)	2 стадия ХБП (n=7)
среднее	0,20	-0,14	- 0,48	1,58
СКО	0,98	1,43	1,34	1,14
Ошибка среднего	0,11	0,40	0,14	0,51

В группе детей, обследованных в 2011-2012 г есть различия между больными с 1 и 2 стадиями ХБП ($F=5.3$, $p=0,007$) в длине тела по ANOVA. Однако трактовать данные результаты сложно ввиду неоднородности выборки.

III.2. Факторы, влияющие на показатели ФР детей с хронической болезнью почек 1-2 стадии негломерулярной этиологии

При выявлении факторов, влияющих на физическое развитие больных с ХБП негломерулярной этиологии мы провели их оценку у детей с различными Z критериями. Для этого мы выделили группы детей с Z-критерием длины и массы тела от -1 до 1 –эта группа была названа как дети с нормальными показателями ФР. При Z-оценке менее -1 мы считали показатели длины и массы тела ниже нормы, соответственно дети с Z-критерием более 1 оценивались как дети с повышенными показателями ФР.

С нормальными показателями длины тела было 134 больных, со сниженными показателями роста – 21 больной и с повышенными значениями длины наблюдалось 55 пациентов.

При проведении сравнительного анализа анамнестических, клинических и лабораторных показателей выявлены различия в длине и массе тела детей при рождении по методу ANOVA (табл.14). По длине тела фиксировались различия между всеми группами ($ANOVA F=5,5$, $p=0,005$), по массе тела – между группами детей с низкими и высокими показателями

длины тела (ANOVAF= 9,804399, $p=0,000087$): длина и масса тела при рождении у высоких пациентов были достоверно выше аналогичных показателей больных с низким ростом.

Таблица 14

Сравнительная оценка длины и массы тела детей с ХБП
негломерулярной этиологии при рождении в группах
с высоким и низким ростом

Группа	n	Длина тела при рождении, см	Масса тела при рождении, г
Рост низкий	21	$51,09 \pm 2,3$	$3213,2 \pm 437,1$
Рост - норма	134	$53,06 \pm 2,9$	$3502,9 \pm 428,5$
Рост высокий	55	$53,27 \pm 2,1$	$3652,9 \pm 437,5$

По остальным проанализированным показателям (артериальному давлению, гемоглобину, СОЭ, креатинину, мочеvine, показателям осадка мочи) группы детей не различались. Отмечена тенденция к более старшему возрасту матери в группе у детей с высоким ростом по сравнению с группой больных с низким ростом ($26,3 \pm 4,8$ и $24,1 \pm 5,9$ лет, соответственно). Число обострений ИМС в год во всех группах было приблизительно одинаковым, статистически достоверных различий не обнаружено (табл.15).

Таблица 15

Сравнительная оценка числа обострений в год у детей с ХБП
негломерулярной этиологии в группах
с высоким, нормальным и низким ростом(n,%)

Число обострений в год	Рост низкий	Рост норма	Рост высокий

1	11 (52,4%)	69 (51,5%)	27 (49,1%)
2	8 (33,33%)	51 (38,1%)	21 (38,2%)
3	2 (9,09%)	14 (10,4%)	7(12,7%)

Определена также частота встречаемости различных признаков в группах с низким и высоким ростом (табл. 16).

Таблица 16

Частота встречаемости отдельных признаков у детей с ХБП
негломерулярной этиологии в группах
с низким и высоким ростом

Признак	Частота,%, Рост низкий	Частота,%, Рост высокий
Социальный статус –полная семья	31,8*	63,9
Социальный статус –неполная семья	18,2	9,8
Беременность 1	68,2*	39,3
Беременность 2 и более	18,2	39,4
Число обострений в год -2	36,4	42,6
Число обострений в год -3	9,1	13,1

* - достоверные различия ($p < 0,05$)

Обнаружено, что при высоком росте больных в 2 раза чаще регистрировалась полная семья, по сравнению с больными из неполных семей. Несколько чаще дети рождались от повторных беременностей. То есть на длину тела пациентов с 1-2 стадией ХБП негломерулярной этиологии оказывали влияние длина и масса тела при рождении, возможно, возраст и число беременностей у матери, социальный статус семьи.

Можно заключить, что дети, у которых длина тела при рождении

была выше, оставались более высокими в дальнейшем, при развитии у них ХБП 1-2 стадии. Пациенты с высокими показателями длины тела рождались не только с большей длиной, но и большей массой, по сравнению с пациентами со сниженными значениями роста.

Такому же анализу подверглись пациенты в отношении массы тела. С нормальными показателями Z-критерия ИМТ (от -1 до 1) было 123 больных, со сниженными показателями Z-критерия ИМТ наблюдалось 39 больных, с Z-критерием ИМТ более 1 было 48 больных. Не было выявлено каких-либо статистически достоверных отличий в отношении анамнеза, клинических и лабораторных данных у больных со сниженным и повышенным ИМТ, но в то же время отмечена тенденция более раннего начала ИМС (примерно на 1 год) в группе больных с повышенным ИМТ. Систолическое АД было несколько выше у той же группы больных, хотя возраст детей в группе с повышенным ИМТ был достоверно меньше ($p=0,042$). Протеинурия у детей с повышенным ИМТ также имела тенденцию к увеличению.

При анализе частоты встречаемости отдельных клинико-анамнестических признаков у детей со сниженным и повышенным ИМТ обнаружена тенденция к более частым обострениям у детей с повышенным ИМТ (14,4% детей имели 3 обострения в год против 5,6% таких детей в группе со сниженным ИМТ); такая же тенденция отмечена в отношении гипертензии (16,7% против 7,7%) (табл.17).

Таблица 17

Частота встречаемости отдельных признаков у детей
с ХБП негломерулярной этиологии в группах
со сниженным и повышенным ИМТ

Признак	Частота,%, Дети со сниженной массой тела	Частота,%, Дети с повышенной

		массой тела
Социальный статус –полная семья	53,8	58,3
Социальный статус –неполная семья	12,8	6,3
Беременность 1	35,9	43,8
Беременность 2 и более	46,2	25,0
Роды 1	35,9	58,3
Роды 2	43,6	31,3
Число обострений в год -2	46,2	39,6
Число обострений в год -3	5,1	14,6
Гипертензия	7,7	16,7

Примечание: достоверных различий между группами не зафиксировано.

Резюме. Таким образом, при проведении сравнительной оценки различных показателей у детей с низким и высоким ростом получены следующие данные: длина и масса тела при рождении у пациентов 3 группы (Z-критерий длины тела больше 1) была достоверно выше аналогичных показателей 1 группы (Z-критерий длины тела меньше 1). По остальным проанализированным показателям (артериальное давление, гемоглобин, СОЭ, креатинин, мочевины, показатели осадка мочи) группы детей не различались. Отмечена тенденция к более старшему возрасту матери при рождении ребенка в группе обследованных больных с высоким ростом по сравнению с группой пациентов с ростом ниже нормы. Обнаружено, что при большей длине тела больных в 2 раза чаще регистрировалась полная семья и несколько чаще дети рождались от повторных беременностей, то есть на длину тела пациентов с 1-2 стадией ХБП негломерулярной этиологии могли оказывать влияние длина и масса тела при рождении, возможно, возраст и число беременностей у матери, а также социальный статус семьи.

У больных со сниженным и повышенным ИМТ не было выявлено каких-либо статистически достоверных отличий в отношении анамнеза, клинических и лабораторных данных, но в то же время отмечена тенденция к более раннему началу ИМС (примерно на 1 год) в группе больных с повышенным ИМТ. Систолическое АД было несколько выше у той же группы больных, хотя возраст детей был достоверно меньше. Протеинурия у детей с повышенным ИМТ также имела тенденцию к увеличению. У детей с повышенным ИМТ обнаружена также тенденция к более частым обострениям ПН и более частому наличию артериальной гипертензии.

III.3. Связь параметров ФР детей с клинико-лабораторными показателями при ХБП негломерулярной этиологии

Нами проведен корреляционный анализ показателей ФР детей с ХБП негломерулярной этиологии 1-2 стадий с клинико-лабораторными параметрами. Результаты этого анализа представлены в табл. 18.

Таблица 18.

Коэффициенты корреляции показателей ФР и клинико-лабораторных данных у пациентов с ХБП негломерулярной этиологии

Показатели	САД	ДАД	Креатинин в крови	Мочевина в крови	Гемоглобин в крови	Лейкоциты в крови	СОЭ
Группа 1 (2001-2002 г.г.)							
Длина тела	0,67*	0,56*	0,40*	- 0,02	0,19	- 0,02	- 0,19
Масса тела	0,70*	0,54*	0,37*	- 0,01	0,19	0,08	- 0,21*
ИМТ	0,55*	0,37*	0,21*	0,00	0,14	0,19	- 0,15
Группа 2 (2011-2012 г.г.)							
Длина тела	0,64*	0,52*	0,50*	0,01	0,36*	- 0,37*	- 0,18

Масса тела	0,68*	0,49*	0,47*	0,00	0,35*	- 0,31*	-0,23*
ИМТ	0,52*	0,28*	0,30*	0,05	0,25*	- 0,18	-0,29*

* - получены статистически значимые показатели ($p < 0,05$)

При проведении корреляционного анализа показателей ФР детей с ХБП негломерулярной этиологии 1-2 стадий с клинико-лабораторными параметрами установлены следующие связи: в группе 1 - длины тела с САД и ДАД, креатинином крови; массы тела и ИМТ с САД и ДАД и креатинином крови; масса тела имела отрицательную связь со скоростью оседания эритроцитов. Во 2-й группе выявлено больше связей между показателями ФР и клинико-лабораторными признаками. Длина, масса тела и ИМТ этих пациентов положительно коррелировали с САД, ДАД, с креатинином крови, с гемоглобином, отрицательно - с лейкоцитами крови, СОЭ.

Для установления возможного влияния показателей ФР на отдельные клинико-лабораторные параметры нами проведен дисперсионный анализ. Получены следующие данные: во 2-й группе пациентов выявлена связь между массой тела и ИМТ и артериальной гипертензией, между массой тела и снижением функции концентрирования. Дети с большими значениями массы тела чаще имели артериальную гипертензию и у них чаще отмечалось снижение функции концентрирования (табл. 19).

Таблица 19.

Наличие зависимости показателей ФР
от клинико-лабораторных данных у пациентов 2-й группы
с ХБП негломерулярной этиологии

Показатели	Длина тела	Масса тела	ИМТ
Пол	-	-	-
Вскармливание	-	-	-
Артериальная	-	+	+

гипертензия			
Снижение функции концентрирования	-	+	-

Резюме. Таким образом, при проведении корреляционного анализа длины и массы тела детей с различными показателями выявлено наличие положительных связей длины тела пациентов с САД и ДАД, креатинином крови и гемоглобином (с последним – только у пациентов, обследованных в 2011-2012г.г.); массы тела и ИМТ с САД, ДАД, креатинином крови и у пациентов последнего десятилетия – с гемоглобином; отрицательная связь отмечена между массой тела пациентов и СОЭ (у всех), между длиной и массой тела и количеством лейкоцитов крови (у пациентов последнего десятилетия). При проведении дисперсионного анализа выявлена связь между массой тела (и ИМТ) и артериальной гипертензией, между массой тела и снижением функции концентрирования, то есть дети с большими значениями массы тела чаще имели артериальную гипертензию и у них чаще отмечалось снижение функции концентрирования.

III.4. КИМ-1 мочи у детей с хронической болезнью почек негломерулярной этиологии 1-2 стадии с учетом ожирения.

Мы исследовали мочевой КИМ-1 у детей 2 групп: с ожирением и без ожирения. Установлено, что группы детей не различались по возрасту, полу, диагнозу, а также по антропометрическим данным при рождении и социальному статусу семьи (см. главу «Обследованные больные и методы исследования»). В табл.20 представлены данные ИМТ детей 2-х групп, показатели значительно различались.

Таблица 20

Статистические характеристики ИМТ у детей, обследованных в 2013-2015 годах

Группы	Среднее $\pm$ СКО	Минимальное	Максимальное
ХБП с	28,6 $\pm$ 4,4	19,5	36,8

ожирение м			
ХБП без ожирения	19,2±3,1*	13,6	25,0

* – выявлены стат. значимые различия между группами
(ANOVA $F=71,4$, $p=0,00001$),

По результатам лабораторных исследований необходимо отметить, что больные с ожирением имели более высокий уровень эритроцитов крови: $4,72 \times 10^{12}/л$, у пациентов без ожирения эритроциты крови составили $4,5 \times 10^{12}/л$, $p < 0,028$ также как и гемоглобина: $138 г/л$ и $129 г/л$ соответственно, $p < 0,05$. Показатели СОЭ были выше у детей без ожирения: $14 мм/ч$, по сравнению с детьми с ожирением – $9 мм/ч$, $p < 0,014$. Другие показатели крови и мочи не различались у больных 2-х групп. Со стороны биохимического анализа выявлен более высокий уровень глюкозы, АЛАТ, АСАТ при ожирении (табл.21).

Таблица 21

Уровень глюкозы крови, АЛАТ, АСАТ у детей с ХБП,
Обследованных в 2013-2015 гг.

	Среднее	Минимальное	Максимальное
ХБП с ожирение м, глюкоза ммоль/л	5,2±0,4	4,4	6,2
ХБП без ожирения, глюкоза ммоль/л	4,9±0,6	3,5	5,8
ХБП с ожирение м, АЛАТ, нммоль/л	15,4±4,3	8,2	26,9

ХБП без ожирения, АЛАТ, нммоль/л	13,4±3,5	5,4	19,8
ХБП с ожирением, АСАТ, нммоль/л	17,6±5,0	9,0	25,2
ХБП без ожирения, АСАТ, нммоль/л	16,8±4,4	9,6	29,0

глюкоза (сравнение средних ANOVA F=3,87, p=0,025, попарное сравнение см. непараметрический тест – дисперсии неоднородны)

АЛАТ (сравнение средних ANOVA F=6,69, p=0,002, попарное сравнение см. непараметрический тест – дисперсии неоднородны)

АСАТ (сравнение средних ANOVA F=14,98, p=0,000003, попарное сравнение указывает стат. значимые различия средних в группах (p=0,000243))

Также в группе пациентов с ожирением отмечен достоверно более высокий уровень креатинина, а СКФ по Шварцу была достоверно ниже, чем у больных ХБП негломерулярной этиологии без ожирения (табл.22).

Таблица 22

Уровень креатинина сыворотки крови и СКФ у детей с ХБП,
Обследованных в 2013-2015 гг.

	Среднее	Минимальное	Максимальное
ХБП с ожирением, креатинин, мг%	0,71±0,12	0,38	0,91

ХБП без ожирения, креатинин, мг%	0,59±0,15	0,37	0,86
ХБП с ожирением, СКФ мл/мин/1,73м2	122,4±19,0	96,0	180,0
ХБП без ожирения, СКФ мл/мин/1,73м2	137,6±23,7	88,2	212,0

Креатинин крови (сравнение средних ANOVA, $p=0,01$).

СКФ по Шварцу (сравнение средних ANOVA, $p=0,0006$).

Установлено, что дети обеих групп несколько различались по частоте обострений ПН/год. Так в группе больных с ожирением 2 обострения ПН/год имели 11 больных (40,7%), у детей без ожирения этот процент был несколько ниже – 9 детей (32,1%). Одно обострение ПН/год чаще имели дети без ожирения – 12 детей (42,9%), по сравнению с пациентами с ожирением – 5 детей (18,5%).

У детей с ожирением были достоверно выше уровень холестерина крови, липопротеиды низкой плотности: 4,4 ммоль/л и 2,3 ммоль/л соответственно, по сравнению с пациентами, где масса соответствовала возрастной норме: 4,0 ммоль/л и 2,1 ммоль/л, $p < 0,05$ и $p < 0,0001$ соответственно. Уровень инсулина крови был выше при ожирении, по сравнению с пациентами без ожирения: 13,7 и 12,0, $p < 0,01$.

В табл.23 приведены результаты мочевого КИМ-1 у обследованных больных с и без ожирения. Как представлено в табл. КИМ-1 был значительно выше в группе больных с ожирением, по сравнению с больными, где ожирения не выявлено ($p < 0,03$).

Таблица 23.

КИМ-1 в моче у детей с ХБП,
обследованных в 2013-2015 гг.

	Среднее $\pm$ ошибка ср.	Минимальное	Максимальное
ХБП с ожирением, КИМ-1 пг/мл	5824,06 $\pm$ 2591,38	0,06	66533,00
ХБП без ожирения, КИМ-1 пг/мл	1516,19 $\pm$ 417,87	3,81	9243,00

КИМ-1 (сравнение средних ANOVA, $p=0,033$)

В табл.24 показано, что перцентильные значения КИМ-1 в моче различаются у больных с ожирением и без ожирения. Данные значения достоверно выше у детей с ожирением на уровне 75 и 90 перцентелей.

Таблица 24.

Перцентильное распределение значений КИМ-1 в моче
у детей с ХБП, обследованных в 2013-2015 гг.

группы	10-й перценти ль	25- перценти ль	Медиана	75-й перцентил ь	90-й перцентиль
ХБП с ожирением , КИМ- 1 пг/мл	26,4	381,4	682,1	4059,0	16390,0
ХБП без	349,4	527,2	742,3	1211,5	2246,0

ожирения, КИМ- 1 пг/мл					
------------------------------	--	--	--	--	--

Выявлены статистически значимые различия КИМ 1, пг/мл по непараметрическому критерию Манна-Уитни; $p = 0,0005$

На рис. 12 представлены данные исследования КИМ 1 мочи у обследованных детей с ХБП с учетом ожирения.

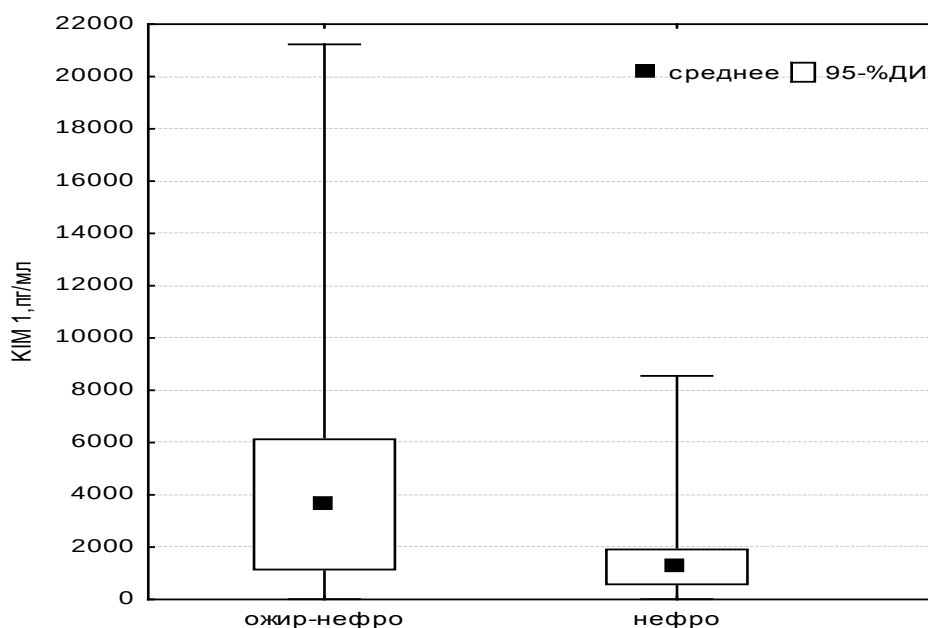


Рис.12 КИМ 1 мочи при ХБП негломерулярной этиологии у детей, обследованных в 2013-2015 гг.

Резюме. Таким образом, при сравнении двух групп детей с ХБП 1 стадии негломерулярной этиологии, идентичных по диагнозу, возрасту, полу, социальному статусу и антропометрическим данным при рождении, но различных по массе тела, установлено следующее. 1. Больные с ХБП и ожирением имели более высокий уровень глюкозы крови, холестерина и ВЛНП, а также уровень инсулина крови. 2. При ожирении также выявлен более высокий уровень креатинина крови и ниже СКФ, по сравнению с группой детей без ожирения. 3. Частота 2 обострений ПН/год несколько чаще была у детей с ожирением. 4. Уровень КИМ -1 мочи при ХБП и ожирении у детей достоверно превышал таковой при ХБП с нормальной массой тела.

ГЛАВА IV .
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ:
ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ С ХБП

ГЛОМЕРУЛЯРНОЙ ЭТИОЛОГИИ НА РАННИХ СТАДИЯХ.

IV.1. Сравнительная характеристика физического развития детей с хронической болезнью почек 1-2стадии гломерулярной этиологии

Нами обследовано 60 детей с гломерулярной этиологией ХБП. Основным диагнозом при поступлении детей с гломерулярной патологией в стационар явился ИНС. Диагноз ИНС ставили на основании клинικο-лабораторного симптомокомплекса (см. главу «Материалы и методы исследования»). Среди детей с гломерулярной этиологией ХБП 1-ой стадии зафиксирована у 58-и, 2-й стадии – у 2-х.

Исследование длины и массы тела у всех детей данной группы проводили или в ремиссию нефротического синдрома, или, если больной поступал с обострением и выраженным отеочным синдромом, после ликвидации отека (так как отек влиял на показатели массы тела). Если ребенок получал метилпреднизолон, дозу пересчитывали на преднизолон: то есть 1 табл. метилпреднизолона = 4 мг учитывалась как 5 мг преднизолона.

Рассчитана общая кумулятивная доза в мг; мг/кг массы тела; мг/кг/сутки. Так как терапия преднизолоном влияет на показатели физического развития детей, мы анализировали параметры длины и массы тела больных в 2-х группах. Первая группа – 30 детей, не получавших преднизолон в течение последних 6 месяцев до исследования; вторая группа – 30 детей, получавших преднизолон последние 6 месяцев до исследования.

Группа 1 – 30 детей с НС, которые не получали преднизолон последние 6 мес, были в возрасте от 2 до 17 лет, средний возраст $9,3 \pm 4,8$ лет, из них девочек и мальчиков было поровну – по 15 (50%). Дети, проживающие в районах Воронежской области составили 56,7%- 17, проживающие в г.Воронеже 43,3% - 13. ХБП 1 стадии определена у 29-и больных, 2 стадии – у 1-го.

Группа 2 – 30 детей с НС, которые получали преднизолон последние 6 мес. Обследованы в возрасте от 3 до 17 лет, средний возраст $7,8 \pm 4,0$ лет (стат. значимых различий с группой 1 нет, $t=1,33$, $p=0,18$. Из них девочек 11 (36,7%), и мальчиков 19 (63,3%), статистически значимых различий в соотношениях между группами нет ($\chi^2=1,09$, $p=0,29$). Из них сельских детей было 22 (73,3%) и городских- 8 (26,7%), статистически значимых различий в соотношениях между группами 1 и 2 нет ($\chi^2=1,83$, $p=0,18$). Так же как и в 1 группе ХБП определена у 29 детей, ХБП 2 стадии – у 1-го. То есть группы детей, получавших и не получавших преднизолон в течение последних 6 месяцев до исследования не различались по возрасту, полу и месту проживания, также как по стадиям ХБП.

Социальный статус семей также не различался (табл.25).

Таблица 25.

Социальный статус обследованных детей с ХБП
гломерулярной этиологии.

Социальный статус семьи		ГР - 1	ГР - 2
сироты, неполная семья	п	6	5
	%	20,00%	16,67%
Полная, 1 или 2 без высшего образования	п	18	23
	%	60,00%	76,67%
Полная, 1 или 2 высшее образование	п	6	2
	%	20,00%	6,67%

Различий нет ($\chi^2=2,7$, $p=0,26$).

В отношении характера и числа беременностей, родов, возраста матери, отца, антропометрических данных при рождении, длительности грудного вскармливания дети 2-х групп также не различались (табл.26).

Таблица 26

Данные анамнеза обследованных детей
с ХБП гломерулярной этиологии
Средние значения и СКО

	Группа 1	Группа 2	t	p
--	----------	----------	---	---

			Стьюдента	
Средняя беременность по счету	1,8±1,0	2,1±1,7	-0,85	0,40
Роды по счету	1,4±0,5	1,9±1,4	-1,63	0,11
Средний возраст матери- лет	26,6±5,3	26,0±4,8	0,44	0,66
Средний возраст отца- лет	27,3±7,8	28,9±5,3	-0,89	0,38
Масса тела при рождении, гр	3560±761	3204±618	0,31	0,76
Длина тела при рождении, см	52,0±5,2	52,1±4,6	-0,08	0,94
Длительность грудного вскармливания, мес	7,6±6,7	7,0±7,0	0,30	0,76

Период новорожденности в обеих группах протекал одинаково. У 2-х детей из каждой группы наблюдалось перинатальное повреждение ЦНС, 2 ребенка из 1 группы и 3 из 2 группы находились в период новорожденности в реанимационном отделении на ИВЛ.

Возраст к началу ИНС в 1 группе составил $60,9 \pm 44,4$ мес., во 2 группе – $59 \pm 41,9$ мес., длительность НС на период исследования составила $49,6 \pm 59$ мес в 1 группе и $36,4 \pm 44,6$ мес. во 2 группе, различий нет. Различия имелись в продолжительности последней ремиссии до обследования. В 1 группе она была дольше: $21,8 \pm 41,4$ мес., во 2 короче: $4,1 \pm 6,1$ мес., $p < 0,02$.

Все дети 2 группы к моменту исследования получали преднизолон, в 1 группе преднизолон пациенты не получали в течение 6 мес., но 19 детей (63,3%) получали его раньше. Среднее число обострений в 1 группе составило 17, во 2 группе – 9, $p < 0,037$. У 28 и 25 детей 1 и 2 группы соответственно нефробиопсия не проводилась. У 2 детей 1 группы при

проведении биопсии почки установлен ФСГС; из 5 биопсированных больных 2 группы у 1 установлен ФСГС, у 4 – болезнь минимальных изменений.

Большинство детей были стероидочувствительными: 24 из 1 группы и 28 из 2 группы, 6 детей из 1 и 2 из 2 группы были стероидорезистентными.

IV.2. Факторы, влияющие на показатели физического развития детей с хронической болезнью почек 1-2 стадии гломерулярной этиологии.

При изучении показателей физического развития установлено, что Z-критерий длины тела детей 1 и 2 групп незначительно отличался от стандартов ВОЗ (табл.27), то есть он не превышал значений 0,1. Также не было выявлено достоверных различий в длине тела между пациентами 1 и 2 группы ($p = 0,9$). Как видно из данной табл. Z-критерий массы тела больных 1 группы, не получавших преднизолон в течение последних 6 мес. отличался от стандартов ВОЗ незначительно (среднее значение Z- критерия 0,37). Средние значения Z- критерия стандартов ВОЗ = 0. Но дети, которые получали преднизолон в течение последних 6 мес. имели массу тела значительно превышающую стандарты ВОЗ (Z- критерий > 1). Масса тела больных 1 и 2 групп достоверно различалась. В группе, получавших Прона была значительно выше (табл.27).

Таблица 27.

Физическое развитие детей с ХБП гломерулярной этиологии

Стандарты ВОЗ	Группа 1	Группа 2	t Стьюдента	p
Z-критерий массы тела, среднее $\pm$ СКО	0,37 $\pm$ 0,73	1,45 $\pm$ 1,36	-2,12	0,04
Z-критерий длины тела, среднее $\pm$ СКО	0,03 $\pm$ 1,60	0,07 $\pm$ 0,90	-0,11	0,90
Z-критерий ИМТ,	0,04 $\pm$ 1,24	1,86 $\pm$ 1,55	-4,24	0,0001

среднее $\pm$ СКО				
-------------------	--	--	--	--

То же касается и ИМТ, которая была значительно повышена и по сравнению со стандартами ВОЗ (Z-критерий приближался к 2), и по сравнению с детьми, не получавшими Пр последние 6 мес. ($p = 0,0001$). На рис. 13 графически отражены медиана, 25-75 перцентиль массы тела у обследованных детей с ИНС.

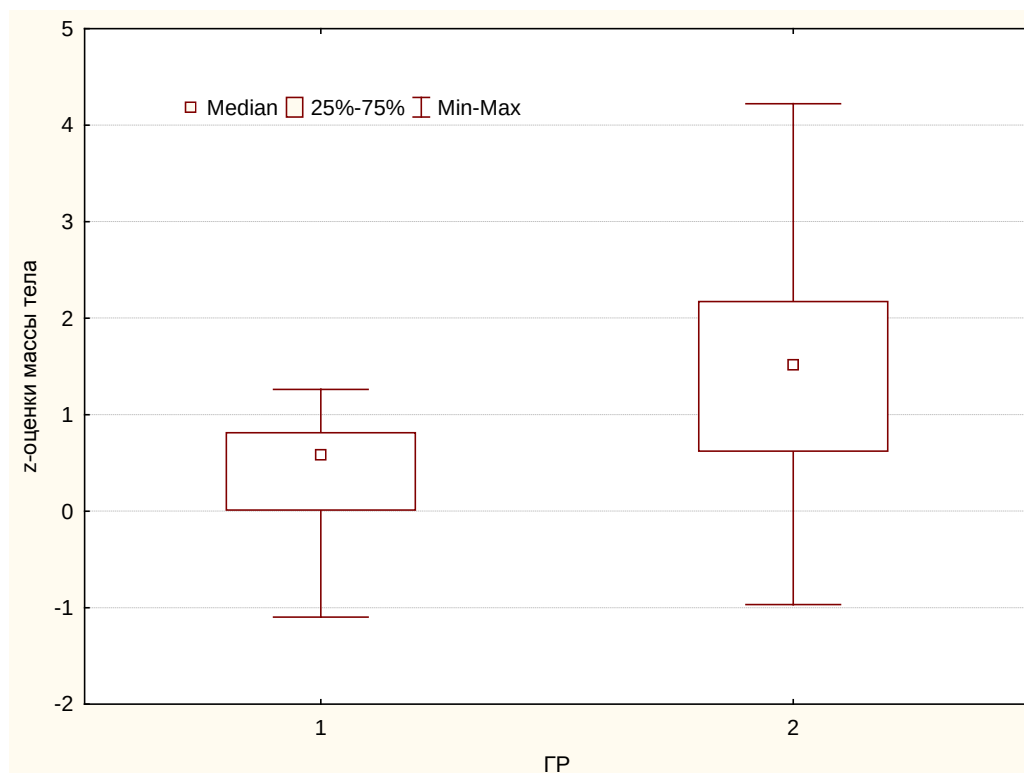


Рис 13. Масса тела в исследуемых группах (минимальное и максимальное, 25-75-перцентиль и медиана).

На рис. 14 показана длина тела обследованных пациентов без достоверных различий.

Рис. 15 отображает медиану, 25-75 перцентиль, мин. и макс. значения ИМТ обследованных детей. Как видно из представленных графиков различия касаются массы тела и ИМТ у больных 1 и 2 групп.

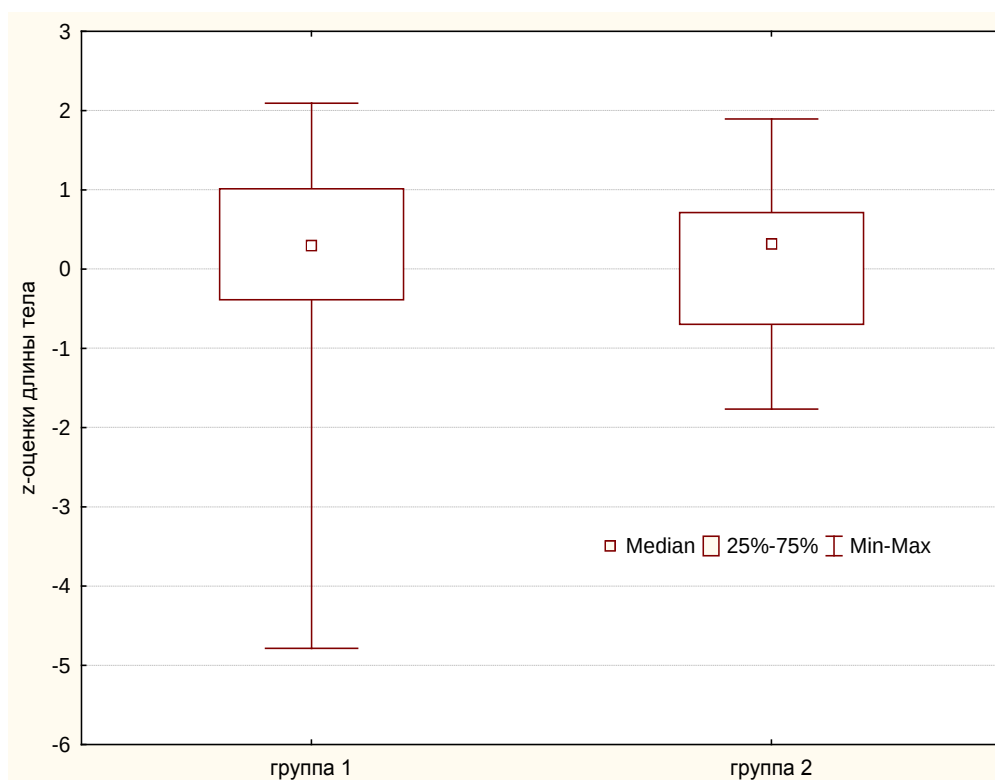


Рис.14. Длина тела обследованных детей: медиана, 25-75 перцентиль, мин. и макс. значения

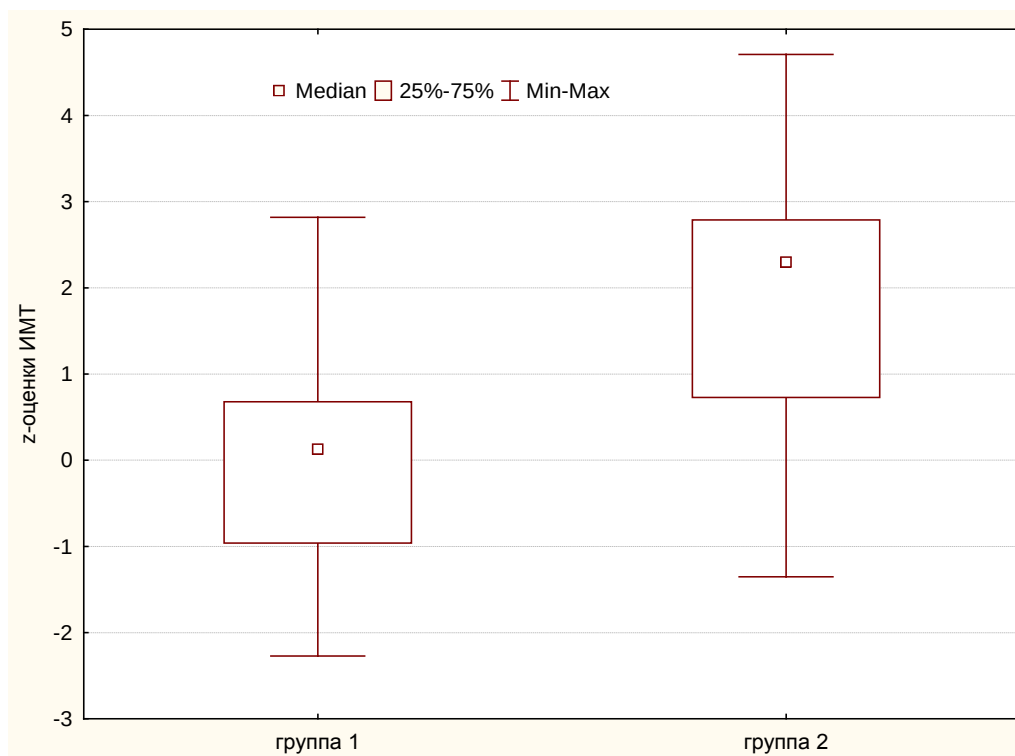


Рис.15. ИМТ обследованных детей: медиана, 25-75 перцентиль, мин. и макс. значения

На рис.16 и 17 графически изображены средние значения Z- критерия длины, массы и ИМТ с 95% доверительным интервалом. Также как по медиане, средние значения показателей массы и ИМТ значительно отличались в обследуемых группах.

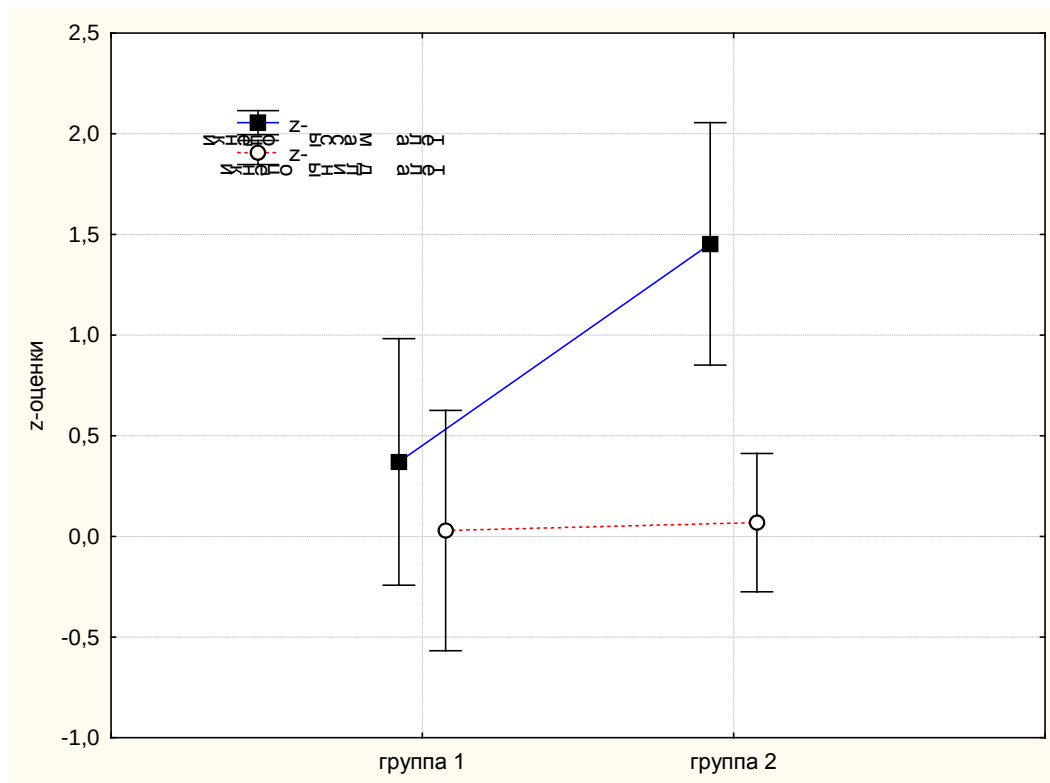


Рис.16. Средние значения Z-критерия длины и массы тела обследованных детей и их 95% доверительный интервал.

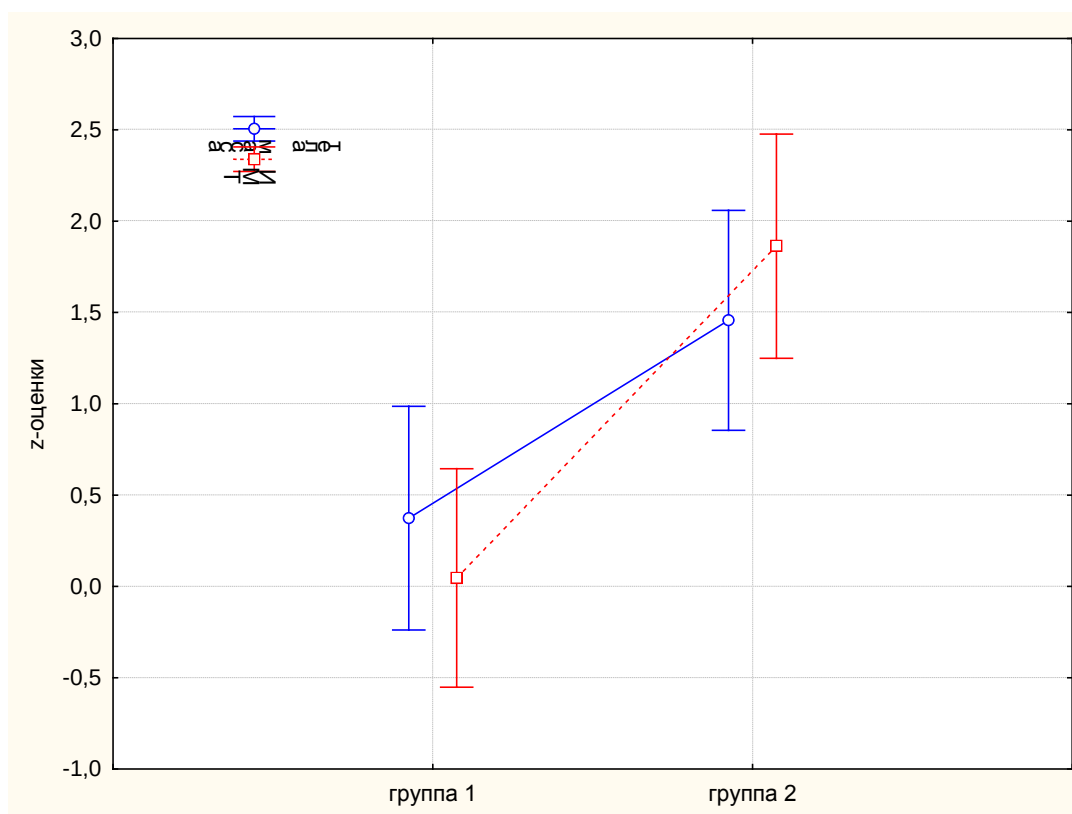


Рис.17. Средние значения Z- критерия массы тела и ИМТ обследованных детей и их 95% доверительный интервал.

Установлено, что ожирение, то есть Z- критерий больше 2 имели 3 ребенка (10%) в группе, не получавших преднизолон в последние 6 месяцев. В группе детей, получавших преднизолон последние 6 месяцев, ожирение составило 40% - 12 детей. Нами при проведении корреляционного анализа показателей физического развития с дозой преднизолона показано следующее: достоверная корреляционная связь выявлена между Z- критерием ИМТ и кумулятивной дозой Пр за последние 6 месяцев, она составила 0,49, $P < 0,05$. Не установлено достоверных связей ИМТ с общей дозой Пр, которую ребенок получал не только последние 6 мес., но и раньше, $r = 0,01$, $p > 0,05$. Также не получено достоверной связи ИМТ с продолжительностью приема Пр.: $r = 0,02$, $p > 0,05$.

Не было выявлено корреляционных связей Z- критерия длины тела детей с ХБП гломерулярной этиологии (ИНС) с терапией преднизолоном: ни с кумулятивной общей дозой, ни с дозой за последние 6 месяцев до исследования, ни с продолжительностью глюкокортикоидного лечения. В

процессе исследования выявлены достоверные, корреляционные связи Z-оценок длины тела больных детей обеих групп с длиной тела при рождении: $r = 0,33$, $p < 0,05$ в 1 группе; $r = 0,53$, $p < 0,05$ во 2 группе. Также выявлены достоверные связи длины тела больных с массой при рождении: $r = 0,38$, $p < 0,05$ в 1 группе; $r = 0,45$, $p < 0,05$ во 2 группе.

Резюме. Таким образом, нами установлено, что физическое развитие детей с ХБП гломерулярной этиологией (ИНС) на ранних стадиях, а именно масса тела связана с преднизолонотерапией. При сравнении показателей длины и массы тела у детей, получавших и не получавших преднизолон в течение последних 6 месяцев до исследования, установлены различия в массе тела и ИМТ. Дети, получавшие Пр последние 6 мес. значительно превышали показатели массы и ИМТ, по сравнению со стандартами ВОЗ и аналогичными больными, но не получавшими Пр последние 6 месяцев. Нами установлены достоверные связи ИМТ с кумулятивной дозой Пр в последние 6 месяцев. При этом достоверных связей массы тела с кумулятивной дозой Пр, которую ребенок получал ранее 6 месяцев не выявлено. То есть можно предположить, что связь ожирения с приемом глюкокортикоидов при ИНС у детей теряется после его отмены через 6 месяцев. Длина тела детей с гломерулярной патологией обеих групп значительно не отличалась от показателей ВОЗ и не была связана с преднизолонотерапией. Не установлено связей длины тела детей с приемом преднизолона. Но установлены значимые связи длины тела пациентов обеих групп с антропометрическими данными при рождении.

IV.3. Возможная коррекция нарушения физического развития(массы тела) у детей с хронической болезнью почек 1-2 стадии гломерулярной этиологии

Как представлено в разделе 2 настоящей главы физическое развитие детей с гломерулярной патологией (ИНС) на ранних стадиях ХБП меняется только в отношении массы тела, а именно развивается ожирение. Эти изменения зависят от преднизолонотерапии. В связи с этим в данном разделе

работы мы проанализировали возможность уменьшения дозы преднизолона у пациентов с ИНС. Для этого ретроспективно мы проанализировали эффективность терапии преднизолоном у 48 детей с ИНС во время рецидива заболевания. Среди них мы выявили 12 детей с ИНС, которые получали преднизолон для купирования рецидива в уменьшенной дозе, а именно 1мг/кг/сутки до 3 последовательно нормальных анализов мочи. Остальные 36 детей получали преднизолон для купирования рецидивов в «стандартной» дозе, то есть 60мг/м²/сутки или 2мг/кг/сутки. Течение заболевания прослежено от дебюта ИНС до 1-12 лет.

То есть были выделены 2 группы больных: получивших во время рецидива НС «стандартную» терапию преднизолоном и группа детей, получивших преднизолон в 2 раза меньшей дозе. В табл.28 представлены характеристики исследуемых групп детей.

Таблица 28

Характеристика исследуемых групп детей с ИНС

Группы больных	Доза преднизолона 60мг/м ² /сут или 2мг/кг/сут	Доза преднизолона 1мг/кг/сут	P
Число детей	36	12	
Пол: мальчики/девочки	20(55,6%)/16(44,4%)	7(58,3%)/5(41,7%)	>0,05
Возраст дебюта ИНС, лет	3,8 ± 2,2	5,8 ± 3,0	>0,05
День достижения ремиссии в дебюте НС	10,8 ± 5,2	12,4 ± 11,9	>0,05
Длительность ремиссии до 1 рецидива	8,4 ± 7,7	8,25 ± 4,7	>0,05

Как видно из табл.28 группы детей не различались по возрасту к началу заболевания, полу, дню достижения ремиссии в дебюте нефротического

синдрома и длительности ремиссии до 1 рецидива. Различия касались варианта ИНС. В группе детей, получавших преднизолон в уменьшенной дозе, более часто наблюдался стероидочувствительный нечасторецидивирующий вариант болезни, то есть более благоприятный и реже часторецидивирующий, в том числе стероидозависимый вариант. Стероидорезистентный вариант НС наблюдался только у 2 больных в группе, получающих «стандартную» терапию преднизолоном для купирования рецидива (табл.29).

Таблица 29

Вариант ИНС в группах детей

Вариант ИНС	доза преднизолона при 60 мг/м ² /сут или 2мг/кг/сут	доза преднизолона 1мг/кг/сут
Стероидочувствительный нечасторецидивирующий	16 – 44,44%	11 – 91,67%
Стероидочувствительный часторецидивирующий р./стероидозависимый	18 – 50,0%	1- 8,33%
Стероидорезистентный	2 - 5,56%	0,00%

*) различия в частоте встречаемости вариантов НС между группами значимы $\chi^2(df=3), p=0,01296$ и Spearman Rank $R=-0,375323, p=0,00857$)

Эффективность преднизолонотерапии оценивали по сроку наступления ремиссии и ее продолжительности до следующего рецидива. В табл.30 представлены данные эффективности различных доз преднизолона при 1-м рецидиве ИНС. Из табл.30 видно, что время наступления ремиссии не

различалась в 2-х группах. В группе при применении преднизолона в дозе 60мг/кг/сут или 2 мг/кг/сут ремиссия наступила на $8,6 \pm 4,7$ день, в группе с уменьшенной дозой преднизолона – на $7,8 \pm 2,8$ день. Продолжительность ремиссии до следующего рецидива была $6,8 \pm 5,0$ месяцев в группе детей, получающих «стандартную» терапию и $24,5 \pm 20,2$ месяцев у детей, получающих меньшую дозу преднизолона (табл.30). Продолжительность максимальной дозы преднизолона, также как и преднизолона в альтернирующей режиме не различалась в обеих группах.

Таблица 30.

Эффективность различных доз преднизолона
у детей с ИНС

Группы больных	Доза преднизолона 60 мг/м ² /сут или 2мг/кг/сут	Доза преднизолона 1 мг/кг/сут
Длительность максимальной дозы преднизолона, дней	$13,9 \pm 4,7$	$13,6 \pm 5,3$
Длительность альтернирующего курса преднизолона: 4 недели 6 недель	20 детей (55,6%) 16 детей (44,4%)	7 детей(50,0%) 5 детей (41,7%)
День наступления ремиссии, день	$8,6 \pm 4,7$	$7,8 \pm 2,8$
Ремиссия после рецидива, мес.	$6,8 \pm 5,0$	$24,5 \pm 20,2$ *

* - P = 0,005 по сравнению с гр. Пр.60мг/м²/сут или 2мг/кг/сут

Данные результаты представлены на графиках в виде медианы и интерквартильных размахов на рис 18.

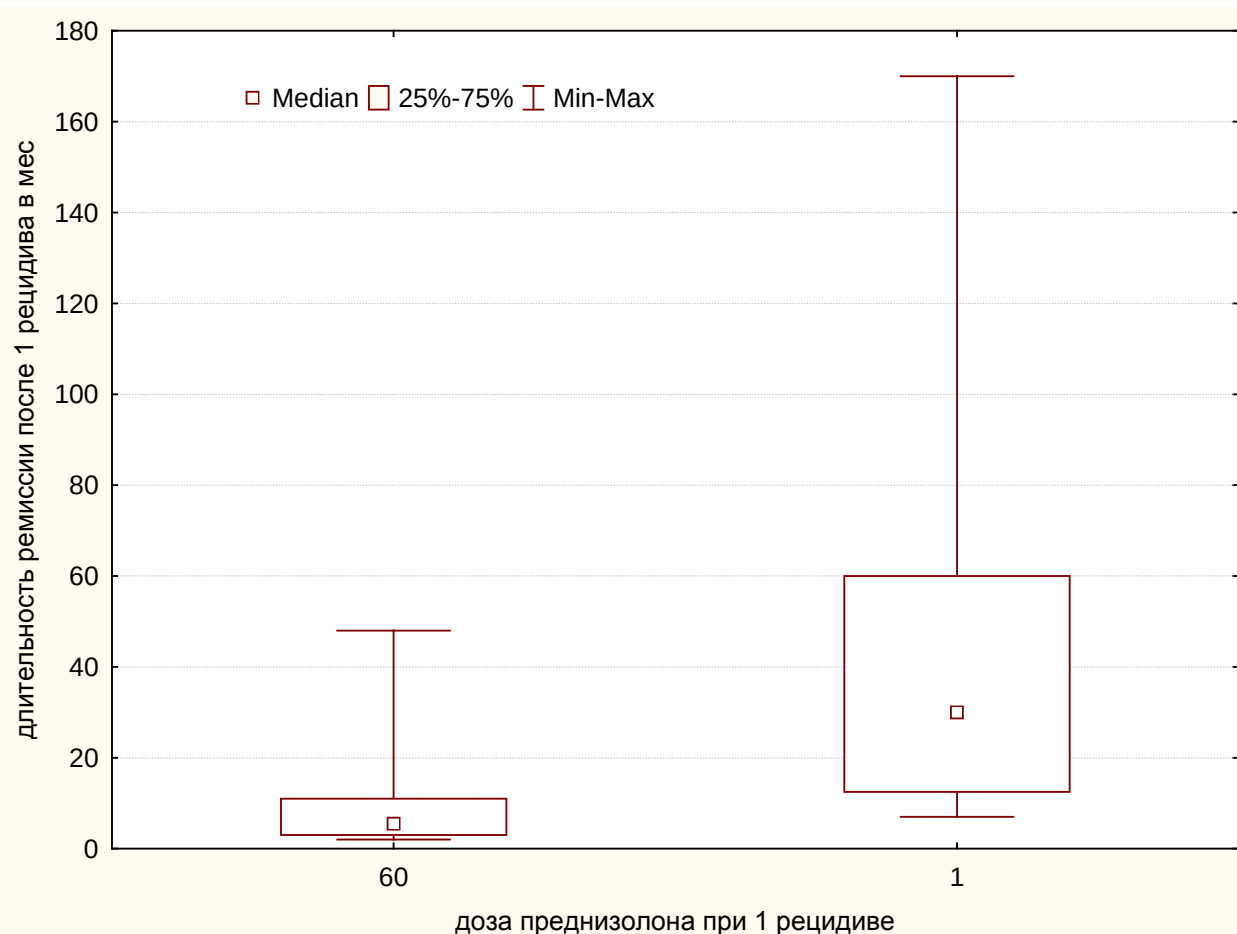


Рисунок 18. Продолжительность ремиссии после рецидива ИНС у детей с различной дозой преднизолона. На рис. 60- преднизолон 60мг/м²/сут или 2мг/кг/сут; 1- преднизолон 1мг/кг/сут

Мы также представили результаты эффективности терапии преднизолоном в исследуемых группах методом Капплан и Мейера.

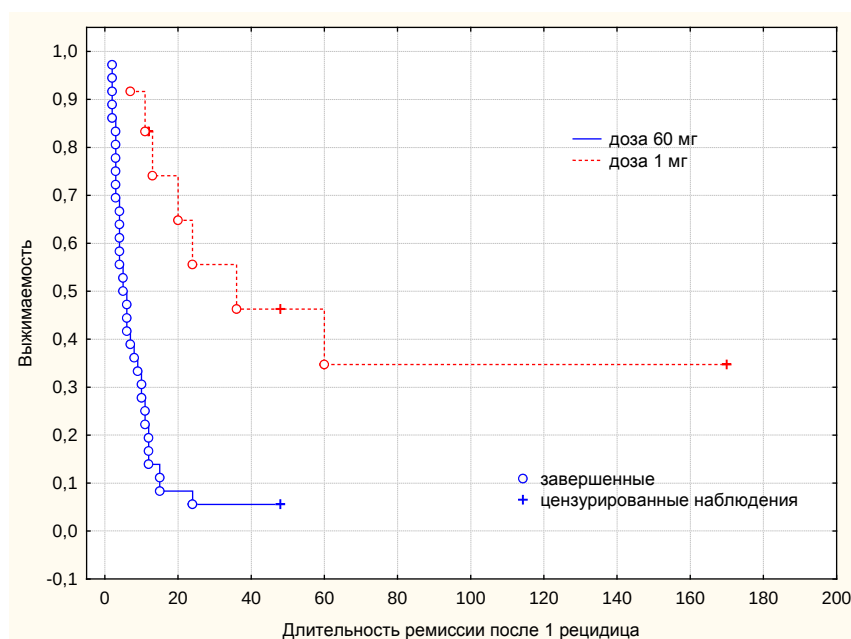


Рисунок 19. Длительность последующей ремиссии у каждого больного с учетом дозы преднизолона при рецидиве ИНС. На рис. доза 60мг – преднизолон 60мг/м²/сут или 2мг/кг/сут; доза 1мг – преднизолон 1мг/кг/сут

На рис.19 наглядно показано, что при применении преднизолона в дозе 1мг/кг/сут для купирования рецидива эффективность ничем не уступает эффекту в группе детей, получивших стандартную терапию, где продолжительность последующей ремиссии была даже достоверно короче. Мы получили интересные данные по связи продолжительности ремиссии после дебюта ИНС и длительностью ремиссии после рецидива заболевания в группах детей. Как при применении «стандартной» терапии преднизолона, так и в группе с уменьшенной дозой выявлены достоверные связи между продолжительностью этих ремиссий (табл.31). То есть продолжительность первой ремиссии была связана с продолжительностью последующих ремиссий.

Таблица 31.

Коэффициент корреляции Спирмена

	длительность ремиссии после 1 рецидива в мес	длительность ремиссии после 1 рецидива в мес
длительность ремиссии до 1 рецидива в мес	-0,65*	0,64
Группы больных	Доза преднизолона 1 мг/кг/сут	Доза преднизолона 60 мг/м ² /сут или 2мг/кг/сут

*) $p < 0.05$

Резюме. Таким образом, при анализе эффективности различных доз преднизолонотерапии для купирования рецидивов у детей с ИНС получено, что время наступления ремиссии и ее продолжительность не различались, при применении преднизолона в уменьшенной дозе ремиссия продолжалась даже дольше. Однако, следует отметить, что все дети, получающие преднизолон в уменьшенной дозе, имели благоприятный вариант болезни: стероидочувствительный и нечасторецидивирующий.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.

Показателям физического развития детей при хронических заболеваниях посвящено немало работ, среди них особое значение занимает оценка роста и массы у детей с ХБП [18, 28,41, 51]. Данный термин введен в практику относительно недавно [9,81] и позволяет выделить ранние стадии заболевания, то есть 1-ую и 2-ую, и поздние (3-5-ую), которые подразумевают ХПН [81]. Этиология заболеваний почек, которые формируют ХБП, разнообразна, среди них рецидивирующий ПН, который является наиболее частой патологией почек у детей [124,128]. В свою очередь рецидивы ПН зависят от факторов, нарушающих ток мочи. Среди таких факторов наиболее частыми являются врожденные аномалии почек и мочевых путей, а именно: ПМР, обструкция мочеточников, гипоплазия почек и/или дисплазия, а также дисфункция нижних отделов мочевых путей [121]. Именно обструкции мочевых путей и ПМР с рецидивами ПН принадлежит ведущая роль в формировании и прогрессировании ХБП вплоть до почечной недостаточности [121]. Даже оперативное лечение по поводу ПМР не всегда останавливает прогрессирование ХБП [59]. Оценка физического развития на ранних стадиях ХБП практически не проводилась, хотя выявление нарушений роста и массы тела пациентов в этот период заболевания, а также факторов, влияющих на изменение показателей физического развития, может помочь проведению целенаправленных профилактических и терапевтических мероприятий при необходимости. Можно предположить, что нарушения физического развития детей на ранних стадиях ХБП не связаны с самим заболеванием, а зависят от других факторов, например генетических, социальных и др. Такая информация в отношении ХБП даже на поздних стадиях имеет место в единичных работах [63, 122]. Мы в своей работе ставили целью выявить изменения показателей физического развития детей с 1-2-й стадиями ХБП различной этиологии и факторы, влияющие на эти изменения. Мы проводили исследования показателей физического развития с учетом этиологии ХБП. Так в III главе приведены результаты обследования

детей с негломерулярной этиологией ХБП, а именно с рецидивирующим ПН, у большинства на фоне врожденных аномалий почек и мочевых путей. Именно эти факторы способствуют рецидивам ПН [70, 104, 120]. Мы оценили физическое развитие не только у пациентов в последнем десятилетии (2011-2012 годы), но и у больных 10 лет назад (2001-2002 годы). Известен факт изменения физического развития детей без хронических заболеваний в различные временные периоды. Тенденция к увеличению длины и массы тела детей прослеживается в последнее десятилетие [40,43]. Группы обследованных нами больных были идентичны по диагнозу: все дети наблюдались с рецидивами ПН, у большинства выявлены обструкция мочевых путей или ПМР, или другие факторы, способствующие нарушению тока мочи. Имелось различие лишь в возрасте: современные дети с рецидивирующим ПН были младше на два года. Однако этот факт не влиял на сравнительную оценку показателей ФР детей, так как в качестве критерия оценки мы использовали Z-критерий – стандартное отклонение от средних значений в группах, а также распределение центильных значений длины, массы тела и ИМТ в соответствии с возрастом. Мы использовали те же статистические методы, которые применяли эксперты ВОЗ при разработке стандартов нормального ФР детей [136]. Эти методы подразумевают и поправку L, M, S, которая позволяет вычислить Z- критерий, приведенный к нормальному распределению показателей [76]. Данный метод в последнее время находит все большее применение в педиатрической нефрологии [83,106, 113]. Мы в своем исследовании отождествляли ИМС с ПН, так как по многим критериям обострение ИМС у наших больных соответствовало именно этой локализации инфекции: повышение температуры и/или бактериурия, при отсутствии повышения температуры учитывались симптомы интоксикации, дизурии, боли в животе. Большинство обследованных детей наблюдались с 1-й стадией ХБП, меньше было больных со 2-й стадией заболевания. Нами установлено нормальное ФР детей с ХБП 1-2-й стадий в обеих группах, согласно центильным кривым показателей ФР

детей по данным ВОЗ [136]. Однако определены достоверные различия по длине, массе тела и ИМТ у наших пациентов обеих групп с показателями Z-критерия ВОЗ. Данные различия могут быть связаны не только с тем, что наши дети были больны, но и с тем, что эксперты ВОЗ в своем исследовании использовали жесткие критерии отбора здоровых детей: дети являлись только доношенными, находились на грудном вскармливании, исключалась влияние табакокурения матери во время беременности и кормления. Мы не придерживались такого строгого отбора. Период выработки стандартов ФР детей ВОЗ – начало XXI века. Первая группа наших пациентов также была обследована в этот период, то есть временная разница имела место только со второй группой наших больных, обследованных на 10 лет позже. Эти дети также имели отличия от стандартов ВОЗ. Кроме того данная группа детей отличалась от пациентов, обследованных в начале текущего века, большей массой и тенденцией к большей длине тела (росту). Видимо эти результаты отражают общую тенденцию в детской популяции [40]. Можно предположить, что различия с показателями ФР детей из стандартного исследования ВОЗ у наших больных связаны с тем, что международные исследования включали детей не только из Европы, но, например из Индии; но большинство детей было из европейских стран, климат и пищевой рацион которых близок к Российскому. Отметим, что наши дети, особенно обследованные в последнее десятилетие, отличались все-таки несколько большими показателями длины и массы тела от стандартов показателей ВОЗ. Конечно, нам надо было бы сравнить полученные данные с региональными справочными материалами ФР детей, они нами разработаны также в начале текущего века [89]. Однако в то время мы применяли несколько другие статистические методы без возможности вычисления Z-критерия. Кроме того, наши справочные материалы включали показатели ФР детей только до 14 лет, в то время как обследованные больные были в возрасте до 17 лет. Нами в настоящее время разработаны современные региональные справочные материалы, некоторые данные уже опубликованы [40]. Позже мы

планируем сравнить полученные нами данные ФР детей с ХБП с современными справочными материалами. Согласно нашим данным, современные исследуемые больные имели более тяжелое течение заболевания, чем пациенты, наблюдаемые в 2001-2002 годах, так как у них раньше начинались и чаще фиксировались обострения ПН, выше оказались показатели лейкоцитов крови, СОЭ, чаще наблюдалась лейкоцитурия, гематурия и снижалась функция концентрирования, по сравнению с пациентами, наблюдавшимися 10 лет назад. Полученные нами данные анализа ФР детей свидетельствуют о том, что статистические параметры, характеризующие длину и индекс массы тела детей с ХБП, близки к показателям популяции детей, представленной в стандартах ВОЗ. Но, тем не менее, у обследованных больных имелось достоверное увеличение массы тела по сравнению со стандартными показателями ВОЗ. Выявлены также различия параметров ФР детей с ХБП 1-2 стадии, обследованных в 2011-2012 г.г. и на 10 лет раньше: современные пациенты отличались несколько большей длиной и достоверно большей массой тела. Таким образом, несмотря на более тяжелое течение заболевания у современных детей, их показатели длины тела и особенно массы тела были более высокими, то есть ХБП на ранних стадиях, по-видимому, не оказывает значимого влияния на длину и массу тела детей. Нами установлено, что рост детей с ХБП негломерулярной этиологии на ранних стадиях зависит от антропометрических показателей (длины и массы тела) при рождении. На это же указывают единичные работы [63], такие же сведения имеются в отношении общей детской популяции [60, 68].

Нами выявлено, что у современных детей в большем количестве высевалась атипичная бактериурия. Возможно, выявленные изменения характеризуют общую тенденцию смены микрофлоры, наблюдаемую у детей с рецидивирующим пиелонефритом. Смена возбудителей ИМС вызывает и изменение тяжести течения ПН: инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosae* имеют более тяжелое

течение и хуже поддаются антибактериальной терапии, что обуславливает частое рецидивирование воспалительного процесса.

Таким образом, избыточная масса тела, чаще встречаемая у детей с ПН в текущем десятилетии, может являться фактором, предрасполагающим к более тяжелому течению заболевания, вызываемого атипичной микрофлорой.

Нами были выявлены определенные связи длины и особенно массы тела детей с некоторыми клинико-лабораторными показателями, и больше эти связи прослеживались у современных пациентов. Интересен факт выявления достоверных связей массы тела с функцией концентрирования и креатинином крови, подтвержденный не только методом Пирсона, но и дисперсионным методом ANOVA. То есть на современном этапе показатели ФР детей могут влиять на течение ХБП. Данное предположение требует продолжение исследования в этом направлении. Мы, к сожалению, не выявили 100%-ной патологической бактериурии у наших пациентов. Это связано, по всей видимости, с началом приема антибактериальных препаратов некоторыми пациентами до поступления в стационар. Этиология ИМС была та же, которая указывается в работах, посвященных бактериурии при обострениях ПН[100, 104]. То, что у больных обеих групп определены различия в частоте выделения отдельных возбудителей, указывает на необходимость микробиологического мониторинга, на что указано в некоторых работах [72]. Есть данные, что при ИМС, обусловленной атипичной бактериурией, заболевание протекает тяжелее, это наблюдается чаще на фоне врожденных аномалий мочевой системы [100]. Наши дети с атипичной бактериурией отличались большей массой. Нельзя исключить, что избыток массы или ожирение у детей с ИМС неблагоприятно влияет на течение заболевания. Мы установили, что дети с ПН, имевшие более высокую длину тела в настоящее время, рождались не только большей длиной тела, но большей массой. Этот факт подтверждает влияние факторов внутриутробного развития и генетических особенностей на рост ребенка в

дальнейшем, в том числе и в период развития ХБП на ранних стадиях. Факт такого влияния описан в единичных работах [63]. По данным литературы, в том числе и нашим данным, влияние ХБП на рост детей при ее прогрессировании имеет место у детей с ИМС на фоне врожденных аномалий почек и мочевых путей[47]. Прослеживалась тенденция к снижению роста при прогрессировании заболевания до 3 стадии. Масса тела детей не различалась у детей различных стадий ХБП негломерулярной этиологии, ее показатели лишь вновь отражают тенденцию к увеличению у современных детей, по сравнению с больными 10-ти лет назад. Дети с показателями массы, превышающими нормальные значения стандартов ВОЗ (Z -критерий >1), чаще имели 3 обострения в год, чем дети, имеющие более низкий Z -показатель (< 1). У детей с Z -критерием массы тела менее 1 масса тела коррелировала с СОЭ и гематурией. В группе больных с Z -показателем массы тела более 1 масса коррелировала с артериальным давлением. Большинство полученных положительных корреляционных связей показателей ФР могут быть связаны с увеличением ряда параметров (САД и ДАД, гемоглобин) с возрастом ребенка и соответствующим увеличением длины и массы тела с возрастом. Необходимо дополнительное изучение влияния показателей физического развития на параметры анализа крови у детей.

Интересен факт выявления достоверных связей массы тела у больных детей с функцией концентрирования и с креатинином крови, подтвержденный не только методом корреляции Пирсона, но и дисперсионным анализом ANOVA. То есть показатели физического развития могут влиять на течение ХБП у детей с рецидивирующим ПН, протекающим на фоне врожденных аномалий почек и мочевых путей. Данное предположение требует продолжения исследования в этом направлении.

В 2012 г. опубликована работа ведущих нефрологов, целью которой было установление связи частоты важнейших симптомов прогрессирования ХБП - артериальной гипертензии и анемии - со стадией ХБП у детей[12].

Обследовано 295 пациентов с ХБП: 213 детей с гломерулопатиями, 82 ребенка с негломерулярными заболеваниями. Установлено, что частота АГ и анемии увеличивается по мере нарастания стадии ХБП. Наиболее существенные различия обнаружены между ранними и поздними стадиями ХБП. Меньшее влияние на частоту этих симптомов оказывал характер болезни. Высказано суждение, что с учетом необходимости преемственности специалистов и международной унификации терминологии целесообразно продолжить поиск маркеров сердечно-сосудистых осложнений на ранних стадиях ХБП, а также установить целевые значения артериального давления и гемоглобина в зависимости от стадии ХБП у детей. Учитывая полученные нами данные о корреляции массы тела и АД, можно заключить, что у детей с ХБП уже на ранних стадиях необходимо контролировать массу тела, не допуская ее избытка. Ожирение, как известно, ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистой смертности и является предиктором терминальной стадии ХБП [31]. Рост детей может нарушаться уже со 2-й стадии ХБП у детей, где этиологией заболевания является рецидивирующая ИМС на фоне врожденных аномалий почек и мочевых путей.

Таким образом, при изучении показателей физического развития у детей с ХБП негломерулярной этиологии установлено, что как длина, так и масса тела незначительно изменяются, по сравнению возрастными стандартами. Современные дети с ХБП на ранних стадиях несколько выше и имеют достоверно большую массу, по сравнению с аналогичными пациентами, обследованными 10 лет назад. Факторами, влияющими на рост детей с ХБП 1-2 стадии негломерулярной этиологии, являются антропометрические данные при рождении, социальный статус семьи. Выявлено неблагоприятное влияние ожирения на течение ХБП, обусловленное рецидивирующим ПН на фоне врожденных аномалий почек и мочевых путей.

Для подтверждения неблагоприятной роли ожирения при ХБП

негломерулярной этиологии мы исследовали новый маркер почечного повреждения: КИМ-1 в моче. Работ, посвященных диагностической роли данного маркера при ХБП у детей негломерулярной этиологии на ранних стадиях мы не встретили. В отечественной литературе есть единичные работы о диагностическом значении КИМ-1 при гломерулонефрите у взрослых [110]. Имеются разноречивые данные о диагностической роли КИМ-1 при рубцовом поражении почек, связанном с ПМР [127, 132]. Мы выявили, что уровень КИМ-1 в моче детей с ПН и ожирением достоверно выше, по сравнению с пациентами, где ПН протекал без ожирения. То есть можно думать, что ожирение имеет значение для повреждения почек у пациентов уже с ранними стадиями ХБП. Это подтверждено не только повышением КИМ-1, но и тем фактом, что дети с ожирением имели чаще обострения ПН, у них чаще высевалась в моче атипичная бактериурия, масса тела была связана с уровнем креатинина крови и снижением функции концентрирования почек. Мы не изучали КИМ-1 в моче детей с гломерулярной патологией, так как у этих детей нередко применяются глюкокортикоидные препараты, влияющие на массу тела пациентов [29,57, 66, 115,].

При оценке физического развития у детей с ХБП гломерулярной этиологии, а именно ИНС, мы не сравнивали его по временным отрезкам, так как параметры массы этих детей зависимы от преднизолонотерапии [14, 101]. По мнению Николаева А.Ю. [31] лечение глюкокортикоидами ухудшает прогноз ХБП у взрослых больных. В связи с этим мы провели сравнение показателей длины и массы тела детей, получавших преднизолон, с учетом его дозы и продолжительности лечения. Согласно нашим данным, преднизолон значимо не влиял на рост больных, не выявлено значимых отличий от международных возрастных стандартов [136]. Нами установлена связь длины тела больных с ИНС на ранних стадиях ХБП с антропометрическими данными (длины и массы тела) при рождении. Данные о влиянии преднизолон на рост детей и ИНС разноречивы [57, 66,

115]. Нами получена, что масса тела детей, получавших преднизолон в течение последних 6 месяцев до обследования, значительно отличается от возрастных нормативных показателей ВОЗ [136]. Эти данные неоднократно подтверждались в международной печати [111]. Как известно терапия ИНС требует продолжительного лечения глюкокортикоидами в большой дозе [97,118]. Мы выявили, что через 6 месяцев после прекращения терапии преднизолоном масса тела детей с НС приближалась к нормативным показателям и значительно отличалась от массы тела пациентов, получающий преднизолон. Нами была найдена только одна работа, которая показывает, что связь ожирения с глюкокортикоидной терапией теряется через 6 месяцев [111]. Мы также предполагаем, что наиболее частый побочный эффект преднизолона – ожирение значительно уменьшается у детей через 6 месяцев после его отмены. Мы установили, что ожирение имели 40% детей, получающих преднизолон, и только 10% детей страдали ожирением после отмены преднизолона через 6 месяцев. Подобная статистика описана в литературе [29]. Конечно, при приеме большой дозы преднизолона из-за ожирения страдает качество жизни пациентов и их родителей, а также нередко нарушается комплаенс. В нашей практике были случаи когда больных подростков, особенно девочек, или родителей пациентов с ИНС приходилось убеждать в необходимости длительной преднизолонотерапии. Особенно это трудно у стероидозависимых больных. Поэтому мы решили для уменьшения частоты и степени ожирения у пациентов с ИНС сравнить срок наступления ремиссии и ее продолжительность при уменьшении дозы преднизолона. Конечно, данный анализ мы провели ретроспективно у детей, которые получали преднизолон в уменьшенной дозе (1 мг/кг/с вместо $60\text{ мг/м}^2/\text{с}$ или 2 мг/кг/с) в связи с отказом или развитием тяжелого ожирения. Группа этих детей состояла из 12 больных, данная терапия проводилась только для купирования рецидива НС, не в период дебюта, так как в дебюте все дети должны получить «стандартную» терапию преднизолоном. Все 12 детей, получавших

уменьшенную дозу преднизолона, были стероидочувствительные и нечасторецидивирующими, то есть имели наиболее благоприятный вариант ИС. Группа сравнения из 36 детей, получающих «стандартную» терапию преднизолоном во время рецидива заболевания, состояла в основном также из стероидочувствительных больных. Группы не различались по полу, возрасту к началу заболевания. В обеих группах ремиссия получена достаточно быстро – в среднем на 8 день лечения. Продолжительность ремиссии у детей, получающих меньшую дозу преднизолона, была даже длиннее (достоверно), по сравнению с детьми, получающими преднизолон в 2 раза большей дозировке. Конечно, данное исследование имеет недостатки, так как проведено ретроспективно и охватывает немного больных. Но оно показывает, что уменьшение дозы преднизолона возможно в 2 раза при лечении рецидивов ИНС у стероидочувствительных больных. Это может избавить детей от такого побочного эффекта глюкокортикоидов как ожирение, тем самым улучшить качество жизни как больных, так и их родителей. Мы нашли в международной печати одну статью, касающую возможности снижения дозы преднизолона при ИНС, исследование также было проведено ретроспективно [131]. Авторы статьи [Karnica Raja et al., 2017] указывают о необходимости проведения таких исследований проспективно.

ВЫВОДЫ

1. Дети с ХБП 1-2 стадии, обусловленной рецидивирующим пиелонефритом на фоне врожденных аномалий развития почек и мочевых путей, имели показатели ФР, близкие к нормальному распределению, незначительно отличающиеся от стандартов ФР ВОЗ. Дети с 1-2 стадией ХБП негломерулярной этиологии, обследованные на современном этапе (2010-2011г.г), имели тенденцию к большей длине тела и достоверно большую массу тела, по сравнению с пациентами, обследованными в начале XXI века.
2. Установлены прямые связи показателей ФР с АД, креатинином сыворотки крови и уровнем гемоглобина у детей с ХБП 1-2 стадии негломерулярной этиологии, в большем количестве у больных, обследованных в последнее 10-летие, по сравнению с пациентами, обследованными в начале XXI века.
3. Факторами, влияющими на ФР (длину тела) пациентов с ХБП 1-2 стадии негломерулярной этиологии являлись: длина и масса тела при рождении ребенка, а также социальный статус семьи. У детей с ХБП 1-2 стадии, обусловленной гломерулярной патологией, факторами, влияющими на длину тела пациентов явились антропометрические данные при рождении, а масса тела больных была связана с глюкокортикоидной терапией, данная связь терялась через 6 месяцев после отмены преднизолона.
4. Установлено более неблагоприятное течение ХБП негломерулярной этиологии у детей с ожирением, в этой группе больных маркер повреждения почек (КИМ-1) был достоверно выше, по сравнению с пациентами без ожирения.
5. С целью уменьшения прогрессирования ХБП, обусловленной рецидивирующим пиелонефритом на фоне врожденных аномалий

развития почек и мочевых путей, необходим тщательный контроль массы тела детей для профилактики ее избытка или ожирения.

6. У детей с ХБП 1-2 стадии, обусловленной идиопатическим НС, для уменьшения нарушений ФР в виде избытка массы тела и ожирения ,возможно снижение дозы преднизолона с 2мг/кг/сут до 1мг/кг/сут для купирования обострений у стероидочувствительных больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно определять длину и массу тела детей с хронической болезнью почек согласно критериям ВОЗ, то есть с использованием Z-критерия.
2. Для более благоприятного течения ХБП негломерулярной этиологии у детей, обусловленной рецидивирующим пиелонефритом на фоне врожденных аномалий развития почек и мочевых путей необходимо проводить профилактику и лечение ожирения.
3. При выявлении изменений физического развития детей с ХБП негломерулярной этиологии важно учитывать антропометрические данные при рождении и социальный статус семьи.
4. Рекомендовано определение мочевого КИМ-1 для выявления степени повреждения почек при ХБП негломерулярной этиологии у детей с ожирением.
5. Для уменьшения наиболее частого побочного эффекта преднизолона – ожирения, детям со стероидочувствительным нечасторецидивирующим НС при лечении рецидива возможно уменьшение суточной дозы с 2мг/кг/сут до 1мг/кг/сут, то есть в 2 раза.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АПФ – ангиотензин превращающий фермент

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ИМС – инфекция мочевой системы

ИНС – идиопатический нефротический синдром

КИМ -1 – молекула повреждения почки -1

ПМР – пузырно – мочеточниковый рефлюкс

ПН – пиелонефрит

Пр - преднизолон

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ФР – физическое развитие

ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз

ХБП – хроническая болезнь почек

ХПН – хроническая почечная недостаточность

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ нарушения роста и веса у детей с хронической болезнью почек II-V стадии в России по данным Российского регистра детей с ХПН / М.С. Молчанова [и др.] // Клиническая нефрология. – 2011. – № 4. – С. 26-30.
2. Балашова Е.А. Анемический синдром при хронической болезни почек у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.А. Балашова. – Самара, 2009. – 23 с.
3. Баранов А.А. Оценка здоровья детей и подростков при профилактических осмотрах : рук-во для врачей / А.А. Баранов, В.Р. Кучма, Л.М. Сухарева. – Москва : Династия, 2004. – 168 с.
4. Вялкова А.А. Вопросы диагностики хронической болезни почек у детей / А.А. Вялкова, И.В. Зорин, Л.М. Гордиенко // Практическая медицина. – 2013. – Т. 75, № 6. – С. 72-77.
5. Даминова М.А. Хроническая болезнь почек у детей: этиология, классификация и факторы прогрессирования / М.А. Дюсенова // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, № 2. – С. 36-41.
6. Дерябин В.Е. Влияние некоторых биологических факторов на соматический статус детей 3-5 лет / В.Е. Дерябин, Т.К. Федотова, А.К. Горбачева // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2007. – Т. 86, № 5. – С. 64-68.
7. Дюсенова С.Б. Хроническая болезнь почек у детей Центрального Казахстана / С.Б. Дюсенова // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 12. – С. 14-17.
8. Иванов Д.Д. Ренальный континуум: возможно ли обратное развитие ХБП? / Д.Д. Иванов // Нефрология. – 2006. – Т. 10, № 1. – С. 103-105.
9. Иванов Д.Д. Хроническая болезнь почек и хроническая почечная недостаточность у детей / Д.Д. Иванов // Нефрология. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 123-126.
10. Ингелфингер Дж. Сосредоточим внимание на детстве, предотвратим последствия болезней почек / Дж. Ингелфингер, К. Калантар-Заде, Ф. Шефер // Клиническая нефрология. – 2016. – № 1. – С. 4-11.
11. Китаева Ю.Ю. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена у детей с хронической болезнью почек / Ю.Ю. Китаева // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 96, № 5. – С. 62-65.
12. Клинико-функциональные параллели при хронической болезни почек у детей / Т.В. Сергеева [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т. 9, № 4. – С. 64-68.

13. Клинические особенности и патогенетические механизмы формирования когнитивных нарушений при хронической болезни почек / И.В. Рогова [и др.] // Клиническая нефрология. – 2013. – № 4. – С. 27-32.
14. Клинические практические рекомендации KDIGO по лечению гломерулонефритов // KDIGO Clinical Practice for glomerulonephritis. Kidney international supplements. – 2012. – Т. 2, № 2. – С. 1-164.
15. Комарова О.В. Динамика содержания сывороточных маркеров апоптоза для оценки прогноза хронической болезни почек у детей / О.В. Комарова // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 5. – С. 104-107.
16. Комарова О.В. Клинико-молекулярные основы прогрессирования хронической болезни почек у детей : автореф. дис. ... д-ра мед.наук / О.В. Комарова. – Москва, 2014. – 34 с.
17. Комарова О.В. Хроническая болезнь почек. Современные представления / О.В. Комарова // Российский педиатрический журнал. – 2011. – № 4. – С. 47-49.
18. Котышева Е.Н. Анализ антропометрических показателей физического развития детей 5-7 лет в условиях промышленного города / Е.Н. Котышева, Н.А. Дзюндзя, М.Ю. Болотская // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2008. – Т. 87, № 2. – С. 140-143.
19. Кранс В.М. Физическое развитие детей с почечной патологией / В.М. Кранс // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2007. – Т. 86, № 1. – С. 73-79.
20. Крупнова М.Ю. Факторы риска развития и прогрессирования хронической болезни почек / М.Ю. Крупнова, М.В. Бондаренко, В.В. Марасаев // Клиническая нефрология. – 2013. – № 5. – С. 53-59.
21. Крутиков Е.С. Особенности функционального состояния почек больных эссенциальной артериальной гипертензией, имеющих избыточную массу тела/ Е.С. Крутиков, С.И. Чистякова // Клиническая нефрология. – 2014. – № 5. – С. 16-19.
22. Лысова Е.В. Механизмы развития и тяжесть синдрома анемии при хронической болезни почек у детей / Е.В. Лысова, Н.Д. Савенкова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, № 3. – С. 31-36.
23. Маковецкая Г.А. Особенности формирования анемии при хронической болезни почек у детей / Г.А. Маковецкая, Л.И. Мазур, Е.А. Балашова // Педиатрия. – 2009. – № 3. – С. 6-12.
24. Мартынович Н.Н. Хроническая болезнь почек и хроническая почечная недостаточность у детей / Н.Н. Мартынович, О.В. Прокопьева //

- Сибирский медицинский журнал. – 2008. – Т. 76, № 1. – С. 107-109.
25. Молекулярно-генетические аспекты прогрессирования хронической болезни почек у детей / О.А. Седашкина [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2015. – Т. 9, № 1. – С. 81-83.
 26. Молчанова М.С. Костно-минеральные нарушения у детей с хронической болезнью почек : автореф. дис. ... канд. мед.наук / М.С. Молчанова. – 2012. – 27 с.
 27. Нагаева Е.В. Рост как критерий здоровья ребенка / Е.В. Нагаева // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2009. – Т. 87, № 3. – С. 58-63.
 28. Назарова Е.В. Динамика показателей длины и массы тела детей дошкольного возраста г. Нижний Новгород (1971-2012 гг.) / Е.В. Назарова, Ю.Г. Кузмичев, Е.А. Жукова // Педиатрия. – 2014. – № 1. – С. 55-58.
 29. Настаушева Т.Л. Влияние глюкокортикоидной терапии на физическое развитие детей с нефротическим синдромом / Т.Л. Настаушева, О.А. Жданова, Г.А. Батищева // Тезисы XVIII Съезда педиатров России, 13-15 февр. – Москва, 2017. – С. 203.
 30. Низкая масса тела при рождении как фактор хронической болезни почек / От редакции // Клиническая нефрология. – 2010. – № 3. – С. 7-12.
 31. Николаев А.Ю. Анализ ведущих факторов прогрессирования хронической болезни почек / А.Ю. Николаев // Нефрология и диализ. – 2011. – Т. 13, № 14. – С. 396-402.
 32. Опыт лечения рекомбинантным человеческим гормоном роста низкорослых детей с хронической почечной недостаточностью / М.В. Кварацхелия [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – № 5. – С. 65-72.
 33. Орлова Г.М. Факторы риска ускоренного прогрессирования хронических болезней почек в стадии почечной недостаточности / Г.М. Орлова // Сибирский медицинский журнал. – 2006. – Т. 65, № 7. – С. 31-34.
 34. Оценка и анализ физического развития детей и подростков / О.В. Антонов [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 27, № 4. – С. 20-24.
 35. Пенкин В.Н. Особенности длины и массы тела детей Воронежской области : пособие для врачей / В.Н. Пенкин, В.П. Ситникова. – Воронеж, 2003. – 22 с.
 36. Причины и течение хронической болезни почек у детей дошкольного возраста / Т.Ю. Абасеева [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2015. – Т. 42, № 11. – С. 58–65.

37. Роль нарушений процессов апоптоза в прогрессировании хронической болезни почек у детей / О.В. Комарова[и др.] // Нефрология и диализ. – 2013. – Т. 15, № 2. – С. 135-139.
38. Смирнов И.Е. Биомаркеры формирования нефросклероза при хронической болезни почек у детей / И.Е. Смирнов, А.Г. Кучеренко, О.В. Комарова // Российский педиатрический журнал. – 2014. – Т. 17, № 6. – С. 10-15.
39. Состояние здоровья детей как фактор национальной безопасности / А.А. Баранов [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2005. – № 2. – С. 4-8.
40. Сравнительная характеристика показателей физического развития подростков 14 лет Воронежской области / В.П. Ситникова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59, № 2. – С. 94-98.
41. Узунова А.Н. Особенности физического развития подростков г. Челябинска – промышленного центра Южного Урала / А.Н. Узунова, С.Ю. Петрунина, А.П. Шарапов // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, № 2. – С. 165-169.
42. Умеренные когнитивные расстройства при хронической болезни почек: клиничко-патогенетические особенности, факторы риска, лечение / И.В. Рогова [и др.] // Клиническая нефрология. – 2012. – № 5-6. – С. 4-8.
43. Универсальная оценка физического развития младших школьников. Пособие для медицинских работников / А.А. Баранов [и др.] – Москва, 2010. – 34 с.
44. Учакина Р.В. Физическое развитие подростков с хронической почечной патологией / Р.В. Учакина, М.А. Лощенко, В.К. Козлов // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 38-40.
45. Хроническая почечная недостаточность (хроническая болезнь почек 3-5 стадии) у детей Воронежского региона / Е.М. Чичуга [и др.] // Нефрология и диализ. – 2014. – Т. 16. – С. 272-279.
46. Хронические болезни почек в детском возрасте / М.С. Игнатова [и др.] // Нефрология и диализ. – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 315-321.
47. 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. – Т.12, № 4. – С.64-68.
48. Шилов Е.М. Новые подходы к лечению больных хронической болезнью почек и метаболическим синдромом / Е.М. Шилов, Е.И. Леванковская, М.С. Новикова // Клиническая нефрология. – 2012. – № 2. – С. 72-76.

49. Шутов А.М. Хроническая болезнь почек – глобальная проблема XXI века / А.М. Шутов // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 9, № 5. – С. 5-10.
50. Эндотелиальная дисфункция при хронической болезни почек у детей / О.В. Комарова[и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2012. – № 5. – С. 23-26.
51. Ямпольская Ю.А. Региональное разнообразие и стандартизированная оценка физического развития детей и подростков / Ю.А. Ямпольская // Педиатрия. – 2005. – № 6. – С. 73-77.
52. Ямпольская Ю.А. Состояние, тенденции и прогноз физического развития детей и подростков России / Ю.А. Ямпольская Е.З. Година // Российский педиатрический журнал. – 2005. – № 2. – С. 30-39.
53. A common RET variant is associated with reduced newborn kidney size and function / Z. Zhung [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 19. – P. 2027-2034.
54. A cross-sectional study on anemia and its risk factors in chronic kidney disease / L. Ran [et al.] // Fudan Xuebao (Yixueban). – 2009. – Vol. 36, № 5. – P. 562-565.
55. Acute kidney injury in neonates: from urine output to new biomarkers / A.B. Liborio [et al.] // Biomed. Res. Int. – 2014. – 601568.
56. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine / G.J. Schwartz [et al.] // Pediatrics. – 1976. – Vol. 58. – P. 259-263.
57. Aljebab F. Long-course oral corticosteroid toxicity in children / F. Aljebab, I. Choonara, S. Conroy // Arch. Dis. Child. – 2016. – Vol. 101, № 9. – e2.
58. Anthropometric measures and risk of death in children with end stage renal disease / C.S. Wong [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2000. – Vol. 36. – P. 811-819.
59. Antireflux surgery does not prevent progression of renal disease / C.S. Arslansoyu[et al.] //Pediatr.Nephrol. – 2015. – Vol. 30. – P. 1582.
60. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study / K.K. Ong [et al.] // BMJ. – 2000. – Vol. 320. – P. 967-971.
61. Association of chronic kidney disease with muscle deficits in children / B.J. Foster [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2011. – Vol. 22. – P. 377-386.
62. Betts P.R. Growth pattern and dietary intake of children with chronic renal insufficiency / P.R. Bett, G. Magrath // Br. Med. J. – 1974. – Vol. 2. – P. 189-193.
63. Birth parameters and parental height predict growth outcome in children with

- chronic kidney disease / D. Franke [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2013. – Vol. 28. – P. 2335-2341.
64. Both extrauterine and intrauterine growth restriction impair renal function in children born very preterm / J. Bacchetta [et al.] // *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 76. – P. 445-452.
 65. Brenner B. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? / B. Brenner, D. Garcia, S. Anderson // *Am. J. Hypertens.* – 1988. – Vol. 1. – P. 335-347.
 66. Broyer M. Growth rate in children receiving alternative-day corticosteroid treatment after kidney transplantation / M. Broyer, D.S. Guest, M.F. Gagnadoux // *J. Pediatr.* – 1992. – Vol. 120. – P. 721-725.
 67. Butte N.F. Evaluation of the Fusibility of International Growth Standarts for School Aged Children and Adolescents / N.F. Butte, C. Garza, M. de Onis // *J. Nutr.* – 2007. – Vol. 137. – P. 153-157.
 68. Catch-down growth during infancy of children born small (SGA) or appropriate (AGA) for gestational age with short-statured parents / T.M. Volkl [et al.] // *J. Pediatr.* – 2006. – Vol. 148. – P. 747-752.
 69. Charlton J.R. A basic science view of acute kidney injury biomarkers / J.R. Charlton, D. Portilla, M.D. Okusa // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2014. – Vol. 29. – P. 1301-1311.
 70. Chen M.J. Risk factors for renal scarring and deterioration of renal function in primary vesicoureter reflux children: a long-term follow-up retrospective cohort study / M.J. Chen, H.L. Cheng, Y.Y. Chiou // *PSOS one.* – 2013. – № 8. – e 57954.
 71. Children born small for gestational age: do they catch up? / A.C. Hokken-Koelega [et al.] // *Pediatr. Res.* – 1995. – Vol. 38. – P. 267-271.
 72. Choice TheImperical Antibiotic Therapy In Children With Urinary Tract Infection / N.S. Nastausheva [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2014. – Vol. 29, № 9. – P. 1789.
 73. Clinical growth charts Center for Disease Control and Prevention [Resource electronic]. – 2000. – URL: <http://www.cdc.gov/growthcharts/>
 74. Clinical predictors of neurocognitive deficits in children with chronic kidney disease / J. Slickers [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2007. – Vol. 22, № 4. – P. 565-572.
 75. Cockcroft D.W. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine / D.W. Cockcroft, M.H. Goult // *Nephron.* – 1976. – Vol. 16. – P. 31-41.
 76. Cole T.J. The LMS method for constracting normalized growth standarts / T.J. Cole // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 1990. – Vol. 44. – P. 45-60.
 77. Corticosteroid Free Immunosuppression Is Associated With Continuing

- Improved Growth In Young Children Following Kidney Tansplantation: Long Term Follow-up Results From The Twist Randomised Controlled Trial / N. Webb [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2014. – Vol. 29. – P. 1683.
78. Ding W. Early markers of obesity-related renal injury in childhood / W. Ding, R.H. Mak // *Pediatr. Nephrol.* – 2015. – Vol. 30. – P. 1-4.
 79. Early erythropoietin therapy is associated with improved growth in children with chronic kidney disease / M. Boehm [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2007. – Vol. 22. – P. 1189-1193.
 80. Effect of renal transplantation in childhood on longitudinal growth and adult height / R. Nissel [et al.] // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 66. – P. 792-800.
 81. Eknoyan G. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative / G. Eknoyan [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 39. – P. S14-S214.
 82. Experimental intrauterine growth retardation alters renal development / H. Bassan [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2000. – Vol. 15. – P. 192-195.
 83. Filler G. Changing trends in the referral patterns of pediatric nephrology patients / G. Filler, R.P. Rayne, E. Orrbine // *Pediatr. Nephrol.* – 2004. – Vol. 20. – P. 603-608.
 84. Fine R.N. Etiology and treatment of growth retardation in children with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a historical perspective / R.N. Fine // *Pediatr. Nephrol.* – 2010. – Vol. 25. – P. 725-732.
 85. Gender-specific growth patterns for stature, sitting height and limbs length in Croatian children and youth (3 to 18 years of age) / M. Zivicnjak [et al.] // *Coll. Antropol.* – 2003. – Vol. 27. – P. 321-334.
 86. Gender-specific growth patterns of transversal body dimension in Croatian children and youth (2 to 18 years of age) / M. Zivicnjak [et al.] // *Coll. Antropol.* – 2008. – Vol. 32. – P. 419-431.
 87. Growth during the first two years predicts pre-school height in children born with very low birth weight (VLBW): results of a study of 1,320 children in Germany / B. Yrebar [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2007. – Vol. 62. – P. 209-214.
 88. Growth failure, risk of hospitalization and death for children with end stage renal disease / S.L. Furth [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2002. – Vol. 17. – P. 450-455.
 89. Growth in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children Study / N.M. Rodig [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2014. – Vol. 29. – P. 1987-1995.
 90. Guata S.S. Is obesity a risk factor for chronic kidney diseases in Children? / S.S. Guata, R.H. Mak // *Pediatr. Nephrol.* – 2013. – Vol. 28. – P. 1949-1956.

91. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants / M.M. Rodrigues [et al.] // *Pediatric and development pathology*. – 2004. – Vol. 7. – P. 17025.
92. Hughson M. Glomerular number and size in autopsy kidney: the relationship to birth weight / M. Hughson, A.B. Farris, R. Douglas-Denton // *Kidney Int*. – 2003. – Vol. 63. – P. 2113-2122.
93. Human nephron number: implications for health and disease / J. Bertram [et al.] // *Pediatr. Nephrol*. – 2011. – Vol. 26. – P. 1525-1533.
94. Improved growth in young children with severe chronic renal insufficiency who use specified nutritional therapy / R.S. Parekh [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol*. – 2001. – Vol. 12. – P. 2418-2426.
95. Interpretation of body mass index in children with CKD / T. Gao[et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. – 2012. – Vol. 7. – P. 558-564.
96. Japanese Society of Nephrology. Evidence based clinical practice guideline for CKD // *Clin. Exper. Nephrol*. – 2013. – Vol. 18. – P. 346-423.
97. Jombel R.M. Treatment of steroidsensitive nephritic syndrome: new guidelines from KDIGO / R.M. Jombel, D.S. Gipson, E.M. Hodson // *Pediatr. Nephrol*. – 2013. – Vol. 28. – P.415-426.
98. Kobylansky E. Longitudinal growth of Jewish children: the old Harvard Growth Study / E. Kobylansky, M.S. Goldstein, H. Nathan // *Coll. Antropol*. – 1980. – Vol. 4. – P. 175-184.
99. Kuizon B.D. Growth retardation in children with chronic renal failure / B.D. Kuizon, I.B. Salusky // *J. Bone Miner Res*. – 1999. – Vol. 14. – P. 1680-1690.
100. Lee S.J. Probiotics prophylaxis in infants with primary vesicoureteral reflux / S.J. Lee, J.W. Lee // *Pediatr. Nephrol*. – 2015. – Vol. 30. – P. 609-613.
101. Lombel R.M. Treatment of steroidsensitive nephritic syndrome: new guidelines from KDIGO / R.M. Lombel, D.S. Gipson, E.M. Hodson // *Pediatr. Nephrol*. – 2013. – Vol. 28. – P. 415-426.
102. Mahesh Sh. Growth hormone axis in chronic kidney disease / Sh. Mahesh, Fr. Kaskel // *Pediatr. Nephrol*. – 2008. – Vol. 23, № 1. – P. 41-48.
103. Metabolic abnormalities, cardiovascular disease risk factors and GFR decline in children with chronic kidney disease / S.L. Furth [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. – 2011. – Vol. 6. – P. 2132-2140.
104. Montini G. Febrile urinary tract infections in children / G. Montini, K. Tullus, E. Hewit // *N. Engl. J. Med*. – 2011. – Vol. 365. – P. 239-250.
105. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcome Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification and stratification / R.J. Hogg [et al.] // *Pediatrics*. – 2003. – Vol. 111, № 6, Pt. 1. – P. 1416-1421.

106. Norman L.J. Optimizing nutrition in chronic renal insufficiency – growth / L.J. Norman, I.A. Macdonald, A.R. Watson // *Pediatr. Nephrol.* – 2004. – Vol. 19. – P. 1245-1252.
107. Prematurity, small for gestational age and perinatal parameters in children with congenital, hereditary and acquired chronic kidney disease / D. Franke [et al.] // *Nephrol. Dial Transplant.* – 2010. – Vol. 25. – P. 3918-3924.
108. Prevalence correlates of multiple cardiovascular risk factors in children with chronic kidney disease / A.C. Wilson [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. – Vol. 6. – P. 2759-2765.
109. Prevalence of obesity and trends of body mass index among US children and adolescents, 1999-2010 / C.L. Ogden [et al.] // *JAMA.* – 2012. – Vol. 307. – P. 483-490.
110. Renal neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 expression in children with acute kidney injury and Henoch-Schonlein purpura nephritis / Y. Di [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2014. – Vol. 7. – P. 1130-1134.
111. Risk factors for glucocorticoid-induced obesity in children with steroid-sensitive nephritic syndrome / B.J. Foster [et al.] // *Ped. Nephrol.* – 2006. – Vol. 21. – P. 973-980.
112. Roeeelfsema V. The growth hormone and insulin-like growth factor axis: its manipulation for the benefit of growth disorders in renal failure / V. Roeeelfsema, R.G. Clark // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. – Vol. 12. – P. 1297-1306.
113. Rolinson R.F. Body mass index in primary and secondary pediatric hypertension / R.F. Rolinson, D.L. Batisky, J.R. Hayes // *Pediatr. Nephrol.* – 2004. – Vol. 19. – P. 1379-1384.
114. Rotwein P. Gene regulation by growth hormone / P. Rotwein, D.J. Chia // *Pediatr. Nephrol.* – 2010. – Vol. 25. – P. 651-658.
115. Simmonds J. Long-term steroid treatment and growth: a study in steroid-dependent nephritic syndrome / J. Simmonds, N. Grundy, R. Trompeter // *Arch. Dis. Child.* – 2010. – Vol. 95. – № 2. – P. 146-149.
116. Size at birth and gestational age as predictors of adult height and weight / M.G. Fide [et al.] // *Epidemiology.* – 2005. – Vol. 16. – P. 175-181.
117. Stature in children with chronic kidney disease: analysis of NAPRTCS database / M.G. Seikaly [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2006. – Vol. 21. – P. 793-799.
118. Steroid-sensitive nephritic syndrome: evidence-based update of immunosuppressive treatment in children / N. Larking [et al.] // *Frch. Dis. Child.* – 2016. – Vol. 101, № 4. – P. 404-408.

119. Stolarczyk H. Secular changes of body height and mass in the children and adolescents of Lodz / H. Stolarczyk, A. Malinowski // *Z. Morph. Anthrop.* – 1996. – Vol. 81. – P. 167-177.
120. Summary of the guideline on management of primary vesicoureteral reflux in children / C.A. Peters [et al.] // *J. Urol.* – 2010. – Vol. 184. – P. 1134-1144.
121. Swerkersson S. Urinary tract infection in small children: the progression of renal scarring over time / S. Swerkersson // *Pediatr. Nephrol.* – 2015. – Vol. 30. – P. 1574.
122. The association between abnormal birth history and growth in children with CKD / L.A. Greenbaum [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. – Vol. 6. – P. 14-21.
123. Thirteen-year Study of Growth In Children With Chronic Kidney Disease In Serbia / P. Salevic [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2014. – Vol. 29. – P. 1703.
124. Toffolo A. Long-term clinical consequences of urinary tract infection during childhood: a review / A. Toffolo, T. Ammenti, G. Mortin // *Acta Paediatr.* – 2012. – Vol. 101. – P. 1018-1031.
125. Tonshoff B. Disturbance of growth hormone-insulin-like growth factor axis in uremia. Implications for recombinant human growth hormone treatment / B. Tonshoff, F. Schaefer, O. Mehls // *Pediatr. Nephrol.* – 1990. – Vol. 4. – P. 654-662.
126. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease / M.M. Van [et al.] // *J. Pathol.* – 2007. – Vol. 212. – P. 209-217.
127. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease / M.M. Timmeren [et al.] // *J. Pathol.* – 2007. – Vol. 212. – P. 209-217.
128. Tullus K. Outcome of post – infectious scarring / K. Tullus // *Pediatr. Nephrol.* – 2015. – Vol. 30. – P. 1375-1377.
129. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury / W.K. Han [et al.] // *Kidney Int.* – 2008. – Vol. 73. – P. 863-869.
130. Urinary KIM-1 in children undergoing nephrotoxic antineoplastic treatment: a prospective cohort study / D.C. Pedrosa [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2015. – Vol. 30, № 12. – P. 2207-2213.
131. Use of low-dose prednisolone regime to treat a relapse of steroid – sensitive NS in children / R. Karnika [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2017. – Vol. 32. – P. 99-105.
132. Vaidya V.S. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury / V.S. Vaidya, V. Ramirez, T. Ichimura // *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.* – 2006. – Vol. 290. – P. 517-529.
133. Very low birth weight is a risk factor for secondary focal segmental

- glomerulosclerosis / J.B. Hodgins [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – Vol. 4. – P. 71-76.
134. Voigt M. Analyse des Geburtsgutes des Jahrgangs 1992 der Bundesrepublik Deutschland. Neue Perzentilwertefur die Korpermaße von Neugeborenen / M. Voigt, K.T.V. Schneider, K. Jahrig // Geburtsh und Frauenheilk. – 1996. – Vol. 56. – P. 550-558.
 135. Waring W.S. Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney injury / W.S. Waring, A. Moonie // Clin. Toxicol. – 2011. – Vol.49. – P.720-728.
 136. WHOMulticentre 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.
 137. Why and how we determine nephron number/ J. Bertram [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2014. – Vol. 29. – P. 575-580.