

**Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Воронежский государственный медицинский университет
имени Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Чичуга Екатерина Михайловна

**МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК
У ДЕТЕЙ**

14.01.08 – педиатрия

**Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук
профессор Настаушева Т.Л.**

г. Воронеж, 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений, используемых в диссертации.....	3
Введение	5
Глава 1 Хроническая болезнь почек у детей и ее маркеры (обзор литературы).....	12
1.1.Эпидемиология хронической болезни почек у детей.....	13
1.2.Структура хронической болезни почек у детей	17
1.3.Маркеры хронической болезни почек.....	19
Глава 2 Материалы и методы исследования	39
2.1. Общая характеристика больных	39
2.2. Методы исследования.....	42
Глава 3 Хроническая болезнь почек 1-2 стадии у детей с врожденными аномалиями и наследственными заболеваниями мочевой системы	47
3.1. Маркеры хронической болезни почек у детей с кистозными поражениями и гипоплазией почек	50
3.2. Маркеры хронической болезни почек у детей с обструкцией мочевых путей и пузырно-мочеточниковым рефлюксом	62
Глава 4 Хроническая болезнь почек 3-5 стадии у детей Воронежского региона.....	73
4.1.Распространенность хронической болезни почек 3-5 стадии у детей Воронежского региона	73
4.2.Этиология хронической болезни почек 3-5 стадии	75
4.3.Маркеры хронической болезни почек 3-5 стадии у детей Воронежского региона.....	77
Глава 5 Маркеры прогрессирования хронической болезни почек у детей с врожденными аномалиями мочевой системы	88
Обсуждение результатов исследования.....	107
Выводы.....	130
Практические рекомендации.....	132
Список литературы	134

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АДПБ - Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь

ГУС – гемолитико-уремический синдром

ДАД – диастолическое артериальное давление

ЗПТ – заместительная почечная терапия

иАПФ - ингибиторы ангиотензин превращающего фермента

ИМС – инфекция мочевой системы

КОС – кислотно-основное состояние

ОМП – обструкция мочевых путей

ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс

РАС - ренин-ангиотензиновая система

САД – систолическое артериальное давление

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТИН – тубулоинтерстициальный нефрит

тХПН – терминальная стадия хронической почечной недостаточности

УГН – уретерогидронефроз

ФПР – функциональный почечный резерв

ФСГС - фокально-сегментарный гломерулосклероз

ХБП – хроническая болезнь почек

ХГН – хронический гломерулонефрит

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ВЕ – буферные основания крови

САКУТ - congenital anomalies of the kidney and urinary tract

(врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей)

СКiD - Chronic Kidney Disease in Children (ХБП у детей, проект)

ESCAPE - Effect of Strict Blood Pressure Control and ACE-Inhibition on Progression of Chronic Renal Failure in Pediatric Patients (организация, определяющая влияние строгого контроля артериального давления и использования ингибиторов АПФ на прогрессирование хронической почечной недостаточности у детей)

ESPN/ERA-EDTA Registry - Registry of the European Society for Paediatric Nephrology and the European Renal Association and European Dialysis and Transplantation Association (реестр Европейского общества детских нефрологов, Европейской ассоциации нефрологов и Европейской ассоциации по диализу и трансплантации)

ItalKid - Italian Pediatric Registry of Chronic Renal Failure (реестр хронической почечной недостаточности у детей в Италии)

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

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Международный консорциум по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек)

NAPRTCS - North American Renal Trials and Cooperative Studies (Северо-Американская группа по изучению почечной патологии у детей)

pH – водородный показатель

SDS - standard deviation score (стандартное девиационное отклонение)

USRDS - United States Renal Data System (Нефрологическая база данных Соединенных Штатов)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В настоящее время хроническая болезнь почек (ХБП) остается одной из самых актуальных и дискуссионных проблем не только в нефрологии, но и педиатрии. В детской популяции ХБП сопровождается высоким риском развития хронической почечной недостаточности (ХПН) и инвалидизации уже в детском или взрослом молодом возрасте. По показателю распространенности инвалидности у детей и подростков, на долю заболеваний органов мочевой системы приходится в среднем 11,0% [3]. Известно, что смертность детей на диализе в 30-150 раз выше, чем смертность в популяции, а ожидаемая продолжительность жизни детей на диализе составляет менее 20 лет [137].

Изучение региональных особенностей формирования патологии у детей является ключом к эффективному управлению здоровьем населения [3]. Одним из направлений оптимизации диагностики и лечения ХБП, а значит возможного замедления прогрессирования нефропатий, является информированность педиатров, нефрологов о региональных особенностях хронической болезни почек у детей. В этой связи необходимы эпидемиологические исследования хронической болезни почек на различных стадиях в различных регионах Российской Федерации, в том числе и в Воронежской области.

Термин ХБП уже достаточно полно и широко внедрен во взрослой популяции, выявлены и классифицированы маркеры развития и прогрессирования болезни, однако многие из них не применимы у детей, в том числе потому, что структура ХБП у детей и взрослых значительно различается. Поэтому одним из актуальных направлений современной детской нефрологии является выявление и изучение маркеров ХБП у детей с целью разработки программ, направленных на замедление прогрессирования и развития ХПН.

В настоящее время большинство работ посвящено изучению общих, не зависящих от этиологии, маркеров формирования и прогрессирования ХБП у детей [25, 50, 99, 105, 114, 127]. Отдельные исследования касаются поиска новых маркеров прогрессирования заболевания (в том числе при изучении геномики, протеомики и др.). Однако, такие маркеры сложно и экономически затратно исследовать в практической работе нефролога, педиатра, поэтому необходима разработка простых, доступных маркеров, основанных на клиническом, лабораторном и визуализационном обследовании детей с учетом этиологии ХБП.

Маркеры прогрессирования ХБП у детей, в большинстве своем, совпадают с маркерами формирования ХБП. [25, 33, 52, 59, 89].

Недостаточное изучение маркеров развития и прогрессирования ХБП у детей при врожденных аномалиях и наследственных заболеваниях почек и мочевых путей определило актуальность настоящего исследования.

Цель работы

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

Задачи исследования

1. Определить маркеры ранних стадий (1-2) хронической болезни почек у детей с врожденными аномалиями мочевой системы и аутосомно-доминантной поликистозной болезнью.
2. Выявить распространенность хронической болезни почек у детей на поздних стадиях (3-5), то есть при развитии хронической почечной недостаточности.
3. Представить заболевания почек, формирующие хроническую болезнь почек с исходом в хроническую почечную недостаточность, у детей Воронежской области.
4. Определить маркеры прогрессирования хронической болезни почек на различных стадиях при врожденных аномалиях мочевой системы.

Научная новизна

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

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

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

стадий ХБП подтверждено значение протеинурии и артериальной гипертензии в прогрессировании заболевания.

Практическая значимость

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

Достоверность и обоснованность полученных данных

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

Основные положения, выносимые на защиту

1. Маркеры хронической болезни почек, такие как функциональный почечный резерв, протеинурия, артериальная гипертензия, дефицит паренхимы почек и нарушение кортикального кровотока являются универсальными у детей при врожденных аномалиях мочевой системы (обструкции мочевых путей, пузырно-мочеточниковом рефлюксе, гипоплазии почек, кистозной дисплазии почек) и аутосомно-доминантной поликистозной болезни.
2. Распространенность хронической болезни почек 3-5 стадии у детей Воронежского региона увеличилась в 2 раза за последние 17 лет, составив 56,7 на 1 млн. детского населения, что может быть связано с лучшей диагностикой заболеваний почек, в том числе с внедрением в практику ультразвукового пренатального и неонатального скрининга почек.
3. Такие маркеры хронической болезни почек, как протеинурия, артериальная гипертензия, являются и маркерами ее прогрессирования у детей с обструкцией мочевых путей и пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Для прогрессирования ХБП при обструктивных и рефлюксных нефропатиях также имеют значение мужской пол, двустороннее поражение почек, анемия, атипичная бактериурия при обострениях инфекции мочевой системы (*Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*) и нарушение роста.

Личный вклад автора

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

Внедрение в практику

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

Апробация работы и публикации

Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на заседании кафедры госпитальной педиатрии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко 29 мая 2015года. Материалы и основные положения диссертации доложены на 16 Конгрессе Международной ассоциации педиатров-нефрологов (Шанхай, 2013), V Международном молодежном медицинском конгрессе (Санкт-Петербург, 2013), VI Всероссийской конференции молодых ученых (Воронеж, 2013), VIII Таболинских чтениях (Москва, 2014), XIV Российском Конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием (Москва, 2015).

По теме диссертационного исследования опубликовано 10 работ, в том числе 4 из списка ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 143 источника (43

отечественных, 100 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 26 таблицами и 18 рисунками.

Глава 1

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ И ЕЕ МАРКЕРЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В 2002 году в практику введен термин «хроническая болезнь почек» (ХБП). Рекомендации K/DOQI определяют ХБП как наличие повреждения почек в течение 3 месяцев и более, характеризующееся структурными или функциональными нарушениями с или без снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Основные маркеры повреждения почек следующие (хотя бы один или несколько): альбуминурия, изменения осадка мочи, электролитные нарушения и изменения КОС крови, изменения почек при визуализирующих методах исследования, патоморфологические изменения в ткани почек, выявленные при гистологическом исследовании, стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² [95].

Стадии ХБП классифицируются по уровню СКФ [96] (табл. 1).

Таблица 1

Классификация ХБП по уровню СКФ

Стадия	Обозначение	Описание	Уровень СКФ (мл/мин/1,73 м ²)
1	G1	Нормальная или повышенная СКФ при наличии повреждения почек	≥90
2	G2	Легкое снижение СКФ при наличии повреждения почек	89-60
3	G3a	От легкого до умеренного снижения СКФ	59-45
	G3b	От умеренного до выраженного снижения СКФ	44-30
4	G4	Выраженное снижение СКФ	29-15
5	G5	Почечная недостаточность	<15

В педиатрии термин ХБП впервые применил R.J. Nogg в 2003 г., при этом определение, также как и классификация этого состояния по стадиям у детей не отличаются от взрослых [94].

KDIGO в своих практических рекомендациях 2012 года обращают внимание не только на уровень СКФ при постановке диагноза ХБП, но и на основное заболевание, приведшее к ХБП, а также на уровень альбуминурии (CGA – cause, GFR, albuminuria – этиология, СКФ, альбуминурия) [96].

Так, российские исследователи (Н.А. Карпачева, Э.К. Петросян, 2013г.) указывают, что стойкая (в течение 6 месяцев) микроальбуминурия у детей и подростков позволяет рассматривать их как, имеющих ХБП, даже при сохранной СКФ и отсутствии изменений почек по данным УЗИ [18].

Согласно классификации, 3-5 стадии ХБП соответствуют хронической почечной недостаточности (ХПН).

1.1.Эпидемиология хронической болезни почек у детей

Многие исследования, направленные на изучение ХБП у детей, ограничены в первую очередь количеством наблюдаемых пациентов. По сравнению со взрослым населением, где заболеваемость ХБП составляет 74,7 случая на 1 млн. в год, дети страдают ХБП реже – 12,1 случай в год на 1 млн. детского населения (в среднем по Европе) [78]. Поэтому важными являются многоцентровые эпидемиологические исследования ХБП у детей.

Такие исследования ведутся в настоящее время в Европе и Северной Америке.

Реестр ESPN/ERA-EDTA (ESPN/ERA-EDTA Registry - Registry of the European Society for Paediatric Nephrology and the European Renal Association and European Dialysis and Transplantation Association – реестр Европейского общества детских нефрологов, Европейской ассоциации нефрологов и Европейской ассоциации по диализу и трансплантации) с 1997 года и по настоящее время суммирует и анализирует данные национальных и

региональных регистров заболеваний почек у детей с ХБП в основном 3-5 стадии, т.е. с ХПН.

ESCAPE - Effect of Strict Blood Pressure Control and ACE-Inhibition on Progression of Chronic Renal Failure in Pediatric Patients - организация, определяющая влияние строгого контроля артериального давления (АД) и использования ингибиторов АПФ на прогрессирование хронической почечной недостаточности у детей. В рамках ее проекта проводятся рандомизированные исследования влияния строгого контроля артериального давления, дозировок ингибиторов АПФ на прогрессирование ХБП у детей на базе 33 нефрологических отделений по всей Европе [128].

Проект SKiD - Chronic Kidney Disease in Children (проект ХБП у детей) осуществляется в 43 детских нефрологических центрах Северной Америки (США и Канады). SKiD собирал детальную эпидемиологическую информацию на 567 детей с 2-4 стадиями ХБП и представил последние данные, которые помогают в понимании рисков, связанных с прогрессированием ХБП у детей [72].

Нефрологическая база данных США - USRDS (USRDS - United States Renal Data System – Нефрологическая база данных Соединенных Штатов) является национальной базой данных больных с тХПН (End-stage renal disease – ESRD) в США. Ее целями служат: характеристика ХБП и тХПН в популяции; выявление распространенности и заболеваемости ХПН; оценка эффективности лечения ХБП как во взрослой, так и в детской популяции. За период 2007-2014 лет собрана информация о 6821 ребенке до 19 лет включительно [133].

Кроме того, в США существует реестр NAPRTCS - North American Renal Trials and Cooperative Studies (Северо-Американская группа по изучению почечной патологии у детей), который собирает данные о ХБП у детей с 1994 года [68]. NAPRTCS получает данные из реестров детских нефрологических центров, которые включают более 7000 детей в возрасте до

21 года, что является важным источником информации по эпидемиологии, этиологии, течению ХБП у детей [108].

В России существует регистр заместительной почечной терапии (ЗПТ), который содержит сведения об обеспеченности населения (как взрослого, так и детского) всеми видами ЗПТ на общенациональном и региональном уровнях, а также детальную информацию о количественных и качественных показателях лечения на программном гемодиализе [4, 27]. Т.е. в России имеется регистр в основном тех пациентов, которые имеют конечные стадии, т.е. ХБП 4-5 стадии. Только отдельные исследования в регионах Российской Федерации направлены на изучение более ранних стадий, т.е. ХБП 1-3 стадии [11, 42].

подавляющее большинство работ касаются детей с ХБП 3-5 стадии, т.е. детей с ХПН.

Европейские центры детской нефрологии предоставляют данные о 3-5 стадиях ХБП [61, 63, 69, 79]. Несмотря на то, что возрастные категории несколько отличались между странами, заболеваемость ХБП в Европе была довольно однородной - примерно 11-12 случаев с 3-5 стадией на 1 млн. детского населения, 8 случаев с 4-5 стадией на 1 млн. детского населения. Распространенность ХБП 3-5 стадии варьирует примерно от 55-60 до 70-75 на 1 млн. детского населения в Испании и Италии [77, 78]. Во Франции этот показатель колебался от 29,4 до 66 на 1 млн. детей до 16 лет 1975-1990 годах [63]. В Сербии отмечали распространенность ХБП 3-5 стадии до 96,1 на 1 млн. детского населения в 2009 году [76]. В Бельгии распространенность ХПН 56,0 на 1 млн. детей в 2001-2005 годах [69]. В структуре распространенности ХБП во всех европейских исследованиях преобладали мальчики (соотношение мальчики/девочки от 1,3 до 2,0), что отражает, в частности, более высокое распространение у них врожденных аномалий почек и мочевых путей [80].

В США 81,2 млн. детей моложе 20 лет наблюдались с ХПН [133].

В Австралии и Новой Зеландии распространенность ХБП 3-5 стадии в 2006-2009 годах отмечалась на уровне 50 на 1 млн. детей до 18 лет [84].

В Чили, по данным национального опроса детских нефрологов в 1999 году, заболеваемость ХБП 4-5 стадии ($СКФ < 30$ мл/мин/1.73 м²) у детей в возрасте до 18 лет составляет 5,7 на 1 млн. детского населения, а распространенность – 42,5 на 1 млн. детского населения [66]. Среди этих больных половина была на консервативном лечении, а другая половина получала ЗПТ. Исследования эпидемиологии ХБП, проведенные в ряде стран Латинской Америки в 2009 году (Аргентина, Бразилия, Чили, Колумбия, Мексика, Уругвай и Венесуэла), показали значительные различия в заболеваемости, которые варьировались от 2,8 до 15,8 новых случаев на 1°млн. детского населения [112].

Медицинский центр детской нефрологии в Кувейте предоставил данные о детях в возрасте от 0 до 15 лет с $СКФ < 50$ мл/мин/1.73 м² [65]. В среднем ежегодная заболеваемость за восьмилетний период (1996-2003 гг.) оказалась равной 38 на 1 млн. детского населения, в то время как распространенность ХБП 3-5 стадии выросла с 188,0 в 1996 году до 329,0 на 1 млн. детского населения в 2003 году [65]. В Иордании при исследовании детей с ХПН в период с 1988 по 2001 гг. была зарегистрирована средняя ежегодная заболеваемость на уровне 11,0 на 1 млн. детского населения и распространенность – 51,0 на 1 млн. детского населения [92]. Во Вьетнаме отмечалась заболеваемость ХБП на уровне 5,0 на 1 млн. детского населения, причем большинство случаев ХБП выявлялось уже на поздних стадиях (ХПН) [62, 81].

В России, по данным национального регистра, в 2000 году распространенность ХПН среди детей отмечалась на уровне 2,17 человек на 1 млн. общей популяции [27]. Эпидемиологические исследования в некоторых регионах России показали, что распространенность ХБП у детей до 18 лет находится на уровне 56,7-60,5 на 1 млн. детского населения и имеет неуклонный рост за последние десятилетия [1, 12, 14, 20, 42, 43]. Эти данные

по распространенности ХПН согласуются с исследованиями во Франции [63] и Бельгии [69], и ниже по сравнению с Италией [118], Сербией [76] и США [108, 133], но в этих странах в исследование включались дети до 20 лет.

Таким образом, распространенность и заболеваемость ХБП 3-5 стадии у детей относительно невысока, по сравнению со взрослым населением, однако практически отсутствуют данные о начальных стадиях ХБП (1-2 стадиях), маркерах прогрессирования с учетом этиологии заболевания.

1.2. Структура хронической болезни почек у детей

Причины ХБП очень значительно отличаются у детей и взрослых. В последних отчетах NAPRTCS врожденные заболевания, в том числе врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей (САКУТ - congenital anomalies of the kidney and urinary tract) (48%) и наследственные нефропатии (10%), оказались лидирующими в этиологии ХБП у детей. Гломерулонефрит явился причиной развития ХПН в 14% случаев [108].

Следует отметить, что САКУТ включает различные аномалии почек и органов мочевого выделения: это может быть агенезия почки, гипо- и дисплазия почечной ткани, удвоение мочеточников, изменения в мочевом пузыре, клапанах уретры и другие пороки [15, 38, 70]. Одним из наиболее тяжелых проявлений САКУТ является пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) [33, 139]. Во многих исследованиях, посвященных ХБП, понятие САКУТ в первую очередь включает рефлюкс-нефропатии, гипо- и дисплазии почек и обструктивные нефропатии [69, 78, 80, 108, 111, 129, 134].

Преобладание тех или иных причин в структуре ХБП меняется с возрастом: если САКУТ являются основной причиной ХБП у детей (до 10 лет), то гломерулонефрит – у подростков (старше 10-12 лет). Причины ХБП различаются и в зависимости от расовой принадлежности, например, фокально-сегментарный гломерулосклероз в 3 раза чаще был причиной ХБП среди детей негроидной расы, по сравнению с детьми европеоидной расы (19% и 6% соответственно) [108]. Структура этиологии ХБП в Европе и

России оказалась сходной с исследованиями NAPRTCS [14, 20, 42, 43, 69, 78]. Доля САКУТ (58-59%) и наследственных нефропатий (15-19%) была несколько выше, в то время как гломерулонефрита - ниже (5-7%), в сравнении с данными реестра NAPRTCS, вероятно, из-за разницы в расовом составе населения.

Ввиду нехватки национальных реестров и исследований, оценить причины ХБП у детей в развивающихся странах сложно. В Турции и других странах Ближнего Востока, САКУТ является ведущей причиной ХБП 3-5 стадии (47-62%), причем в структуре врожденных аномалий преобладают дисплазии почек и наследственные нефропатии (17-30%) [61, 64, 65, 92]. Следует отметить, что нейрогенный мочевой пузырь оставался важной причиной ХБП в Турции (15%), в то время как в Италии и Бельгии на него пришлось всего 4%, что может быть объяснено недостаточно ранней диагностикой урологической патологии в Турции. Кроме того, более высокую долю наследственных нефропатий на Ближнем Востоке, по сравнению с Европой, можно связать с распространенностью близкородственных браков. Хронический гломерулонефрит, как основная этиология ХБП 3-5 стадии (т.е. ХПН) у детей, фигурирует в различных исследованиях, проведенных в Индии, Юго-Восточной Азии, Латинской Америке, районе Карибского моря и занимает от 30 до почти 60% [62, 67, 81, 82, 104, 121, 135]. Такой высокий процент гломерулонефрита может быть ассоциирован с высокой распространенностью бактериальных, вирусных и паразитарных инфекций, которые часто являются причинами поражения почек в развивающихся странах. Кроме того, в этих регионах медицинское обслуживание детей с нефрологической патологией может быть недостаточно эффективным.

В реестре USRDS (USRDS - United States Renal Data System – Нефрологическая база данных Соединенных Штатов), врожденная патология (САКУТ и наследственные нефропатии) - наиболее распространенные причины ХБП у детей раннего возраста, в то время как доля приобретенных

заболеваний увеличивается с возрастом [133]. В целом, САКУТ является основной причиной ХБП у детей - 34-43% случаев в Европе, Японии, Австралии и Новой Зеландии [80, 84, 111, 129, 134]. В 2008 году доля ХБП 3-5 стадии, обусловленной гломерулонефритом, в Европе была на уровне 15%, а в Японии - 22%.

Таким образом, наиболее частыми причинами ХБП 3-5 стадии, т.е. развития ХПН, в большинстве стран являются врожденные и наследственные заболевания почек. Это особенно касается детей. В подростковом возрасте в структуре ХБП 3-5 стадии возрастает число случаев приобретенных заболеваний, таких как гломерулонефрит. Отмечено влияние расовой принадлежности на структуру ХБП - среди детей негроидной расы фокально-сегментарный гломерулосклероз являлся более распространенной причиной ХБП, чем среди детей европеоидной расы.

1.3.Маркеры хронической болезни почек

Поскольку маркеры ХБП многочисленны и разнообразны, неоднократно предпринимались попытки их классифицировать. Так была предложена классификация факторов риска ХБП с выделением модифицируемых и немодифицируемых [40]. Данная классификация целесообразна с практической точки зрения, но касается взрослого населения и только частично применима в детской популяции (рис. 1). Классификаций факторов риска ХБП, ориентированных на детское население, в настоящее время не существует. Поэтому необходима разработка маркеров ХБП и их классификации с учетом особенностей ХБП у детей.



Рис. 1. Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска развития ХБП

Прогрессирование ХБП у детей

Говоря о маркерах прогрессирования ХБП у детей, необходимо сказать о понятии «прогрессирования ХБП».

Прогрессирование ХБП является переменной величиной и зависит от основного заболевания, его тяжести и наличия дополнительных факторов риска.

KDIGO в рекомендациях 2012 г. определяет прогрессирование ХБП на основании признаков (хотя бы одного из них) [96]:

- Снижение категории СКФ (≥ 90 - G1; 60-89 - G2; 45-59 -G3a; 30-44 - G3b; 15-29 - G4; <15 - G5 мл/мин/1,73 м²). Определенное падение СКФ определяется как снижение СКФ на $\geq 25\%$ от базовой.
- Быстрое прогрессирование заболевания определяется как устойчивое снижение СКФ более чем на 5 мл/мин/1.73 м²/год.
- Увеличение уровня сывороточного креатинина при неоднократных исследованиях.

Однако на практике нет четкого и единого определения прогрессирования ХБП. Выбор определения обычно зависит от когорты и продолжительности проспективного наблюдения [124]. Например, типичными показателями прогрессирования ХБП в различных исследованиях являются - удвоение базовых показателей сывороточного креатинина и/или потребность в заместительной почечной терапии; увеличение сывороточного креатинина от исходного уровня; ежегодное или ежемесячное снижение СКФ; снижение СКФ на 50% базовой. Кроме того, у детей для оценки прогрессирования ХБП применяется время (скорость) перехода от одной стадии ХБП к другой (от 1 до 5 стадии ХБП).

Исследование NAPRTCS, включающее более 4000 детей с ХБП 2-4 стадий показало, что скорость прогрессирования до 5 стадии ХБП в 17% случаев была равной одному году и 39% случаев - трем годам от момента регистрации в программе, в среднем 5-ой стадии ХБП больные достигали за

4,5 года. [50]. Скорость прогрессирования была обратно пропорциональна исходной СКФ.

По данным О.В. Комаровой скорость прогрессирования как иммунных, так и неиммунных форм нефропатий определяется степенью выраженности протеинурии и артериальной гипертензии с дебюта болезни. При персистирующей протеинурии более 3 г/сут и артериальной гипертензии 2-й степени прогрессирование хронической болезни почек до необратимой третьей стадии наступает достоверно быстрее, чем при протеинурии менее 2 г/сут и при наличии артериальной гипертензии 1-й степени или ее отсутствии (в среднем на 3 и 2 года соответственно, $p < 0,05$). [21]

Маркеры прогрессирования ХБП

Немодифицируемыми маркерами прогрессирования ХБП у детей являются:

1. Характер основного заболевания и увеличение стажа заболевания неизменно связано с прогрессированием нефропатий поскольку подавляющее большинство заболеваний почек имеют прогрессирующее течение и, начинаясь в детском возрасте, продолжают развиваться в подростковом и взрослом состоянии. Современное представление о прогрессирующем течении многих заболеваний почек связано с нарушениями гемодинамики в почечных клубочках в связи с развитием гиперфльтрации в интактных нефронах, токсическим действием на канальцевые клетки и подоциты, нарастающей протеинурии.[16]

Механизмы и причины прогрессирования заболеваний почек различны и зависят от этиологии болезни. Прогрессирование обструктивных уропатий, как правило, связано с рецидивирующим пиелонефритом, структурным дизэмбриогенезом, наследственной патологией почек. Для ПМР характерно наслоение инфекции мочевой системы, причем нередко на первом году жизни. При этом уже в первые месяцы жизни могут появиться участки склероза в почечной паренхиме, что знаменует начало развития рефлюкс-

нефропатии. Именно развитие рефлюкс-нефропатии и определяет прогрессирование заболевания вплоть до тХПН. При гипопластической дисплазии почек дальнейшую судьбу болезненного процесса часто характеризует наслоение иммунного воспаления в виде гломерулонефрита [16]. Дети с врожденной патологией мочевой системы имеют более медленную прогрессию ХБП, чем дети, например, с гломерулонефритом. Поэтому среди больных детей, нуждающихся в ЗПТ, доля уропатий относительно меньше, по сравнению с более ранними стадиями ХБП [41]. Последние сообщения (Bradley A. Warady, 2015г.) подтверждают этот факт: 29% детей с негломерулярными заболеваниями почек имели прогрессирование ХБП (до 5 стадии ХБП или снижение СКФ на 50%) за время наблюдения с медианой равной 5,2 года, тогда как 41% детей с гломерулярными болезнями почек имели прогрессирование ХБП за время наблюдения с медианой равной 3,7 года [115].

2. Возраст, низкая масса при рождении и недоношенность. Скорость прогрессирования ХБП, как правило, выше в период полового созревания [78, 89], что связано с более высоким артериальным давлением у подростков, быстрым ростом в этот период, что приводит к дисбалансу между остаточной функционирующей массой нефронов и необходимой фильтрацией - гиперфильтрации, а также изменения физиологии эндокринных органов. Низкая масса тела при рождении связана с меньшим количеством нефронов, что может вызвать предрасположенность к гипертонии и ХБП в последующем [97, 103, 109].

3. Генетическая предрасположенность. Хотя установлено, что среди многих этнических меньшинств распространенность ХБП выше, чем в европеоидной расе [127], современные данные не показывают четких этнических различий в темпах прогрессирования ХБП у детей. Однако индивидуальная генетическая предрасположенность может влиять на скорость прогрессирования ХБП [98].

Модифицируемыми факторами развития и прогрессирования ХБП является: снижение СКФ, протеинурия, повышение артериального давления, анемия [75, 114, 127].

СКФ и прогрессирование ХБП

Снижение СКФ является не только маркером ХБП [136], но и фактором риска ее прогрессирования. Последние исследования показывают, что у детей с более высокой стадией ХБП скорость прогрессирования заболевания (вплоть до почечной недостаточности) была значительно выше [114]. Staples et al., в ретроспективном когортном исследовании около 4000 детей с ХБП продемонстрировали, что умеренное (СКФ 30-59мл/мин/1,73м²) и выраженное (СКФ 15-29мл/мин/1.73м²) снижение СКФ было ассоциировано с более высоким риском прогрессирования заболевания по сравнению с детьми, у которых снижение СКФ было менее выраженным (СКФ 60-75 мл/мин/1.73м²) [127].

Учитывая важность точного определения СКФ у детей для выявления и классификации ХБП, многие недавние исследования касались измерения и оценки СКФ у детского населения [73, 88, 102, 113]. Существует мнение, что измерение СКФ с помощью сбора мочи и измерения клиренса креатинина может быть неточным [94]. Это связано с высокой распространенностью урологических проблем в детской популяции, которые могут вызвать недостаточность опорожнения мочевого пузыря, и соответственно неточность измерения СКФ. «Золотой стандарт» измерения СКФ с помощью клиренса инулина является очень трудоемким и инвазивным методом со сложным анализом, необходимостью катетеризации мочевого пузыря. Все это вносит существенные ограничения в использование клиренса инулина для определения СКФ в практике врача [88]. В педиатрической практике с 1970-х годов формула Шварца для определения СКФ получила широкое распространение как точный и удобный способ оценки СКФ [106].

Оригинальная формула Шварца:

$$eGFR = k \frac{\text{рост (см)}}{Scr}, \text{ где}$$

k – коэффициент зависящий от возраста и пола:

0,33 – для недоношенных новорожденных,

0,45 – для новорожденных,

0,55 - для детей до 12 лет и девочек-подростков,

0,7 – для мальчиков-подростков старше 12 лет.

eGFR – рассчитанная СКФ;

Scr – сывороточный креатинин.

Протеинурия и прогрессирование ХБП

Во многих исследованиях как взрослой, так и детской популяции, показано, что повышение общего белка в моче является независимым фактором риска более быстрого снижения функции почек [21, 57, 118, 120]. Наличие белка в моче приводит к повреждению тубулярных клеток и, следовательно, к интерстициальному воспалению и фиброзу [75]. У пациентов с ХБП при блокаде ренин-ангиотензиновой системы (РАС) ингибиторами ангиотензин превращающего фермента (иАПФ) снижается протеинурия: у взрослых снижение протеинурии на 1 г/сут связано с замедлением снижения СКФ на 1-2 мл/мин в год. Среди детского населения с ХБП эффективность блокады РАС для уменьшения прогрессирования потери почечных функций была также доказана [21, 49, 132, 141].

Учитывая важность протеинурии как фактора риска прогрессирования ХБП, определение степени протеинурии стало значимым направлением исследований. SKiD исследование оценило выраженность протеинурии у детей с ХБП. Было показано, что протеинурия была связана с СКФ, возрастом, расой и гломерулярным генезом ХБП [52]. Также в исследовании было подсчитано, что на каждые 10% снижения СКФ соотношение белок/креатинин увеличивалось в среднем на 14% независимо от этиологии ХБП [52]. В многофакторном анализе протеинурия также была связана с СКФ, возрастом и этиологией ХБП [127]. В то время как высокие уровни

протеинурии были связаны с более низким уровнем СКФ, факторы, учитывающие индивидуальные вариации протеинурии у детей с ХБП, могут быть ассоциированы с генетическими или экологическими особенностями.

Другие американские исследования подтверждают значимость соотношения белок/креатинин для ускорения темпов прогрессирования ХБП у детей. По данным Sahar A. Fathallah-Shaykh et al., увеличение соотношения белок/креатинин в 2 раза от базового уровня ускорило темпы снижения СКФ на $0,3\text{мл/мин}/1,73\text{м}^2$ в год [117]. Bradley A. Warady сообщает, что соотношение белок/креатинин большее 2 мг/мг сокращает время достижения детьми 5 стадии ХБП на 79% [115].

Артериальная гипертензия (АГ) и прогрессирование ХБП

Системная гипертензия вызывает внутриклубочковую гипертензию, что приводит к гипертрофии клубочков и их повреждению. Гипертония связана с более быстрым снижением функции почек среди взрослых и детей с ХБП по сравнению с теми пациентами, у которых отмечается нормальное артериальное давление [101, 105, 119]. Хотя гипертония при нефропатиях у детей является достаточно распространенным явлением, как правило, менее выражена и реже ведет к осложнениям, чем у взрослых [142]. Однако анализ данных реестра NAPRTCS показывает, что функции почек у детей-гипертоников снижаются более быстрыми темпами, чем у нормотоников [105]. Wuhl и соавторы (2008 г.) показали, что прогрессирование ХБП может быть замедлено с помощью эффективной коррекции гипертонии [142]. Другие исследования также показывают, что контроль артериального давления замедляет прогрессирование ХБП как у взрослых, так и у детей [69, 126, 128]. Результаты ESCAPE исследования подчеркивают важность высокого артериального давления как фактора риска прогрессирования ХБП и как мишени в терапии ХБП у детей [128].

Повышенное АД среди детей с ХБП достаточно распространено: SKiD исследование указывает, что 54% детей имели повышение базового уровня

АД [58]. В когорте факторами риска повышения систолического или диастолического АД оказались гломерулярные заболевания почек в этиологии ХБП, малая продолжительность ХБП, повышенный уровень калия в сыворотке крови, нефротический характер протеинурии, ожирение, дети младшего возраста, а также негроидная раса. В многомерном анализе (с поправкой на возраст, расу, СКФ, этиологию ХБП, длительность ХБП, соотношение белок/креатинин, использование антигипертензивных препаратов, ожирение и сывороточный калий) независимыми факторами риска повышения АД оказались негроидная раса, повышенный уровень калия и большой стаж ХБП [58].

В суб-когорте, включающей 202 ребенка (СКiD исследование), получающих антигипертензивную терапию, у 36% детей систолическое или диастолическое АД оказалось неконтролируемым. В исследовании была выявлена прямая связь между неконтролируемым уровнем АД, сокращением продолжительности ХБП преимущественно у лиц мужского пола. Кроме того, использование ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина было независимо связано с хорошим контролем АД по сравнению с другими антигипертензивными средствами [58].

Sahar A. Fathallah-Shaykh et al. показали, что увеличение артериального давления на 1 SDS ускоряет темпы снижения СКФ на $0,4\text{мл/мин}/1,73\text{м}^2$ в год [117].

Российскими исследователями также была показана значимость артериальной гипертензии и степени ее выраженности на скорость прогрессирования ХБП. Так было показано, что АГ 2-й степени, наблюдаемая от дебюта болезни, оказывает более значимое влияние на увеличение скорости прогрессирования нефропатий, чем АГ 1-й степени. Средний срок достижения 3-й стадии ХБП больных с АГ 2 степени составлял $6,9\pm 0,7$ года, что достоверно меньше, чем у пациентов без артериальной гипертензии с дебюта болезни или при наличии АГ 1-й степени — $8,7\pm 0,7$ гр. и $8,6\pm 0,7$ гр. соответственно ($p<0,05$). [21]

Анемия и прогрессирование ХБП

Анемия - это универсальное осложнение ХБП, которое обусловлено снижением синтеза эритропоэтина. Распространенность анемии зависит от стадии ХБП – увеличение распространенности анемии отмечается в более высоких стадиях ХБП соответственно [74]. Wong H. и соавторы сообщили, что у 36,6% детей с ХБП отмечалась анемия, а показатель ее распространенности составлял около 30% на ранних стадиях ХБП (1-2 стадии), 66% при умеренной ХБП (3 стадия) и 93% при тяжелой ХБП и терминальной стадии почечной недостаточности (тХПН) (4 и 5 стадии) [116]. Распространенность анемии по данным NAPRTCS находилась на уровне 19% во 2-ой стадии ХБП, 31% при 3-й стадии ХБП, 55% при 4-ой стадии ХБП и 68% в 5-ой стадии ХБП [47]. Данные SKiD указывают на то, что при уровне СКФ ниже порогового значения – $43 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ имеется статистически значимое снижение содержания гемоглобина - 3 г/л на каждые $5^\circ \text{мл/мин/1.73м}^2$ снижения СКФ, тогда как при значениях СКФ выше порогового уровня снижение гемоглобина составляет 1 г/л на каждые $5^\circ \text{мл/мин/1.73м}^2$ снижения СКФ [93].

Многочисленные исследования показали, что анемия связана с повышенным риском заболеваемости и смертности как у детей с тХПН, так и в более ранних (додиализных) стадиях ХБП [47, 51, 138]. Некоторые исследования обнаружили связь между анемией и прогрессированием ХБП у детей [51, 93, 138].

Коррекция анемии эритропоэтином благотворно влияет на качество жизни детей с ХБП: улучшается аппетит, повышается толерантность к физическим нагрузкам и улучшаются результаты при тестировании по шкале интеллекта Векслера [53, 60, 107, 118], что подчеркивает важность адекватного лечения анемии и потребность в хорошо спланированных клинических исследованиях в педиатрии.

Роль высоких цифр СКФ и функционального почечного резерва в прогрессировании ХБП

Функциональный почечный резерв (ФПР) отражает потенциал почки повышать СКФ от базальных значений до максимальных. Максимальная СКФ представляет собой предельно возможный уровень фильтрации и достигается за счет включения в работу всех нефронов.

Метод определения ФПР на практике разработал J.P. Bosch. Функциональный почечный резерв рассчитывается как разница между базальной (исходной) и стимулированной СКФ, выраженной в процентах от исходного уровня [122]. Стимулированная СКФ определяется после вазодилатирующей нагрузки. В качестве нагрузки чаще используется мясной белок [9, 10, 123] или соевый изолят [10], несколько реже - внутривенное введение допамина в низких дозах (1-3 мкг/кг/мин) [39]. При этом определение ФПР у здоровых лиц при помощи нагрузки мясным белком и инфузией допамина показало одинаковую стимулирующую силу обоих видов нагрузки [8].

Функциональный почечный резерв расценивается как сохраненный при значениях >10%, сниженный — менее 10% [7, 122, 123].

Снижение ФПР свидетельствует о внутриклубочковой гипертензии и может выявляться еще при сохраненной функции почек. Снижение ФПР указывает на то, что сохранившиеся клубочки исходно находятся в состоянии гиперфильтрации и дальнейшее нарастание СКФ невозможно. Таким образом, снижение ФПР расценивается как эквивалент уже имеющейся гиперфильтрации [9]. Состояние гиперфильтрации не обязательно характеризуется высокими абсолютными значениями СКФ, так как в некоторых случаях (например, у больных на начальных стадиях развития артериальной гипертензии, сахарного диабета, нефротического синдрома, у доноров почечного трансплантата) базальные значения СКФ могут значительно превышать нормальные и достигать 200 мл/мин, сохраняя

способность к еще большему увеличению в ответ на стимуляцию, что свидетельствует об отсутствии гиперфльтрации.

При некоторых хронических заболеваниях почек снижение ФПР может выявляться также при нормальных или сниженных значениях СКФ, что указывает на наличие гиперфльтрации [9].

Таким образом, гиперфльтрация может рассматриваться как показатель прогрессирующего снижения резервов фильтрационной способности почек. Этот механизм считается универсальным для всех нефропатий [123].

В последние десятилетия был проведен ряд исследований, направленных на изучение гемодинамических механизмов в развитии и прогрессировании поражения почек при различных заболеваниях, - при хронических гломерулонефритах, артериальной гипертензии, сахарном диабете, единственной почки, хронической почечной недостаточности, а также при различных стадиях ХБП [8, 23, 24, 29, 85]. Большинство работ касается взрослого населения, однако, учитывая универсальность гемодинамических механизмов прогрессирования нефропатий, результаты исследований у взрослых можно учитывать в работе с детьми. В различных исследованиях было показано, что количество больных со сниженным ФПР увеличивается по мере увеличения стажа заболевания, при нарастании тяжести нефротического и гипертонического синдромов. При хроническом вторичном пиелонефрите состояние ФПР зависит от степени сохранности функционирующей паренхимы почек, активности пиелонефрита, давности заболевания и частоты рецидивов, наличия артериальной гипертензии [24]. При исследовании ФПР у детей с единственной почкой было установлено, что по мере увеличения продолжительности существования единственной почки снижалась скорость клубочковой фильтрации, сопряжённая с отсутствием функционального почечного резерва и нарушением процесса концентрирования [23], а также, что среди пациентов с приобретенной единственной почкой ФПР был снижен значительно чаще, чем у детей с

врожденной единственной почкой (75% и 25% соответственно) [23, 29]. У пациентов с повышенным уровнем креатинина в крови ФПР в подавляющем большинстве случаев отсутствует [39]. Исследование ФПР при различных стадиях ХБП показало, что почечный резерв падает с прогрессированием ХБП: средний уровень ФПР при ХБП 1 стадии находился на уровне 19,08%, при ХБП 2 стадии – 15,4%, ХБП 3 стадии – 8,9%, ХБП 4 стадии – только 6,7%, в то время как ФПР в контрольной группе (условно здоровые лица) составлял в среднем 23,4%. [85].

Следовательно, определение функционального почечного резерва имеет большие перспективы как в изучении механизмов заболеваний почек, так и в установлении тяжести процесса и прогнозировании заболевания у конкретного больного.

Ультразвуковые маркеры ХБП и ее прогрессирования

Значение ультразвуковой диагностики в нефрологии трудно переоценить, с внедрением данного метода в медицину стало возможным оценить расположение почек, их подвижность, размеры, форму, дифференцировку паренхимы на корковое и мозговое вещество, размеры и строение чашечно-лоханочной системы. Ультразвуковое исследование (УЗИ) незаменимо в скрининговом обследовании детей: метод абсолютно безопасный, не имеющий противопоказаний, может применяться у детей любого возраста, включая новорожденных и недоношенных. Пренатальный скрининг УЗИ дает возможность еще до рождения ребенка выявить пороки развития мочевой системы и, при необходимости, с момента рождения оказать квалифицированную помощь. Однако при многих паренхиматозных заболеваниях почек может сохраняться нормальная ультразвуковая картина при исследовании в серошкальном изображении (в В-режиме). В этом случае на помощь приходит ультразвуковая доплерография, позволяющая оценить состояние почечной гемодинамики.

Почечный кровоток является одним из важнейших участков системы кровообращения, поскольку функционирование почек непосредственно зависит от уровня циркуляции.

В основе нарушения почечной гемодинамики лежат морфологические изменения почечной ткани (что на эхограмме проявляется в виде утолщения и повышения эхогенности паренхимы), которые обуславливают механическое сдавление мелких сосудов, сужение их просвета, редукцию сосудистого русла и, как следствие, повышение сосудистого сопротивления. Следует отметить, что длительное сохранение высокой активности патологического процесса пролонгирует нарушение почечного кровотока.

В настоящее время доплерографическое исследование почечного кровотока используется при различных нефроурологических заболеваниях [2, 22, 34, 37].

Большое внимание исследователей уделяется проблеме диффузных заболеваний почечной паренхимы (острый и хронический гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, неиммунные гломерулопатии), при которых в кровеносных сосудах почек происходят наиболее значительные изменения: пролиферативный эндартериит, артериолосклероз, прогрессирующий фиброз интимы мелких и средних артерий, гипертрофия мышечных клеток. Все эти изменения приводят к редукции сосудистого русла, что на доплерограммах проявляется в виде повышения индексов резистентности [2, 31, 35, 26].

В работе Л.О. Глазун (2002) была проанализирована динамика изменений параметров почечного кровотока у больных хроническим гломерулонефритом в различные стадии ХПН. Выявлены четкие отрицательные корреляционные связи между уровнем плазменного креатинина и скоростными показателями на всех уровнях почечного артериального дерева. Вместе с тем отмечена и прямая зависимость скоростей кровотока на всех уровнях от скорости клубочковой фильтрации [22]. Аналогичные исследования корреляции между показателями кровотока

и уровнем плазменного креатинина проводились японскими учеными у больных с различными заболеваниями почек [131].

Исследовался почечный кровоток у детей с нефрогенной артериальной гипертензией. Было выявлено наличие нарушений почечного кровотока, в том числе в виде понижения тонуса почечных сосудов, выраженность нарушений ренальной гемодинамики не зависела от степени повышения АД [25].

Исследования почечного кровотока при поликистозе почек и наследственном нефрите единичны и в основном касаются взрослых пациентов, находящихся в стадии ХПН. Отмечено, что если при ЦДК у детей с поликистозной болезнью почек сосуды хорошо определяются и доходят до капсулы, то можно говорить о «благоприятном» типе поликистоза [35]. Изменения почечной гемодинамики связаны с развитием у данного контингента больных артериальной гипертензии, склероза сосудов и клубочков, интерстициального фиброза, а также снижением массы функционирующих нефронов. По данным Полещук Л.А. (2007г.), нарушения почечного кровотока имеют 97% детей с поликистозной болезнью почек и 96% детей с наследственным нефритом, они выражаются повышением периферического сопротивления на уровне крупных и снижением на уровне мелких артерий. Также была установлена прямая зависимость между степенью выраженности протеинурии, гематурии и артериального давления и нарушением почечного кровотока, которое проявляется достоверным снижением индекса резистентности на уровне мелких артерий, более высокими значениями показателей периферического сопротивления на всех уровнях почечной артерии. [34]

Ультразвуковой метод является высокоинформативным в оценке состояния единственной почки. Наиболее информативными параметрами ренальной гемодинамики у детей с единственной почкой являются скоростные характеристики, повышение которых в 1,5-2 раза свидетельствует об адекватном формировании компенсаторных изменений

почки. Патологические состояния единственной почки сопровождаются, помимо ее структурных изменений, перестройкой органной гемодинамики, в первую очередь — снижением скорости ренального кровотока, усугубляющимся по мере утяжеления заболевания. [29]

Таким образом, имеющиеся в литературе данные о характере почечной гемодинамики демонстрируют ее различия при многих нефропатиях, особенно при заболеваниях, приводящих к развитию ХПН.

Роль характера флоры, выделяемой при бактериологическом исследовании мочи, в прогрессировании ХБП

В этиологии инфекции мочевой системы (внебольничной) первое место по праву занимает семейство *Enterobacteriaceae* – 94,0%, причем *E. coli* является основным его представителем – 68,2% [32]. Семейство *Enterobacteriaceae* во главе с *E. coli* считается типичной флорой при инфекции мочевой системы (ИМС) [17]. Характер микрофлоры при ИМС зависит от многих факторов, но основными являются: пол, возраст ребенка, условия инфицирования (внебольничное или больничное), период заболевания (дебют или рецидив), наличие анатомической обструкции или функциональной незрелости. В подавляющем большинстве случаев острую неосложненную инфекцию мочевых путей вызывает *E. coli*. При хронизации процесса, наличия пороков мочевой системы, предрасполагающих к возникновению инфекции значение *E. coli* несколько уменьшается, возрастает роль атипичной флоры (*Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Klebsiella*), а также микробным ассоциациям [17].

В общей структуре уропатогенной микрофлоры значение атипичной флоры невелико. По данным исследования ДАРМИС (2010-2011гг.), в структуре возбудителей внебольничных ИМС, выделенных у детей и подростков до 18 лет, доля *Klebsiella* составила 10,7%, *Proteus mirabilis* – 6,9%, а *Pseudomonas aeruginosa* только 1,3% [32]. Однако среди пациентов, перенесших хирургическое вмешательство, имеющих мочевой катетер или

нефростому (риск госпитальной инфекции), распространенность данной флоры растет. По различным данным от 11% до 29% госпитальной инфекции мочевого тракта вызывает *Pseudomonas aeruginosa* [13, 143].

Известно, что ИМС, вызванная госпитальной микрофлорой, протекает тяжелее, с более выраженной симптоматикой и более часто осложняется сморщиванием почки [17], но убедительных данных о том, что атипичная флора является маркером ХБП у детей, в доступной нам литературе нет.

Физическое развитие как маркер ХБП

Известно, что одним из важнейших показателей здоровья ребенка является его физическое развитие. Хроническая болезнь почек (3-5 стадии особенно) в детском возрасте оказывает негативный эффект на линейный рост костей и нередко приводит к выраженной задержке конечного роста у больных. Поэтому отставание в росте является частым осложнением ХБП 3-5 стадий у детей. Так, по данным североамериканской группы по изучению почечной патологии у детей (North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies, 2008) задержка роста (ниже 3-го центиля) выявляется почти у 40% детей с ХБП 3-5 стадий [108]. Согласно данным J.L. Andre et al. (2003) дефицит конечного роста (SDS <-2) (SDS - коэффициент стандартного отклонения) отмечен у 45% больных из 60-ти (от 21 до 36 лет), у которых ХПН развилась до 16-летнего возраста [46]. По данным P.R. Betts и соавт. у детей, которые развили ХБП в возрасте до 2 лет, отмечалось значительное снижение скорости роста в этом возрасте, далее эти дети имели нормальную скорость роста, но уже не могли догнать своих здоровых сверстников, то есть сохраняли отставание; пубертатного скачка роста у таких детей также не отмечалось [54, 83]. При ХБП 5 стадии (у детей, находящихся на ЗПТ - диализ, трансплантация) нарушение роста напрямую коррелирует с заболеваемостью и смертностью [86, 87]. Согласно исследованиям C.S. Wong и соавт. (2000) отставание в росте на 1 SDS у детей, получающих ЗПТ, соответствовало увеличению смертности на 14% [140]. Выраженность

задержки роста имеет тенденцию к пропорциональной зависимости от снижения скорости клубочковой фильтрации. Причем, ранний возраст развития хронической почечной недостаточности ассоциирован с более выраженным дефицитом роста [19, 140]. Результаты подобных исследований в России указывают, что 41-46% детей с ХБП 3-5 стадий имели дефицит роста, более выраженный при ХБП 5 стадии, у детей с обструктивной нефропатией и гемолитико-уремическим синдромом [19, 28].

В последних исследованиях физического развития у детей с ХБП N.M.°Rodig и соавт. (2014г.) показали, что дефицит роста имелся у детей с ХБП при негломерулярных нефропатиях (SDS – 0,83), а масса у 46% детей с гломерулярными нефропатиями оказалась избыточной (>85 центиля). Однако авторы указывают, что в целом рост и масса детей с ХБП остается субоптимальными [91]. М.С. Молчанова (2012г.) так же отмечает, что у детей с ХБП 2-4 стадии физическое развитие не выходит за границы нормативов для данного возраста и пола [28]. Вторят российским исследователям и японские коллеги - Yuko Hamasaki et al. сообщают, что дефицит роста у детей наблюдается на 3-5 стадии ХБП, но больше на 5-ой, а факторами риска более раннего нарушения роста у детей с ХБП является малый вес и асфиксия при рождении [90]. Другие авторы выделяют такие факторы риска задержки роста, как преждевременные роды, малая масса, длина тела и окружность головы при рождении, низкие баллы по Апгар [56].

В целом, исследования последних лет касаются маркеров прогрессирования ХБП и у детей в том числе. В подавляющем большинстве подобных работ протеинурия и артериальная гипертензия выступают независимыми маркерами прогрессирования ХБП у детей. Были предприняты попытки разработать прогностическую модель прогрессирования ХБП у детей. Debora C. Serqueira et al. создали прогностическую модель, которая может быть использована для выделения группы риска по более высоким темпам прогрессирования ХБП. Наиболее точными и надежными критериями в их исследовании оказались уровень

протеинурии, СКФ и характер первичного поражения почек (этиология ХБП). [45]

Некоторые российские исследования также касаются данной проблемы: О.В. Борисова с соавт. предлагает использовать алгоритм альбумин – α 1-микроглобулин для пациентов с нефропатиями, а также определение эритроцитов и гемоглобина в гемограмме у детей с обструктивными уропатиями для определения группы риска и своевременного назначения иАПФ с целью нефропротекции. [36]

Таким образом, понятие хронической болезни почек, разработанное недавно для взрослого населения и успешно применимое в детской популяции, является актуальной, насущной и дискуссионной проблемой в нефрологии. В настоящее время ведутся многоцентровые исследования и создаются реестры детей с ХБП в Северной Америке и странах Европы, России, но подавляющее их большинство касается детей с ХБП 3-5 стадий, или детей, получающих ЗПТ.

У взрослых разработана классификация маркеров диагностики ХБП, так же как и маркеров прогрессирования заболевания. Однако многие маркеры прогрессирования ХБП, выделенные во взрослой популяции, не применимы для детей, в том числе потому, что структура ХБП у детей и взрослых значительно различается. Поэтому одним из актуальных направлений современной детской нефрологии является выявление и изучение маркеров ХБП у детей. Поиск новых маркеров прогрессирования ХБП (генетических, высокотехнологичных) является современным и перспективным направлением в нефрологии, в том числе и детской. Такие маркеры сложно и экономически невыгодно исследовать в рутинной работе врача, поэтому необходима разработка простых, доступных клинических маркеров с учетом этиологии ХБП, особенно это касается тех заболеваний, которые чаще других приводят к ХПН (ХБП 3-5 стадий). Кроме того, выявление маркеров прогрессирования ХБП именно на 1-2 ее стадиях даст возможность своевременно предупредить или отсрочить время развития ХПН, сведя к минимуму ее распространенность у детей.

Вышеперечисленное легло в основу проведенного нами исследования с целью верификации маркеров развития и прогрессирования хронической болезни почек у детей.

Глава 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе были проанализированы результаты проспективного наблюдения за 163 детьми и подростками с патологией мочевой системы, находившимися на лечении в Воронежской областной детской клинической больнице №1 (ВОДКБ №1, главный врач М.Л. Жидков). Период проспективного наблюдения составил 5 лет (с 2009 по 2013 гг.). Поскольку ВОДКБ №1 единственная больница в Воронежском регионе, где наблюдаются дети и подростки с заболеваниями почек, можно считать, что практически все дети и подростки с хронической болезнью почек в Воронежском регионе находятся под наблюдением в этом лечебном учреждении.

2.1. Общая характеристика больных

Обследовано 163 больных с ХБП 1-5 стадий. Из них 88 мальчиков и 75 девочек. Средний возраст больных составил $9,8 \pm 4,8$ (0,1 – 17) лет. Средний возраст детей на момент диагностики заболевания почек составил $3,7 \pm 4,5$ лет (от периода новорожденности до 16 лет).

Структура обследованных больных представлена на рисунке 2.

Проведен анализ результатов наблюдения за детьми с врожденными аномалиями мочевой системы и наследственными заболеваниями почек, имеющими ХБП 1-2 стадий (142 ребенка). Среди них наблюдались 40 детей с обструкцией мочевых путей, 44 ребенка с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР), 20 детей с гипоплазией одной почки, 27 пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью и 11 больных с кистозной дисплазией одной почки.

Под наблюдением находился 21 ребенок с ХБП 3-5 стадий (ХПН) с врожденными и приобретенными заболеваниями почек: обструктивной нефропатией ($n=6$; 28,6%), поликистозом почек ($n=4$; 19,0%), гемолитико-уремическим синдромом ($n=3$; 14,3%), двусторонней гипоплазией почек ($n=2$; 9,5%), рефлюксной нефропатией ($n=2$; 9,5%), тубулоинтерстициальным

нефритом (n=1, 4,8%), фокально-сегментарным гломерулосклерозом (n=1, 4,8%), рабдомиосаркомой мочевого пузыря (n=1, 4,8%) и синдромом Альпорта (n=1, 4,8%).

Параметрами включения в группу больных с 1-2 стадиями ХБП были: подтвержденная патология почек (наличие кист и гипоплазии почек подтверждалось с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии почек, обструкции мочевых путей – на основании данных внутривенной урографии, пузырно-мочеточникового рефлюкса – на основании данных ретроградной цистографии), ХБП 1-2 стадии согласно классификации KDIGO (2012г.) [96], возраст ребенка 3-17 лет включительно. Необходимо отметить, что в группу детей с обструкцией мочевых путей и пузырно-мочеточниковым рефлюксом преимущественно включены пациенты, имеющие высокие степени гидронефроза (2-ю, 3-ю или терминальную) или пузырно-мочеточникового рефлюкса (3-5 степени).

В группу пациентов с ХБП 3-5 стадий включены все дети и подростки, наблюдающиеся по поводу хронической почечной недостаточности в Воронежской области.

Все больные регулярно обследовались в ВОДКБ №1, минимум ежегодно с 2009 по 2013 годы.

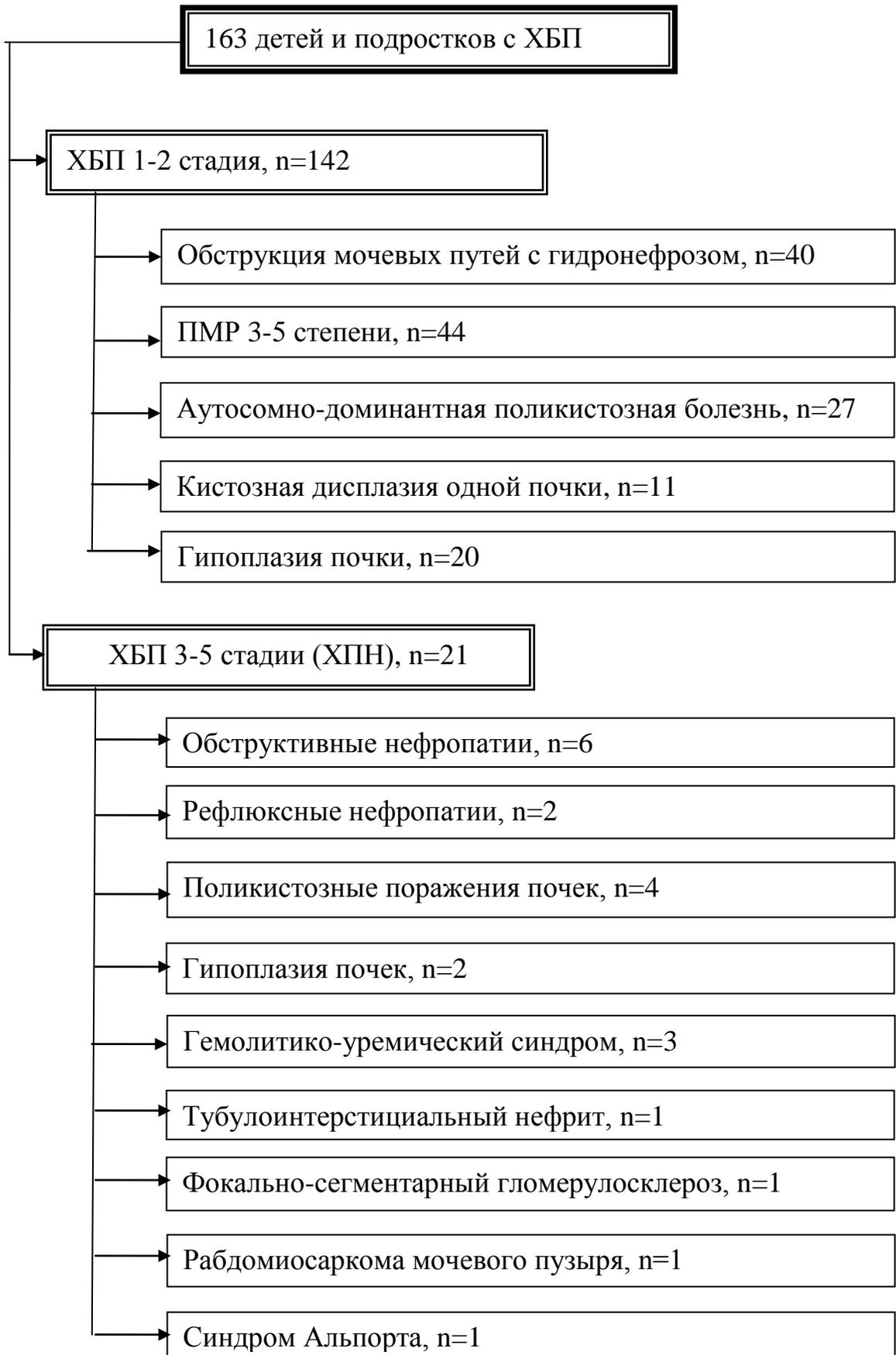


Рис. 2. Структура обследованных больных

2.2. Методы исследования

Обследование детей включало комплекс анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных методов. Сбор анамнеза проводился по «легенде» со слов ближайших родственников, данным медицинской документации (амбулаторным картам, выпискам из историй болезни). Сбор генеалогического анамнеза включал в себя сведения о частоте патологии почек в семьях детей, уточнялся характер поражения почек среди родственников и матерей. Изучались особенности течения беременности и родов, возраст и состояние здоровья матери. Так же изучено течение неонатального периода пациентов, сопутствующая патология.

Проанализированы основные антропометрические показатели детей при рождении и на момент исследования: масса и длина тела. При клиническом осмотре оценивали состояние ребенка при поступлении, наличие симптомов интоксикации. При объективном обследовании детей особенно учитывались: уровень артериального давления, наличие видимых отеков, боли в животе, спине, наличие дизурии (на основании жалоб на учащенные, редкие или болезненные мочеиспускания), наличие дневного и ночного недержания мочи. Анализировали особенности дебюта и течения заболевания, характер мочевого синдрома, в том числе в зависимости от возраста установления диагноза. Всем больным выполнялось клиническое лабораторное обследование с использованием унифицированных методик, включающих:

- клинический анализ крови: гемоглобин, количество эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, скорость оседания эритроцитов;
- биохимический анализ крови: общий белок, мочевины, креатинин, электролиты;
- анализ мочи по Нечипоренко;
- анализ мочи по Зимницкому с последующим исследованием пробы на сухоедение при необходимости;
- проба КОК (клиренс эндогенного креатинина);

- расчетный метод определения СКФ по формуле Шварца [106]:

$$eGFR = k \frac{\text{рост (см)}}{Scr}, \text{ где}$$

k – коэффициент зависящий от возраста и пола:

0,33 – для недоношенных новорожденных,

0,45 – для новорожденных,

0,55 для детей до 12 лет и девочек-подростков,

0,7 – для мальчиков-подростков старше 12 лет.

$eGFR$ – рассчитанная СКФ;

Scr – сывороточный креатинин.

- исследование функционального почечного резерва методом белковой нагрузки. Для получения предельно высокой скорости клубочковой фильтрации использовали нагрузку белком из расчёта 1,5°г/кг массы тела ребёнка, что соответствует 5,0 г отварной нежирной говядины на 1 кг массы тела. Определялась скорость клубочковой фильтрации до и после белковой нагрузки (через 2 часа). Функциональный почечный резерв определялся как степень увеличения базальной клубочковой фильтрации после стимуляции белком по формуле:

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

где ФПР – функциональный почечный резерв,

сСКФ - стимулированная клубочковая фильтрация,

бСКФ - базальная клубочковая фильтрация.

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

- микробиологический анализ мочи (трехкратные посевы) с учетом чувствительности высеваемой микрофлоры к антибактериальным препаратам. Выделенная флора классифицировалась как типичная при выявлении *E. coli* $\geq 10^5$ КОЭ/мл, атипичная - при обнаружении

Pseudomonas aeruginosa, *Proteus*, *Klebsiella* в диагностически значимой концентрации - $\geq 50 \times 10^3$ КОЭ/мл.

Так же больным проводилось инструментальное обследование:

- УЗИ почек и мочевого пузыря;
- рентгеноурологическое исследование – экскреторная урография и микционная цистоуретерография (по показаниям);
- КТ или МРТ почек и брюшной полости (для подтверждения такой врожденной патологии, как кисты почек, гипоплазия почек);
- динамическая и/или статическая нефросцинтиграфия (по показаниям с целью уточнения функционального состояния почек).

При необходимости больные консультировались урологом, неврологом, эндокринологом, кардиологом. Все девочки были осмотрены детским гинекологом.

Все исследования проводились при каждом поступлении ребенка в стационар (минимум 1 раз в год).

Статистические методы.

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

При проведении анализа использовались следующие статистические методы: проверка равенства генеральных дисперсий с помощью критерия Фишера; параметрический дисперсионный анализ (ANOVA/MANOVA); метод множественных сравнений.

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

Для анализа повторных наблюдений был использован критерий Вилкоксона.

Критическое значение уровня значимости принималось равным 5%.

Корреляционный анализ проводился с использованием различных коэффициентов корреляции в зависимости от исследуемых переменных. Коэффициент корреляции Пирсона (r) применялся в случае, когда обе переменные относились к интервальной или номинальной шкале. Если одна из двух переменных имела порядковую шкалу или не являлась нормально распределенной, использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R). Для выявления корреляционных связей между переменными, одна из которых измерена в дихотомической шкале, а вторая в шкале интервалов или отношений, применялся точечный бисериальный коэффициент корреляции Пирсона (r_{pb}).

Точечный бисериальный коэффициент корреляции рассчитывался по формуле (переменная X измерена в номинальной шкале, а переменная Y – в дихотомической):

$$r_{pb} = \frac{x_1 - x_0}{s_x} \times \sqrt{\frac{n_1 n_0}{n(n-1)}}, \text{ где}$$

x_1 - среднее значение по X объектов со значением «единица» по Y ;

x_0 - среднее значение по X объектов со значением «ноль» по Y ;

s_x - среднее квадратическое отклонение всех значений по X ;

n_1 - число объектов «единица» по Y ;

n_0 - число объектов «ноль» по Y ;

$n = n_1 + n_0$ – объем выборки.

Проверка гипотезы о значимости точечного бисериального коэффициента корреляции заключается в проверке нулевой гипотезы h_0 о

равенстве генерального коэффициента корреляции нулю, которая осуществлялась с помощью критерия Стьюдента. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5%.

Для оценки значимости полученных результатов был проведен парно-сопряженный отбор пациентов (метод пара-копий) с последующим логическим, графическим анализом копий пар.

Глава 3

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК 1-2 СТАДИИ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ АНОМАЛИЯМИ И НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ

Мы обследовали 142 ребенка с ХБП 1-ой и 2-ой стадиями с врожденными аномалиями мочевой системы и аутосомно-доминантной поликистозной болезнью. Среди них мальчиков было 75 (52,8%), девочек 67 (47,2%), детей до 10 лет - 67 (47,2%), а подростков старше 10 лет – 75 (52,8%). Средний возраст составил $9,7 \pm 4,8$ лет (от 3-х до 17 лет). Средний возраст детей при выявлении патологии оказался равным $3,8 \pm 4,7$ лет (от рождения до 15 лет).

Этиология ХБП у данной группы детей была следующей: аутосомно-доминантная поликистозная болезнь (n=27; 19,0%), гипоплазия почки (n=20; 14,1%), кистозная дисплазия почки (n=11; 7,7%), обструкция мочевых путей и пузырно-мочеточниковый рефлюкс (n=40; 28,2% и n=44; 31,0% соответственно),

С 1-ой стадией ХБП наблюдалось 127 (89,4%) детей, со 2-ой – 15 (10,6%).

Выявлено, что более половины детей были рождены от второй и последующих беременностей (n=83; 58,5%), беременность чаще протекала с патологией (угрозой выкидыша и гестозом на всем протяжении беременности) – у 98 матерей (69,0%). Роды чаще были первыми (n=86; 60,6%), самостоятельными (n=115; 81,0%). Родоразрешение путем кесарева сечения было проведено у 27 матерей (19,0%). Большинство детей рождены с массой тела от 2500гр. до 3999гр. (n=105; 73,9%), с массой тела более 4000гр. родилось 29 детей (20,5%), а маловесными (менее 2500гр.) – только 8 (5,6%).

Физическое развитие у детей с 1-2 стадиями ХБП соответствовало возрасту. Среднюю длину тела (25-75 центили) имели 77 детей (54,2%), выше среднего (более 75 центиля) – 50 (35,2%), ниже среднего (менее 25 центиля) – 12 детей (7,4%). Масса не выходила за рамки нормы (25-75 центили) у 95

пациентов (67,0%), отмечался ее избыток (более 75 центиля) у 26 больных (18,3%) и была снижена (менее 25 центиля) у 11 (7,7%) детей.

Клинико-лабораторные данные детей с ХБП 1 и 2 стадий представлены в таблице 2.

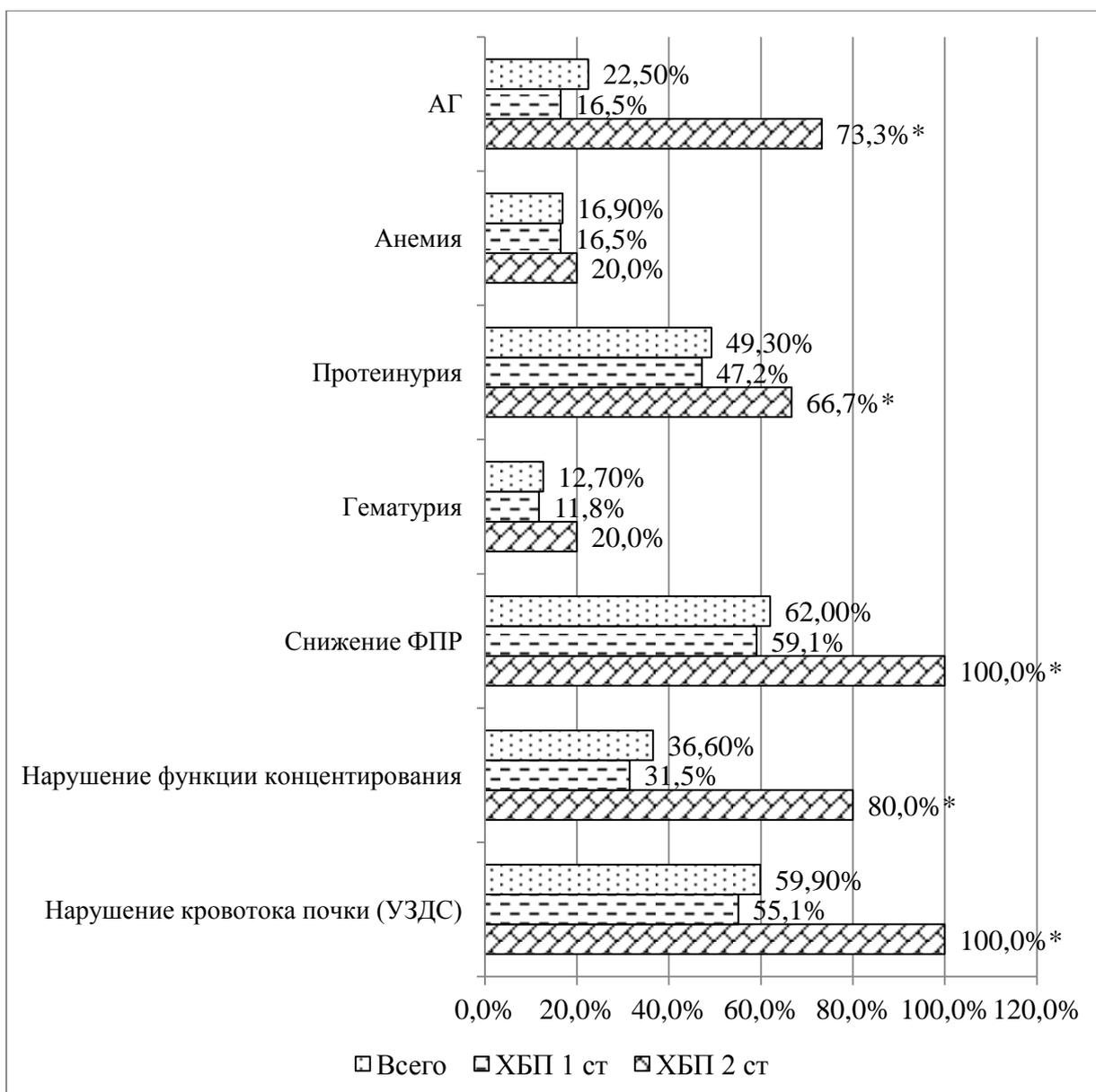
Таблица 2

Клинико-лабораторные показатели у детей с ХБП 1-2 стадий

Показатели	ХБП 1-2 ст. n=142
СКФ по ф. Шварца мл/мин/1,73м ²	119,8±33,4
Гемоглобин, г/л	130,6±13,3
Эритроциты крови, ×10 ¹² /л	4,4±0,5
Лейкоциты крови, ×10 ⁹ /л	6,8±1,9
СОЭ, мм/ч	7,5±5,4
Общ белок крови, г/л	73,0±5,5
Креатинин крови, мМ/л	0,7±0,2
Мочевина крови, мМ/л	4,7±1,5
Калий, мМ/л	4,5±0,4
Натрий, мМ/л	141,0±2,4
Хлор, мМ/л	104,8±2,6
Кальций, мМ/л	2,4±0,4
Протеинурия, г/л	0,18±0,47
Эритроцитурия, ×10 ⁶ /л	3,3±12,9
Лейкоцитурия, ×10 ⁶ /л	36,6±115,4
САД, мм.рт.ст.	112,1±19,1
ДАД, мм.рт.ст.	68,4±13,3

Частота клинико-лабораторных и инструментальных признаков нефропатии при ХБП 1 и 2 стадии различалась (рис. 3).

Артериальная гипертензия регистрировалась у 32 пациентов (22,5%), причем относительно чаще (при сравнении долей) она была выявлена у детей, имеющих 2-ю стадию ХБП, чем у пациентов с 1 стадией ХБП (73,3% и 16,5%, соответственно, $p < 0,05$).



* - статистически значимые различия по сравнению с ХБП 1 стадии

Рис. 3. Частота выявления клинико-лабораторных признаков нефропатии у пациентов с 1-ой и 2-ой стадиями ХБП

Анемия легкой степени определялась у 24 больных (16,9%) без статистически значимых различий между пациентами с 1-ой и 2-ой стадиями ХБП (16,5% и 20,0%, соответственно, $p > 0,05$).

Протеинурия была выявлена почти у половины всех детей ($n=70$; 49,3%). Она определялась чаще при 2-ой стадии ХБП, чем при 1-ой (66,7% и 47,2% соответственно, $p < 0,05$). Гематурия установлена у 18-ти больных (12,7%) без достоверных различий между группами: при 1 стадии ХБП 11,8% больных имели гематурию, при 2 стадии - 20,0%, $p > 0,05$.

Снижение ФПР выявлялось у 88 пациентов, что составило 62,0%. Таких детей в группе с 1 стадией ХБП было 59,1%, а со 2 стадией ХБП - 100,0%, при сравнении долей разница оказалась достоверной - $p < 0,05$. Среди 127 пациентов с 1-ой стадией ХБП, у 42 ребенка (29,6%) отмечалось повышение уровня СКФ > 140 мл/мин/1,73м², что может рассматриваться как гиперфльтрация.

Функция концентрирования была снижена у 52 больных (36,6%), также достоверно чаще среди больных со 2-ой стадией ХБП (80,0%), чем среди больных с 1-ой стадией болезни (31,5%), $p < 0,05$.

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

Проведенный корреляционный анализ показал, что с уровнем креатинина был связан ФПР ($R = -0,69$; $p = 0,008$), уровень артериального давления ($R = 0,48$; $p = 0,00003$), протеинурия ($R = 0,30$; $p = 0,0004$). Протеинурия, кроме вышеперечисленных связей, была связана с уровнем артериального давления ($R = 0,38$; $p = 0,001$). Выявлена корреляция ФПР с толщиной паренхимы почек ($R = -0,38$; $p = 0,002$) и состоянием кортикального кровотока по данным УЗДС ($R = -0,34$; $p = 0,007$), уровнем артериального давления ($R = -0,31$; $p = 0,01$).

Таким образом, на основании проведенного анализа можно заключить, что роль протеинурии, артериальной гипертензии, снижения ФПР и нарушения кровотока почек (по данным УЗДС) имеет значение при ХБП 1-2° стадий у детей с врожденными аномалиями мочевой системы.

3.1. Маркеры хронической болезни почек у детей с кистозными поражениями и гипоплазией почек

Нами было обследовано 58 детей с кистами почек и гипоплазией почек 32 мальчика (55,2%) и 26 девочки (44,8%), средний возраст детей составил

8,8±5,6 лет (от 1 мес. до 17 лет). В возрастной структуре было несколько больше детей – 30 (51,7%), подростков оказалось 28 (48,3%).

Среди всех больных выделили 3 группы: пациенты с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек (АДПБ) – 27 пациентов, кистозной дисплазией почки – 11 детей и гипоплазией почки (20 больных). Во всех группах, кроме АДПБ, поражение почки было односторонним.

Был проведен анализ данных анамнеза, клинико-лабораторных показателей и данных УЗДС у исследуемых детей. Результаты приведены в таблице 3.

Таблица 3

Анамнестические и клинико-лабораторные данные больных с ХБП 1 стадии (кистами и гипоплазией почек)

Показатели	Всего	АДПБ	Кистозная дисплазия	Гипоплазия почки
	n=58 (%)	n=27 (%)	n=11 (%)	n=20 (%)
Первая беременность	29 (50,0%)	14 (51,9%)	5 (45,5%)	11 (55,0%)
Патологическое течение беременности	26 (44,8%)	11 (40,7%)	6 (54,5%)	9 (45,0%)
Родившиеся >4000гр.	11 (19,0%)	9 (33,3%)*	1 (9,1%)	1 (5,0%)
Высокие уровни СКФ по Шварцу (>140 мл/мин/1,73м ²)	16 (27,6%)	14 (51,9%)*	0 (0,0%)	2 (10,0%)
Синдром АГ	8 (13,8%)	6 (22,2%)	1 (9,1%)	1 (5,0%)
Протеинурия	18 (31,0%)	13 (48,2%)*	1 (9,1%)	4 (20,0%)
Нарушение кортикального кровотока при ЦДК	24 (41,4%)	14 (51,9%)	4 (36,4%)	6 (30,0%)
Снижение ФПР	n=48 20 (32,8%)	n=25 7 (28,0%)	n=6 4 (66,7%)	n=17 9 (52,9%)

* - достоверные различия (p < 0,05) по сравнению с группами кистозной дисплазии и гипоплазии одной почки.

Было выявлено, что половина детей рождалась от первой беременности (n=29; 50,0%), которая протекала физиологически (n=32; 55,2%), однако в группе детей с кистозной дисплазией почки беременность протекала с тяжелым гестозом и/или угрозой ее прерывания у 6 матерей (54,5%). Процент родоразрешения путем кесарева сечения был относительно невысок

– 19,0% (у 11 матерей), но был выше в группе кистозной дисплазии (n=5; 45,5%). Средняя масса детей при рождении оказалась $3376,0 \pm 617,9$ гр., при этом массой тела от 2501гр до 3999гр. родилось большинство – 43 пациента (74,1%), низкой массой тела (менее 2500гр.) – 4 ребенка (6,9%), а массой более 4000гр. – 11 детей (19,0%), 9 из которых оказались с АДПБ (33,3% в группе).

Таким образом, можно отметить, что в группе детей с кистозной дисплазией почки беременность протекала более тяжело, в большем числе случаев требовалось родоразрешение путем кесарева сечения, чем в других группах. Дети с АДПБ почек рождались более чем в трети случаев крупными.

Кроме того, мы выявили (табл. 4), что дети, рожденные от первой беременности имели достоверно более высокие уровни СКФ и гемоглобина по сравнению с детьми, рожденными от второй и последующих беременностей ($p < 0,05$). А дети, рожденные от физиологически протекавшей беременности (табл. 5) – более высокие уровни СКФ, общего белка крови, гемоглобина и эритроцитов крови, по сравнению с детьми, матери которых имели патологическое течение беременности ($p < 0,05$).

Таблица 4

Клинико-лабораторные показатели детей с ХБП 1 стадии (кистами и гипоплазией почек) с учетом анамнеза

Показатели	Первая беременность n=29	Вторая и последующие беременности n=29	Уровень p
Центиль роста	73,7±22,1	66,2±26,9	p > 0,10
Центиль массы	59,9±31,9	51,5±25,3	p > 0,10
Масса при рождении, гр.	3369,5±584,5	3387,4±641,1	p > 0,10
Возраст ребенка на момент диагностики заболевания, годы	6,8±5,6	5,2±5,3	p > 0,10
САД, мм.рт.ст.	108,0±21,7	103,8±18,0	p > 0,10
ДАД, мм.рт.ст.	65,4±17,7	63,7±13,1	p > 0,10

СКФ по формуле Шварца, мл/мин/1,73 м ²	124,6±33,6	116,1±29,0	p < 0,05
Гемоглобин, г/л	132,3±16,1	125,5±11,9	p < 0,025
Эритроциты крови, ×10 ¹² /л	4,5±0,5	4,2±0,5	p > 0,10
Общий белок, г/л	72,6±6,6	71,1±6,0	p > 0,10
Креатинин крови, мг%	0,69±0,20	0,62±0,15	p > 0,10
Мочевина крови, мм/л	4,7±1,4	4,2±1,2	p > 0,10
Протеинурия, г/л	0,08±0,16	0,18±0,51	p > 0,10

Таблица 5

Клинико-лабораторные показатели детей с ХБП 1 стадии (кистами и гипоплазией почек) с учетом характера беременности

Показатели	Физиологическая беременность n=32	Патологически протекавшая беременность n=26	Уровень p
Центиль роста	70,8±27,0	68,4±22,0	p > 0,10
Центиль массы	59,8±26,6	46,2±28,9	p > 0,10
Масса при рождении, гр.	3503,4±641,3	3219,4±560,9	p > 0,10
Возраст ребенка на момент диагностики заболевания, годы	7,8±5,8	3,4±4,4	p < 0,025
САД, мм.рт.ст.	113,5±19,2	97,7±18,2	p < 0,025
ДАД, мм.рт.ст.	70,0±11,9	59,6±16,8	p < 0,05
СКФ по формуле Шварца, мл/мин/1,73 м ²	128,1±25,5	103,6±34,6	p < 0,05
Гемоглобин, г/л	132,8±11,7	123,8±16,7	p < 0,05
Эритроциты крови, ×10 ¹² /л	4,5±0,4	4,0±0,5	p < 0,05
Общий белок, г/л	74,3±4,8	68,5±7,1	p < 0,05
Креатинин крови, мг%	0,71±0,16	0,61±0,20	p > 0,10
Мочевина крови, мм/л	4,7±1,0	4,2±1,5	p > 0,10
Протеинурия, г/л	0,15±0,42	0,13±0,35	p > 0,10

Физическое развитие детей (рис. 4) более чем у половины детей соответствовало нормативным показателям: у 33 пациентов (56,9%) длина тела соответствовала 25-75 центилям, а у 22-х (37,9%) – была выше 75

центиля и только у троих (5,2%) - менее 25 центиля. Масса тела оказалась нормальной (25-75 центили) у 39 человек (67,2%); ее избыток (более 75 центиля) выявлен у 9 детей (15,5%), а недостаток (менее 25 центиля) – у 10 пациентов (17,2%).

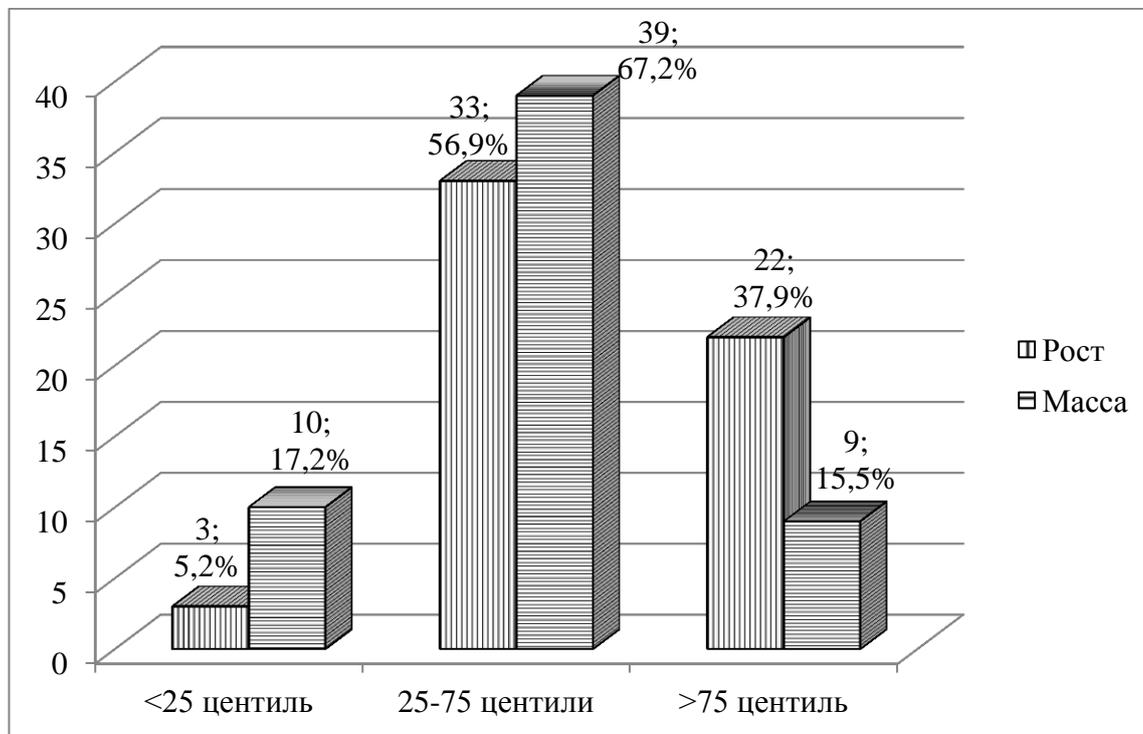


Рис. 4. Физическое развитие у детей с ХБП 1 стадии (кистами и гипоплазией почек)

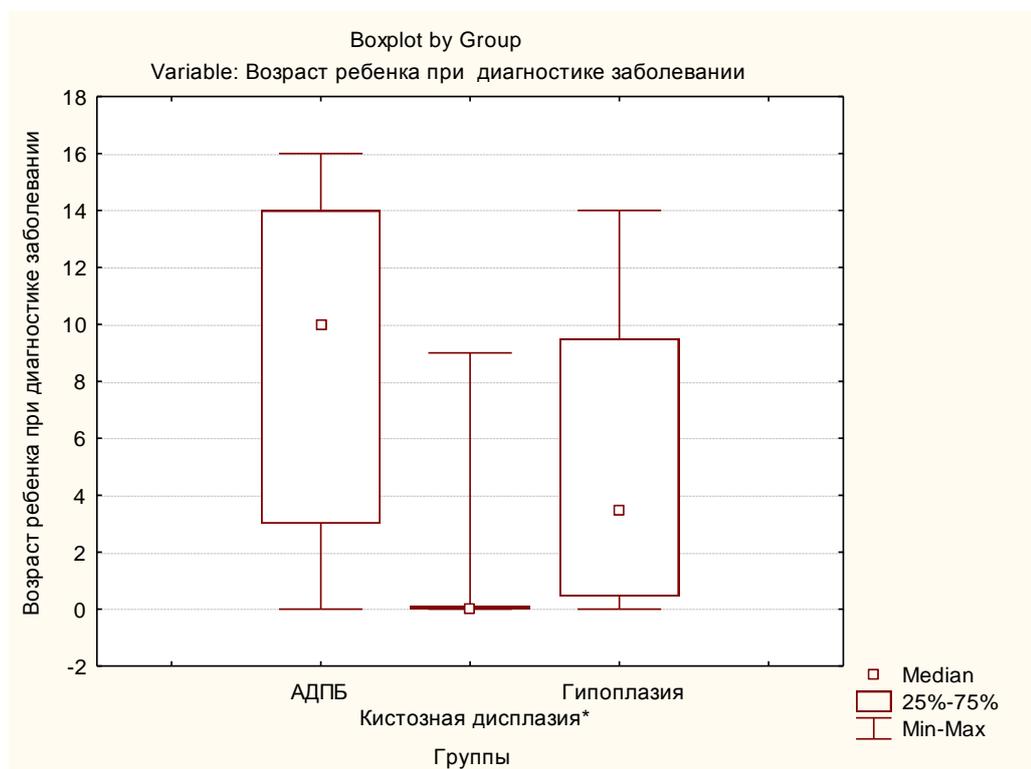
Патологию почек (кисты или гипоплазию почки) у 36 детей (62,1%) выявили во время скрининга УЗИ (пре- или постнатального). В остальных случаях (n=22; 37,9%) причинами обследования детей в условиях нефрологического отделения являлись жалобы на боли в животе, повышение артериального давления или изменения в анализах мочи (преимущественно лейкоцитурии при диагностике инфекции мочевых путей или пиелонефрита, протеинурии или гематурии).

В группе больных АДПБ скрининговое УЗИ выявило кисты почек у 18 детей (66,7%), у четырех детей (14,8%) причиной углубленного обследования служила патология в анализах мочи, у троих детей (11,1%) – боли в животе, а у двоих (7,4%) – повышение артериального давления. Средний возраст при диагностике АДПБ составил $8,5 \pm 5,9$ лет.

У 5-ти детей с кистозной дисплазией почки диагноз был заподозрен еще пренатально и подтвержден после рождения (45,5%), у четырех детей при проведении УЗИ на первом году жизни (36,4%), один ребенок (9,1%) был обследован после обнаружения протеинурии в моче и еще один (9,1%) - после жалоб на боли в животе. Средний возраст диагностики кистозной дисплазии почек составил $1,1 \pm 2,8$ года.

В группе детей с гипоплазией почки диагноз ставился при плановом УЗИ-исследовании у 9 детей (45,0%), у 9-ти детей (45,0%) после обследования по поводу изменений в анализах мочи и у двух детей (10,0%) по поводу болей в животе. Средний возраст при выявлении патологии составил $4,9 \pm 4,7$ года.

На рисунке 5 наглядно показано, что такая патология почек, как кистозная дисплазия и гипоплазия одной почки диагностировалась раньше, чем АДПБ.



* - статистически значимые различия по сравнению со всеми остальными группами

Рис. 5 Возраст диагностирования кист и гипоплазии почек

Таким образом, УЗИ почек, пренатальное и на первом году жизни, остается ведущим методом первичной диагностики кист почек, особенно АДПБ и кистозной дисплазии.

У обследованных больных с 1-ой и 2-ой стадиями ХБП показатели креатинина и мочевины крови соответствовали нормативным показателям. Следует отметить, что на фоне нормальных средних значений СКФ, у 16 больных (27,6%) было выявлено ее повышение >140 мл/мин/1,73м². В группе детей с кистозной дисплазией почки повышение СКФ не было выявлено ни у одного из наблюдаемых детей. В группе пациентов с гипоплазией почки повышение СКФ имело место у двух (10,0%). А в группе с АДПБ почек повышение СКФ определялось у значительного числа детей (n=14; 51,9%).

При рассмотрении групп детей, имеющих высокие цифры СКФ и с нормальными показателями СКФ (табл. 6), оказалось, что при наличии высокой СКФ регистрировались более высокие показатели систолического и диастолического артериального давления ($p<0,05$) и уровня протеинурии ($p<0,05$).

Таблица 6

Клинико-лабораторные показатели детей с ХБП 1 стадии (кистами и гипоплазией почек) с учетом уровня СКФ

Показатели	Нормо- фльтрация n=39	Повышенная СКФ по формуле Шварца >140 мл/мин/1,73м ² n=19	Уровень p
Центиль роста	65,5±24,3	77,1±25,1	p > 0,10
Центиль массы	56,5±27,9	47,9±31,1	p > 0,10
Масса при рождении, г	3279,0±576,5	3574,7±640,0	p > 0,10
Возраст ребенка на момент диагностики заболевания, годы	3,9±4,8	9,7±4,9	p < 0,005
САД, мм.рт.ст.	99,5±17,4	119,7±19,1	p < 0,005
ДАД, мм.рт.ст.	61,7±15,6	74,1±12,3	p < 0,005
Гемоглобин, г/л	124,1±14,1	136,6±12,0	p < 0,01

Общий белок, г/л	70,5±7,2	74,0±4,2	p > 0,10
Креатинин крови, мг%	0,63±0,17	0,71±0,19	p > 0,10
Мочевина крови, мм/л	4,5±1,4	4,4±1,3	p > 0,10
Протеинурия, г/л	0,02±0,06	0,38±0,56	p < 0,001

Корреляционный анализ также показал, что уровень СКФ был связан с систолическим и диастолическим артериальным давлением ($r=0,59$; $p=0,00001$ и $r=0,554$ $p=0,00005$ соответственно), уровнем протеинурии ($r=0,54$; $p=0,00001$) гемоглобином крови ($r=0,54$; $p=0,0001$), массой ребенка при рождении ($r=0,38$; $p=0,003$), а также с толщиной паренхимы почек по данным УЗИ ($r=-0,29$; $p=0,02$).

В анализах мочи почти у половины обследованных детей были изменения в виде протеинурии, и/или эритроцитурии, и/или лейкоцитурии ($n=27$; 46,6%). Чаще отмечалась протеинурия ($n=18$; 31,0%), причем в наших группах больных частота ее различалась. Чаще всего протеинурия регистрировалась в группе с АДПБ почек ($n=13$; 48,2%). Несколько реже она отмечалась у пациентов с гипоплазией почки ($n=4$; 20,0%). В группе детей с кистозной дисплазией почки протеинурия была выявлена только у одного ребенка (9,1%). Эритроцитурия регистрировалась значительно реже, чем протеинурия – только у троих из всех обследованных детей (5,2%): у двух детей с гипоплазией почки (10,0%) и у одного ребенка с АДПБ (3,7%).

Уровень протеинурии у детей с 1 стадией ХБП коррелировал с уровнем артериального давления ($r=0,58$; $p=0,00000$), уровнем креатинина крови ($r=0,42$; $p=0,00009$), возрастом ребенка на момент диагностики заболевания ($r=0,48$; $p=0,000009$).

При оценке функции концентрирования (по пробе Зимницкого, с дальнейшим исследованием пробы на сухоедение при необходимости), мы выявили, что данная функция была снижена у 4-х пациентов (6,9%): у двух детей с гипоплазией почки (10,0%), у одного ребенка в группе детей с АДПБ и кистозной дисплазией почки (3,7% и 9,1% соответственно). Были найдены статистически значимые связи концентрационной функции почек с

состоянием кортикального кровотока по данным УЗДС ($r_{pb}=0,50$; $p=0,000007$), с СКФ ($r_{pb}=0,36$; $p=0,001$) и уровнем креатинина крови ($r_{pb} = 0,29$; $p=0,01$).

Функциональный почечный резерв исследовался у 48 больных в динамике (25 пациентов с АДПБ, 6 больных с кистозной дисплазией почки и у 17-ти с гипоплазией одной почки). Снижение ФПР выявлено у 20 больных среди всех обследованных (41,7%). Причем 9 таких детей оказались в группе гипоплазии почек (52,9%), 4 ребенка - в группе с кистозной дисплазией почки (66,7%) и у 7-ми детей с АДПБ (28,0%).

В таблице 7 показано, что в группе детей, у которых выявлен сниженный ФПР отмечался более высокий уровень креатинина, мочевины крови и более старший возраст пациентов, по сравнению с детьми, у которых ФПР оставался сохранным ($p<0,05$).

Таблица 7

**Клинико-лабораторные показатели детей с 1 стадией ХБП
(кистами и гипоплазией почки) с учетом ФПР**

Показатели	Сохранный ФПР n=28	Сниженный ФПР n=20	Уровень p
Центиль роста	69,5±24,2	72,5±27,2	p>0,10
Центиль массы	54,2±29,0	62,3±29,0	p>0,10
Возраст, годы	2,1±2,2	6,4±3,8	p<0,001
САД, мм.рт.ст.	103,9±19,7	114,0±19,7	p>0,10
ДАД, мм.рт.ст.	62,9±16,3	71,0±10,4	p>0,10
СКФ по формуле Шварца	120,8±33,0	119,6±26,2	p>0,10
Гемоглобин, г/л	127,9±14,9	133,4±12,9	p>0,10
Креатинин, мг%	0,63±0,18	0,78±0,14	p<0,05
Мочевина, мМ/л	4,28±1,31	5,34±1,36	p<0,05
Протеинурия, г/л	0,15±0,40	0,05±0,10	p>0,10

При проведении корреляционного анализа данные описательной статистики были подтверждены: взаимосвязи ФПР с уровнем креатинина и мочевины крови ($r=0,34$; $p=0,009$ и $r=0,40$; $p=0,001$ соответственно),

артериальным давлением ($R=-0,374$ $p=0,01$), уровнем протеинурии ($r=-0,424$ $0,005$), а также с массой ребенка при рождении ($r=-0,474$ $p=0,001$) оказались статистически значимыми.

На основании полученных результатов, ФПР можно назвать маркером ХБП при кистозных поражениях и гипоплазии почек.

Артериальная гипертензия отмечалась у 8 пациентов (13,8%) при 1 стадии ХБП, где этиология заболевания была связана с кистозными поражениями почек и гипоплазией одной почки. В группе детей с АДПБ почек артериальная гипертензия регистрировалась чаще – у 6 пациентов (22,2%), в остальных группах было зарегистрировано по 1 случаю артериальной гипертензии (9,1% в группе с кистозной дисплазией почки и 5,0% при гипоплазии почки).

При диагностике врожденной и наследственной патологии мочевой системы в более поздние сроки достоверно большее количество детей имели повышение артериального давления (табл.8). Уровни креатинина крови и протеинурии были выше в группе детей с артериальной гипертензией ($p<0,05$).

Таблица 8

**Клинико-лабораторные показатели детей с 1 стадией ХБП
(кистами и гипоплазией почки) с учетом уровня артериального
давления**

Показатели	Нормальные уровни АД n=50	Повышенные уровни АД n=8	Уровень p
Центиль роста	69,7±24,9	73,6±23,5	p > 0,10
Центиль массы	54,7±28,8	64,0±30,6	p > 0,10
Масса при рождении, г	3370,6±584,8	3412,1±773,7	p > 0,10
Возраст ребенка на момент диагностики заболевания, годы	4,9±5,3	11,3±2,9	p < 0,01
СКФ по формуле Шварца, мл/мин/1,73 м ²	113,1±32,0	137,8±23,0	p > 0,10

Гемоглобин, г/л	127,5±14,4	140,1±10,9	p <0,025
Эритроциты крови, ×10 ¹² /л	4,3±0,5	4,6±0,5	p > 0,10
Общий белок, г/л	71,3±6,5	75,7±3,7	p > 0,10
Креатинин крови, мг%	0,64±0,18	0,83±0,10	p <0,025
Мочевина крови, мм/л	4,4±1,4	4,7±1,2	p > 0,10
Протеинурия, г/л	0,05±0,12	0,72±0,89	p <0,05

При проведении корреляционного анализа мы получили, что уровень артериального давления имел взаимосвязи с уровнем протеинурии (R=0,59; p=0,00000), ФПР (R=-0,37; p=0,01), СКФ (R=0,59; p=0,00001), уровнем креатинина и мочевины крови (R=0,72; p=0,00000 и R=0,23; p=0,04 соответственно). Кроме того, уровень артериального давления был связан с возрастом ребенка (R=0,25; p=0,02) и с толщиной паренхимы почек по данным УЗИ (R=-0,23; p=0,04).

Таким образом, для данной группы пациентов повышение артериального давления так же является маркером ХБП.

Нами выявлено, что более половины всех детей с кистами и гипоплазией почки (n=35; 60,3%) имели изменения в моче и/или нарушение функции почек, проявляющееся протеинурией, гематурией, снижением концентрационной способности почек и снижением ФПР. Причем чаще вышеуказанные признаки отмечались в группах детей с АДПБ (n=16; 59,3%) и гипоплазией почки (n=13; 65,0%). Относительно более редкое нарушение почечных функций в группе с кистозной дисплазией почки (n=6; 54,5%) может объясняться особенностями группы – преобладанием детей младшего возраста и соответственно меньшей продолжительностью заболевания по сравнению с другими группами.

В группе АДПБ мы проанализировали отдельно детскую возрастную группу (до 10 лет) и подростковую (старше 10 лет). Длительность наблюдения в обеих группах была от 2-х до 8 лет.

В первой группе оказалось 7 детей (средний возраст 5,7±3,1 лет). Заболевание почек у 4-х из них (57,1%) было выявлено в возрасте до 3 лет при проведении УЗИ почек. У 3-х детей (24,9%) причиной обращения к

нефрологу оказались жалобы на боли в животе и изменения в анализах мочи в 5-6 летнем возрасте, причем УЗИ почек этим детям ранее проводилось, но патология не определялась. У 5-ти детей (71,4%) СКФ имела тенденцию к снижению (но была в пределах нормы), у 2-х (28,6%) СКФ была увеличена до 150-170 мл/мин/1,73 м². У 2-х пациентов этой группы ФПР был снижен (28,6%). Протеинурия была выявлена только у одного больного (14,3%). При УЗДС почек у 5-ти детей (71,4%) было выявлено нарушение кортикального кровотока, его деформацию.

Во второй группе наблюдалось 8 подростков (средний возраст 15,2±1,2 лет). Патологию почек у 6 подростков (75,0%) заподозрили по данным УЗИ почек при профилактическом осмотре в возрасте 13-15 лет, УЗИ почек у этих подростков выполнялось впервые, несмотря на то, что наследственность у них была отягощена по поликистозу почек. У одного подростка (12,5%) АДПБ была выявлена после обследования по поводу изменений в моче и еще у одного пациента (12,5%) – по поводу жалоб на повышение артериального давления. У 5-ти подростков с АДПБ (62,5%) СКФ нарастала с 115-125 мл/мин/1,73 м² до 145-180 мл/мин/1,73 м² за 5 лет, у всех ФПР был снижен и при ЦДК сосудов почек регистрировалось нарушение кортикального кровотока. Протеинурия имела место у всех наблюдаемых подростков с АДПБ (n=8; 100,0%). Синдром артериальной гипертензии отмечался только во второй группе пациентов, то есть у подростков (n=3; 37,5%).

Отличия в группе подростков с АДПБ от детей с АДПБ заключались в более частом выявлении протеинурии, артериальной гипертензии, снижении ФПР. Хотя уже у детей с АДПБ достаточно часто регистрировалось нарушение почечного кровотока (по данным УЗДС).

Заключение.

В группе детей с кистозной дисплазией почки беременность протекала более тяжело, в большем числе случаев требовалось родоразрешение путем кесарева сечения, чем в других группах. Дети с АДПБ чаще (в 33,3% случаев)

рождались с массой тела более 4000гр., по сравнению с детьми, где этиологией ХБП являлись гипоплазия или кистозная дисплазия почки.

Ведущим методом первичной диагностики кист почек, особенно АДПБ и кистозной дисплазии почек является пренатальное и на первом году жизни УЗИ почек.

У половины обследованных детей с 1 стадией ХБП (кистами и гипоплазией почек) была выявлена протеинурия, гематурия, снижение концентрационной функции почек и снижение ФПР, чаще в группах детей с АДПБ и гипоплазией почки.

Маркерами ХБП у детей, где этиология заболевания связана с поликистозным поражением и гипоплазией почек являются: повышение артериального давления, протеинурия, снижение ФПР, снижение концентрационной функции почек. Патологическое течение беременности в анамнезе матерей и рождение ребенка с массой более 4000 гр. могут быть факторами риска развития ХБП у детей с АДПБ.

3.2. Маркеры хронической болезни почек у детей с обструкцией мочевых путей и пузырно-мочеточниковым рефлюксом

Нами было обследовано 84 ребенка (40 с обструкцией мочевых путей - ОМП и 44 с пузырно-мочеточниковым рефлюксом - ПМР), 43 мальчика (51,2%) и 41 девочка (48,8%), средний возраст детей составил $10,3 \pm 4,1$ лет (от 3 до 17 лет). В возрастной структуре было больше подростков – 47 (56,0%), детей оказалось 37 (44,00%). Городских и сельских детей было практически поровну ($n=44$; 52,4% и $n=40$; 47,6% соответственно).

Анамнестические, клинико-лабораторные данные и данные визуализирующих методов исследования почек детей с обструкцией мочевых путей и ПМР приведены в таблице 9.

**Анамнестические, клинико-лабораторные данные и данные УЗИ
детей с ХБП 1-2 стадии (ОМП и ПМР)**

Показатели	ОМП и ПМР n=84
Пол: мальчики / девочки	43 (51,2%) / 41 (48,8%)
Дети / подростки	37 (44,0%) / 47 (57,0%)
Средний возраст	10,3±4,1 лет
Родившиеся от первой беременности	30 (35,7%)
Патологическое течение беременности	72 (85,7%)
Первые роды	47 (56,0%)
Роды путем кесарева сечения	16 (19,0%)
Средняя масса при рождении, гр.	3500,0±515,2
Нормовесные дети	62 (73,8%)
С массой <2500	4 (10,0%)
С массой >4000	18 (21,4%)
Двустороннее поражение	46 (54,8%)
Средний уровень СКФ мл/мин/1,73м ²	121,8±33,2
Нормофльтрация (90-130 мл/мин/1,73м ²)	43 (51,2%)
Повышенное СКФ (выше 140 мл/мин/1,73м ²)	26 (31,0%)
Снижение СКФ (менее 90 мл/мин/1,73м ²)	15 (17,9%)
Анемия	9 (10,7%)
Артериальная гипертензия	24 (28,6%)
Протеинурия	52 (61,9%)
Гематурия	18 (21,4%)
Снижение ФПР	68 (90,7%)
Снижение концентрационной функции	48 (57,1%)
Типичная флора (<i>E. coli</i>) при эпизодах ИМС	15 (17,9%)
Атипичная флора (<i>Proteus, Klebsiela</i>) при ИМС	12 (14,3%)
Нарушение кортикального кровотока почек по данным УЗИ с ЦДК	61 (72,6%)

Исследуемые группы детей с обструкцией мочевых путей и ПМР имели различия в возрастном и половом составе (табл. 10). Среди детей с обструкцией было больше мальчиков (n=25; 62,5%), чаще это были подростки (старше 10 лет) – 26 человек (65,0%), средний возраст составил 11,1±4,2 года. Напротив, в группе с ПМР несколько больше было девочек

(n=26; 59,1%), детей до 10 лет, по сравнению с подростками (23 ребенка и 21 подросток, 52,3% и 47,7% соответственно), средний возраст пациентов оказался равным - $9,5 \pm 3,9$ лет.

Таблица 10

Возрастной и половой состав детей с обструкцией мочевых путей и ПМР

Пол и возраст	Всего n=84		ОМП n=40		ПМР n=44		Уровень p (между ОМП и ПМР)
	n	%	n	%	n	%	
Мальчики	43	51,2	25	62,5	18	40,9	0,02
Девочки	41	48,8	15	37,5	26	59,1	0,02
Дети (до 10 лет)	37	44,0	14	35,0	23	52,3	0,06
Подростки (старше 10 лет)	47	56,0	26	65,0	21	47,7	0,06
Средний возраст	10,3±4,1 года		11,1±4,2 года		9,5±3,9 лет		0,03

В проведенном исследовании дети имели различные степени обструкции мочевых путей и ПМР (рис. 6, 7). Подавляющее большинство детей в группе с ОМП имели 3-ю степень гидронефроза (n=36; 90,0%). В группе ПМР большинство детей имели рефлюкс 2-4 степени – 38,6%.

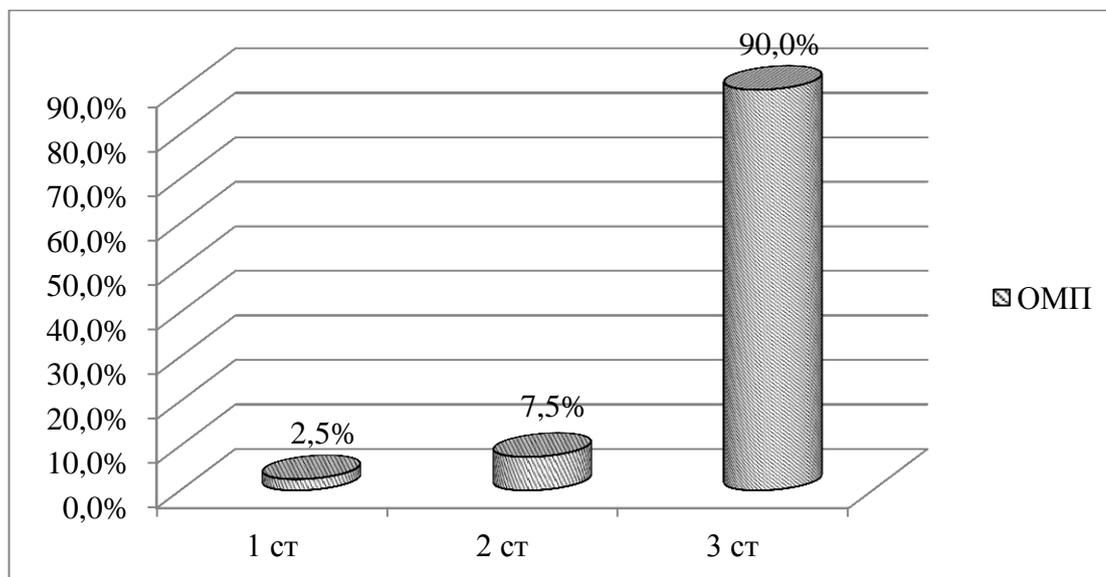


Рис. 6. Распределение больных соответственно стадиям гидронефроза

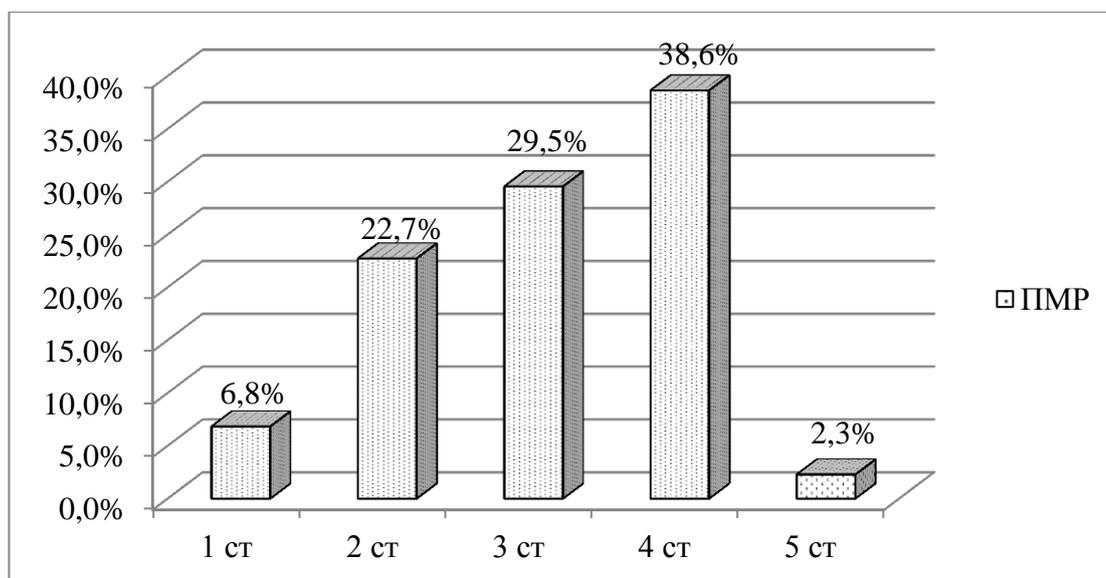


Рис. 7. Распределение больных соответственно стадиям ПМР

Двустороннее поражение мочевой системы имели 18 детей (45,0%) с обструкцией и 28 пациентов (63,6%) с ПМР.

Оперативная коррекция патологии была проведена всем пациентам с обструкцией мочевых путей (n=37; 92,5%) и в большинстве случаев при пузырно-мочеточниковом рефлюксе (n=33; 75,0%).

Характеристика акушерского анамнеза матерей наших пациентов приведена в таблице 11. В группе с ПМР беременность протекала чаще с гестозом (n=22; 50,0%). В группе с ОМП беременность несколько чаще (чем при ПМР) протекала с угрозой прерывания на всем ее протяжении – в 47,5% случаев.

Таблица 11

**Характеристика акушерского анамнеза матерей детей
с ХБП 1-2 стадии (ОМП и ПМР)**

Данные анамнеза	ОМП n=40	ПМР n=44
Первая беременность	15 (37,5%)	15 (34,1%)
Выкидыши в анамнезе	10 (25,0%)	12 (27,3%)
Течение беременности без особенностей	6 (15,0%)	6 (13,6%)
Течение беременности с гестозом	15 (37,5%)	22 (50,0%)
Течение беременности с угрозой прерывания	19 (47,5%)	16 (36,40%)
Первые роды	26 (65,0%)	21 (47,7%)

Роды путем кесарева сечения	8 (20,0%)	8 (18,2%)
Средняя масса при рождении	3610,5±549,2	3399,5±466,0

Распределение детей соответственно росту и массе тела показано на рисунке 8. Средняя для возраста и пола длина тела (25-75 центили) отмечалась у 44 пациентов (52,4%), у 28 детей (33,3%) регистрировалась длина тела выше средних значений (выше 75 центиля) и только у 12 больных (14,3%) – ниже средних (ниже 25 центиля). Масса тела у 56 детей (66,7%) была в пределах 25-75 центилей. Чаще регистрировалась избыточная масса тела, по сравнению с ее дефицитом (n=17; 20,3% и n=11; 13,1% соответственно).

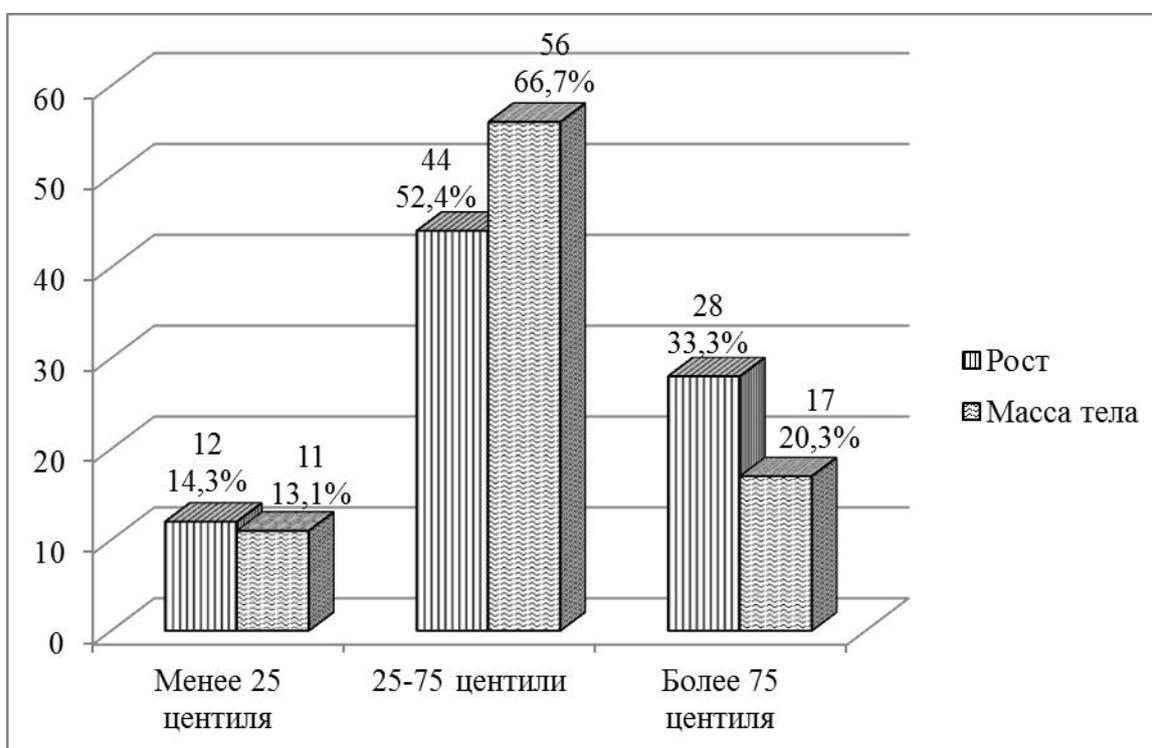


Рис. 8. Длина и масса тела детей с обструкцией и ПМР

Диагностика заболевания различалась в группах детей с ОМП и ПМР (рис. 9). У детей обструкция мочевых путей чаще ($p < 0,05$), по сравнению с группой ПМР, выявлялась при скрининге УЗИ почек (n=22; 55,0%) (рис. 9), причем у 13 детей (32,5%) патология была заподозрена еще пренатально и подтверждена после рождения. У 18 пациентов (45,0%) диагноз ОМП впервые выявлен при обследовании по поводу инфекции мочевой системы.

Средний возраст диагностики обструкции мочевых путей составил $1,3 \pm 0,5$ лет.

Диагностика ПМР значительно чаще, чем ОМП осуществлялась в процессе обследования детей по поводу ИМС (рис. 9). У одной девочки (2,3%) поводом обращения за медицинской помощью и обследования в нефрологическом отделении являлось повышение артериального давления. Только у 8 больных (18,2%) с ПМР патология мочевой системы была заподозрена при УЗИ и подтверждена при обследовании в стационаре. Средний возраст диагностирования ПМР составил $1,7 \pm 0,5$ лет.

Таким образом, при обструкции мочевых путей ведущим методом диагностики в настоящее время является УЗИ скрининг как на первом году жизни, так и пренатальный. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс чаще, чем обструкция мочевых путей, выявлялся уже при осложнении его инфекцией мочевой системы, включая пиелонефрит ($p < 0,05$). Обструкция мочевых путей у детей диагностировалась раньше, чем ПМР ($p < 0,05$).

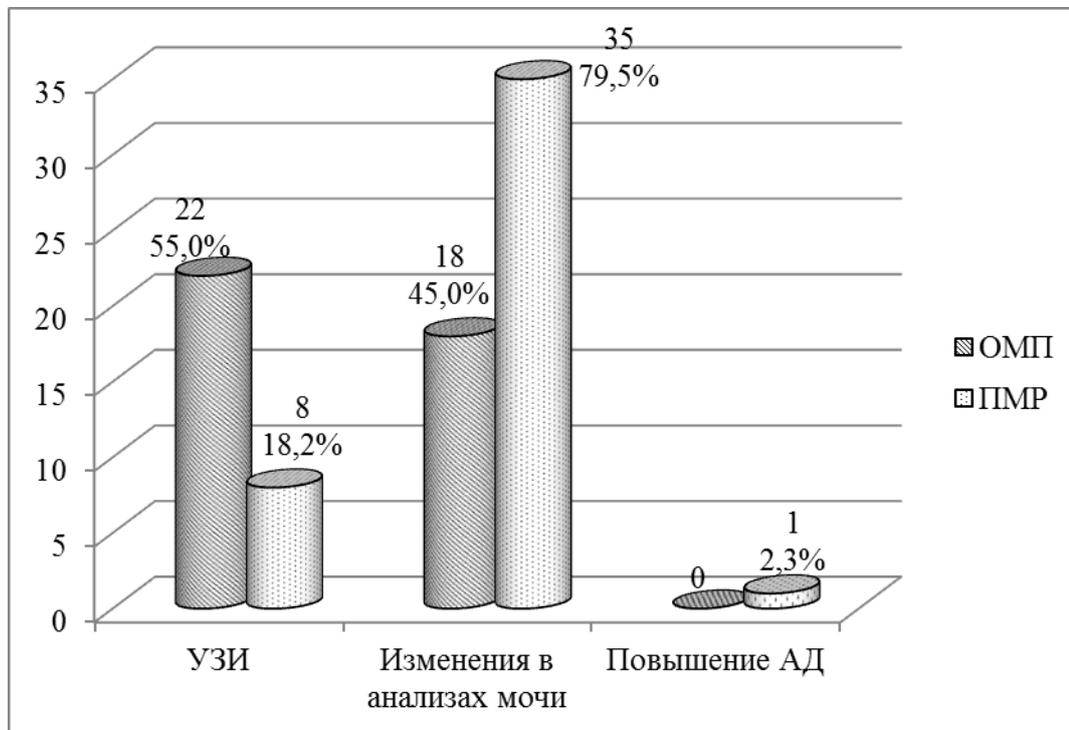


Рис. 9. Причины обследования детей с ХБП 1-2 стадии (ОМП и ПМР) в профильном отделении стационара

Средние показатели СКФ, креатинина и мочевины крови представлены в таблице 12.

Скорость клубочковой фильтрации по формуле Шварца в обеих группах больных оказалась сопоставимой – 122,6 мл/мин/1,73м² у детей с обструкцией и 121,8 мл/мин/1,73м² у пациентов с ПМР. Снижение СКФ менее 90 мл/мин/1,73м² (ХБП 2 стадии) отмечалось также почти у равного числа больных в обеих группах– у 7-ми (17,5%) детей с обструкцией и у 8-ми (18,2%) с ПМР.

Таблица 12

Средние показатели СКФ, креатинина и мочевины крови у детей с ХБП 1-2 стадии (ОМП и ПМР)

Показатели	ОМП	ПМР
СКФ по формуле Шварца (мл/мин/1,73м ²)	122,6±34,8	121,8±32,2
Креатинин крови (мг%)	0,74±0,2	0,69±0,24
Мочевина крови (ммоль/л)	4,57±1,18	4,96±1,84

Функциональный почечный резерв был обследован у 74 больных в динамике. Результаты исследования ФПР у детей с ОМП и ПМР представлены в таблице 13.

Из данной таблицы видно, что у 14 детей (38,9%) с обструкцией мочевых путей на момент первого исследования (2009г.) ФПР был сохранен (прирост СКФ после белковой нагрузки более 10%). Однако к 2013 году (повторные исследования) у всех обследованных детей (n=36; 100,0%) с обструкцией мочевых путей ФПР был снижен (прирост СКФ был менее 10%). При ПМР на момент первого исследования у 18 (47,4%) больных ФПР был сохранен, но уже при повторном исследовании таких детей осталось только 7 (18,4%). Таким образом, за время пятилетнего наблюдения снижение ФПР было отмечено у 14 (38,9%) пациентов с обструкцией мочевых путей и у 11-ти (28,9%) с ПМР.

ФПР у детей с ХБП 1-2 стадии (ОМП и ПМП)

ФПР	ОМП n=36		ПМП n=38	
	Первое исследование (2009 год)	Повторное исследование (2013 год)	Первое исследование (2009 год)	Повторное исследование (2013 год)
Сохранен	14 (38,9%)	0	18 (47,4%)	7 (18,4%)
Снижен	22 (61,1%)	36 (100,0%)	20 (52,6%)	31 (81,6%)
Снижение СКФ за период исследования (5 лет)	14 (38,9%)		11 (28,9%)	

При проведении корреляционного анализа были установлены значимые связи ФПР с возрастом ребенка ($r=-0,41$; $p=0,0003$), толщиной почечной паренхимы и кортикальным кровотоком по данным УЗДС ($R=0,35$; $0,001$), уровнем протеинурии ($r=-0,25$; $p=0,03$), артериального давления ($R=-0,24$; $p=0,03$), функцией концентрирования ($r_{pb}=0,24$; $p=0,03$).

Большинство пациентов в исследовании наблюдались как в период обострения хронического пиелонефрита, так и в период его ремиссии. При обострении инфекции мочевой системы протеинурия определялась почти у равного числа пациентов в группах с обструкцией и ПМП – у 25 человек с обструкцией (62,5%) и у 23 пациентов с ПМП (52,3%). В ремиссию протеинурия достоверно чаще выявлялась у больных с обструкцией мочевых путей, по сравнению с пациентами с ПМП ($n=22$; 55,0% и $n=14$; 31,8% соответственно, $p<0,05$).

Были найдены достоверные корреляционные связи протеинурии с уровнем артериального давления ($R=0,41$; $p=0,00005$), с уровнем эритроцитурии ($r=0,33$; $p=0,001$), с функцией концентрирования ($r_{pb}=-0,32$; $p=0,002$), с уровнем креатинина крови ($r=0,21$; $p=0,04$), с толщиной паренхимы почек по данным УЗИ ($r=-0,21$; $p=0,04$), с возрастом больных ($r=0,35$; $p=0,0007$) и с ФПР ($R=-0,25$; $p=0,03$).

Функция концентрирования (определялась по пробе Зимницкого с последующим проведением пробы на сухоедение) более чем у половины

детей обеих групп оказалась сниженной – у 30 пациентов (75,0%) с обструкцией мочевых путей и у 18 больных (40,9%) с ПМР ($p < 0,05$). Снижение концентрационной функции имело корреляционные связи с единственной почкой ($r_{pb}=0,70$; $p=0,01$), с уровнем креатинина крови ($r_{pb}=-0,30$; $p=0,003$), с уровнем артериального давления ($r_{pb}=0,27$; $p=0,009$), с толщиной паренхимы по данным УЗИ ($r_{pb}=0,27$; $p=0,01$) и с СКФ ($r_{pb}=0,25$; $p=0,01$), а также с протеинурией ($r_{pb}=0,32$; $p=0,002$).

Артериальная гипертензия отмечалась у 24 детей, 13 из которых (32,5%) имели обструкцию мочевых путей и 11 (25,0%) ПМР.

Дети, страдающие артериальной гипертензией (табл. 14), были старше и имели более высокий уровень протеинурии и креатинина крови и более низкий уровень СКФ.

Таблица 14

Клинико-лабораторные показатели детей с ХБП 1-2 стадии (ОМП и ПМР) с учетом уровня артериального давления

Показатели	Нормальные уровни АД n=60	Повышенные уровни АД n=24	Уровень p
Возраст ребенка	9,2±3,9	13,1±3,1	p < 0,005
Центиль роста	60,9±30,8	61,0±33,5	p > 0,10
Центиль массы	50,6±29,1	50,8±32,2	p > 0,10
Масса при рождении, г	3452,9±509,6	3617,5±521,0	p > 0,10
Возраст ребенка на момент диагностики заболевания, годы	2,4±2,8	2,7±3,3	p > 0,10
СКФ по формуле Шварца, мл/мин/1,73 м ²	128,8±32,9	104,3±27,6	p < 0,01
Гемоглобин, г/л	131,2±11,8	134,3±14,1	p > 0,10
Креатинин крови, мг%	0,62±0,17	0,93±0,18	p < 0,01
Мочевина крови, мМ/л	4,5±1,2	5,4±2,1	p > 0,10
Протеинурия, г/л	0,14±0,24	0,37±0,87	p < 0,01

Корреляционный анализ показал статистически значимые взаимосвязи артериальной гипертензии с уровнем креатинина крови ($r_{pb}=0,60$; $p=0,00000$),

с СКФ ($R=-0,39$; $p=0,0001$), с функцией концентрирования ($r_{pb}=0,28$; $p=0,006$), с протеинурией ($R=0,25$; $p=0,01$), с уровнем мочевины крови ($R=0,24$; $p=0,02$), с толщиной паренхимы по данным УЗИ ($R=0,24$; $p=0,02$).

Нарушение кортикального кровотока почек при цветном доплеровском картировании регистрировалось у 33 больных с обструкцией (82,5%) и у 28 (63,6%) больных с ПМР ($p<0,05$). Кортикальный кровоток имел корреляционные связи с уровнем артериального давления ($r_{pb}=0,22$; $p<0,05$), ФПР ($r_{pb}=0,30$; $p<0,05$), а также с уровнем креатинина крови ($r_{pb}=-0,26$; $p<0,05$), возрастом ребенка ($r_{pb}=0,23$; $p<0,05$).

При проведении бактериологического исследования мочи в период обострения ИМС, было выявлено, что у детей с обструкцией мочевых путей чаще высевалась атипичная флора (*Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*) – у 7 пациентов (17,5%), чем у детей с ПМР ($n=5$, 11,4%). Дети с атипичной флорой мочи (т.е. не *E. coli*) чаще имели 2 стадию ХБП, оскуднение кортикального кровотока почек по данным ЦДК (табл. 15).

Таблица 15

Лабораторно-инструментальные данные детей с ХБП 1-2 стадии (ОМП и ПМР) с учетом характера флоры в этиологии инфекции мочевых путей

Показатели	«Типичная» флора $n=15$	«Атипичная» флора $n=12$	Уровень p
Снижение СКФ ниже 90 мл/мин/1,73м ²	0	5 (41,7%)	0,03
Нарушение кортикального кровотока по данным ЦДК	10 (66,7%)	12 (100%)	0,05

Заключение.

УЗИ почек, в том числе в пренатальном периоде, являлся ведущим методом диагностики обструкции мочевых путей (55,0%), в то время как

пузырно-мочеточниковый рефлюкс в 79,5% случаев впервые выявлялся уже при осложнении его инфекцией мочевой системы.

Артериальная гипертензия, протеинурия, нарушение функции концентрирования, снижение функционального почечного резерва, оскуднение кортикального кровотока при ЦДК выявлялись чаще у детей с обструкцией мочевых путей, чем при ПМР.

Маркерами ХБП 1-2 стадии в группе детей с обструкцией мочевых путей и пузырно-мочеточниковым рефлюксом являются: протеинурия, артериальная гипертензия, снижение ФПР, дефицит паренхимы и нарушение кортикального кровотока по данным ЦДК.

Глава 4

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК 3-5 СТАДИИ У ДЕТЕЙ ВОРОНЕЖСКОГО РЕГИОНА

4.1. Распространенность хронической болезни почек 3-5 стадии у детей Воронежского региона

Нами наблюдались все пациенты с ХПН (ХБП 3-5 стадии), находившиеся под наблюдением в 2012 году в Воронежской областной детской клинической больнице №1 – это 21 ребенок в возрасте от 8 месяцев до 17-ти лет (средний возраст составил $11,0 \pm 4,8$ года): из них 13 мальчиков и 8 девочек. Все дети с ХПН неоднократно находились в нефрологическом отделении вышеуказанной больницы. Так как ВОДКБ №1 единственная больница в Воронежском регионе, где наблюдаются дети и подростки с заболеваниями почек, можно считать, что все больные с ХПН в Воронежском регионе находятся под наблюдением в этом лечебном учреждении.

Численность детского населения Воронежской области в возрасте от 0 до 18 лет к 01.01.2012г. составляла 370572 человек, в г. Воронеже – 141750 человек и в области, исключая г. Воронеж – 228822 (табл. 16). Распространенность ХПН (ХБП 3-5 стадии) у детей на данный период составила 56,7 на 1 млн., причем у детей г. Воронежа она была достоверно выше, чем у детей, проживающих в сельской местности (76,6 и 43,7 на 1 млн. соответственно, $p < 0,05$).

Распространенность ХБП 3-5 стадии за 5 лет представлена в таблице^{°17}. За последние 5 лет отмечалось увеличение числа случаев ХПН, особенно в 2012 году.

Таблица 16

**Распространенность ХБП 3-5 стадии у детей Воронежской области в
2012 году**

Группы детей	Численность детского населения (от 0 до 18 лет)	Число детей с ХПН	Распространенность ХПН у детей /1 млн детского населения
Воронежская область	370572	21	56,7
Город Воронеж	141750	11	76,6*
Воронежская область, исключая г. Воронеж	228822	10	43,7

* - статистически значимые различия распространенности ХПН в г.Воронеже по сравнению с Воронежской областью, исключая г. Воронеж, $p < 0,05$

Таблица 17

**Распространенность ХБП 3-5 стадии среди детей
Воронежской области за 2009-2013гг**

Показатели	2009 год	2010 год	2011 год	2012 год	2013 год
Численность детского населения Воронежской области (от 0 до 18 лет)	377689	373584	370781	370572	372364
Число детей с ХПН	13	14	15	21	20
Распространенность ХПН у детей /1 млн детского населения	34,4	34,5	40,5	56,7	53,7

4.2. Этиология хронической болезни почек 3-5 стадии

Данные об этиологии ХПН у детей представлены в таблице 18.

Таблица 18

Этиологическая структура ХПН у детей Воронежской области в 2012 и 1995 годах

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

Ведущей причиной ХПН у детей Воронежской области оказалась врожденная и наследственная патология мочевой системы (n=13; 71,4%). Основное место среди них занимали обструктивные нефропатии (n=6; 40,0%), на втором месте были поликистозные поражения почек (n=4; 26,7%) – у двух детей аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь и еще у двух пациентов двусторонняя кистозная дисплазия. Среди врожденной и наследственной патологии также имело место 2 случая (13,3%) гипоплазии с дисплазией обеих почек, 2 случая рефлюксной нефропатии (13,3%) и в одном случае синдром Альпорта (7,7%). Приобретенные нефропатии в структуре

ХПН у детей Воронежского региона представлены гемолитико-уремическим синдромом (n=3; 14,3%), тубулоинтерстициальным нефритом (n=1; 4,8%), фокально-сегментарным гломерулосклерозом (n=1; 4,8%) и рабдомиосаркомой мочевого пузыря (n=1; 4,8%).

Таким образом, этиологию ХПН у детей Воронежской области в 2012 году составляли следующие нозологические формы, представленные на рисунке 10: обструктивная нефропатия (n=6; 28,6%), поликистоз почек (n=4; 19,0%), гемолитико-уремический синдром (n=3; 14,3%), двусторонняя гипоплазия почек (n=2; 9,5%), рефлюксная нефропатия (n=2; 9,5%) и по одному случаю тубулоинтерстициального нефрита, фокально-сегментарного гломерулосклероза, рабдомиосаркомы мочевого пузыря и синдрома Альпорта (по 4,8%).



Рис. 10. Этиологическая структура ХПН у детей Воронежской области в 2012 году

4.3. Маркеры хронической болезни почек 3-5 стадии у детей Воронежского региона

В возрастной структуре ХПН доминировали подростки - 16 человек (76,2%), детей было пятеро (23,8%). Среди пациентов с ХПН преобладали мальчики (n=13; 61,9%). Возраст детей к моменту развития ХПН варьировал от 6 месяцев до 15 лет.

В нашем исследовании максимальное число детей наблюдалось с 3 стадией ХБП (n=9; 42,9%), детей с 4 и 5 стадиями ХБП оказалось поровну – по 6 человек (по 28,6%).

При анализе анамнеза жизни детей с ХПН (ХБП 3-5 стадии), было выявлено, что несколько чаще они были первенцами в семье (14 детей, 66,7%), масса тела при рождении находилась в пределах нормы у 18 детей (85,7%) и в периоде новорожденности патологии не отмечалось у большинства - 17 детей (81%). Только две девочки родились массой менее 2500гр. и один мальчик - массой более 4000гр. Всего трое детей были переведены из роддома в стационар по поводу перинатальной патологии центральной нервной системы и один ребенок – с патологией мочевой системы (гидронефроз).

Патологию беременности отмечали в 12 случаях (57,2%) – у 9-ти женщин – гестоз, у троих угроза прерывания беременности.

Клинико-анамнестические данные детей в зависимости от возраста к моменту диагностики заболевания почек представлены в таблице 19. Для этого всех пациентов разделили на 2 группы. В первой группе наблюдалось 12 детей (57,1%), у которых заболевание мочевой системы диагностировали в возрасте до 6 месяцев. Вторую группу пациентов с ХПН (9 детей, 42,9%) составили дети, у которых заболевание мочевой системы диагностировано в более позднем возрасте – старше 6 месяцев до 10 лет. У всех детей заболевание мочевой системы диагностировали до развития ХПН, т.е. на 1-2 стадии ХБП.

Клинические и анамнестические данные детей с ХБП 3-5 стадии в зависимости от возраста диагностики заболевания почек

Клинико- анамнестические данные	Диагностика заболевания в возрасте		Уровень p
	до 6 мес. n=12	старше 6 мес. n=9	
Дети, рожденные от первой беременности	8 (66,7%)	3 (33,4%)	0,07
Патологическое течение беременности (гестоз первой и второй половины, угроза прерывания)	5 (41,7%)	7 (77,8%)	0,05
Структура ХПН:			
Врожденные и наследственные заболевания	11 (91,7%)	4 (44,4%)	0,01
Приобретенные заболевания	1 (8,3%)	5 (55,6%)	0,01
Диагностика заболевания:			
УЗИ почек	6 (50%)	1 (11,1%)	0,03
При появлении жалоб	6 (50%)	8 (88,9%)	0,03
Возраст выявления ХПН	5,5±3,7 лет	10,7±2,3 лет	0,0008

В первой группе более половины детей родились от первой беременности и первых самостоятельных родов в срок (8 детей, 66,7%). У 7-ми женщин (58,3%) беременность протекала без особенностей, а у 5-ти (41,7%) - с гестозом первой и второй половины беременности.

У всех детей данной группы, кроме одного ребенка с рабдомиосаркомой мочевого пузыря (n=1, 8,3%), была установлена врожденная и наследственная патология мочевой системы: двухсторонняя обструкция мочевых путей с гидронефрозом (n=5, 41,7%), причиной которого у 3-х детей была стриктура нижней трети мочеточников, у 2-х - клапан задней уретры, аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь (n=2, 16,7%), врожденная кистозная дисплазия почек (n=1, 8,3%), гипоплазия

почек (n=2, 16,7%), а также пузырно-мочеточниковый рефлюкс (в дальнейшем приведший к рефлюкс-нефропатии) (n=1, 8,3%).

Патология почек у 6 детей этой группы (50,0%) была выявлена по данным УЗИ во время пренатального и/или постнатального скрининга. У 6 детей (50,0%) заболевание диагностировали при появлении жалоб: дизурии, повышение температуры тела, изменения в анализах мочи (лейкоцитурия). Прогрессирование ХБП до 3 стадии, т.е. развитие ХПН, в этой группе наблюдалось к возрасту 6 месяцев - 10 лет (в среднем $5,5 \pm 3,7$ лет).

Во второй группе детей с ХПН, где заболевание почек диагностировали в возрасте старше 6 месяцев, 6 пациентов (66,6%) были рождены от повторной беременности. Патологическое течение беременности отмечалось у 7-ми (77,8%), чаще, чем в первой группе.

В этой группе детей с диагностикой заболевания в возрасте старше 6 месяцев этиологическую структуру ХПН составили дети с врожденными и приобретенными заболеваниями. У 2-х детей гидронефроз был диагностирован при нарушении мочеиспускания в возрасте 1-го и 2-х лет. Синдром Альпорта был выявлен у мальчика в 11 лет. Причиной обследования этого больного было снижение слуха. У одной девочки 15-ти лет при проведении УЗИ диагностировали врожденную кистозную дисплазию почек. ГУС - у 3 детей (33,3%) в возрасте 9 месяцев, 2-х и 6-ти лет. Тубулоинтерстициальный нефрит у девочки 4-х лет был диагностирован при выявлении протеинурии и лейкоцитурии. Еще у одной девочки в возрасте 11 лет после перенесенной ветряной оспы установили диагноз острого гломерулонефрита. Лечение было не эффективным, в связи с чем была проведена чрезкожная закрытая биопсия почек, по данным которой диагностирован фокально-сегментарный гломерулосклероз. К этому времени у пациентки развился клинико-лабораторный симптомокомплекс нефротического синдрома, который оказался стероидрезистентным. У данной больной ХПН развилась уже через год после дебюта гломерулопатии. Эта девочка из двойни, родилась массой 2400гр. В 12 лет ей была проведена

аллотрансплантация почки от родственного донора. К 2012 году пациентка признаков ХПН не имела и чувствовала себя удовлетворительно.

У детей второй группы, т.е. при диагностике заболевания почек старше 6 месяцев, ХПН развилась в возрасте от 6 до 15 лет, в среднем в $10,7 \pm 2,3$ лет, достоверно позже, чем у детей первой группы ($p < 0,05$).

На рисунке 11 изображена динамика центильных показателей длины и массы тела детей с ХБП 3-5 стадий.

В группе с ХБП 3 стадии большинство детей ($n=7$; 77,8%) имели длину тела в пределах 25-75 центиля. Только у двоих детей (22,2%) длина тела была ниже нормативных показателей (< 3 центиля). Все дети с ХБП 3 стадии ($n=9$; 100%) сохраняли массу в пределах нормальных значений - 25-50 центиля.

При ХБП 4 стадии ($n=6$; 28,6%) отставание в росте < 10 центиля наблюдалось – у 3 больных (50,0%). Остальные дети имели среднюю длину тела (в пределах 25-50 центиля). Масса тела по отношению к длине у половины детей ($n=3$; 50,0%) была в пределах нормы – 25-75 центиль, у двух детей (33,3%) масса была ниже нормы (< 10 центиля), у одного мальчика (16,7%) отмечалась избыточная масса тела – выше 97 центиля.

Из 6 детей с ХБП 5 стадии у двух пациентов (33,3%) отмечалось отставание роста, а у одного из этих детей (16,7%) - дефицит массы. Дети с 5 стадией ХБП получали заместительную почечную терапию – пятерым из них была проведена аллотрансплантация: четверем - родственная, одному - трупная.

Как показано на рисунке 11, длина и масса тела имели тенденцию к снижению по мере прогрессирования ХБП (от 3 до 5 стадии), особенно это выражено в отношении длины тела.

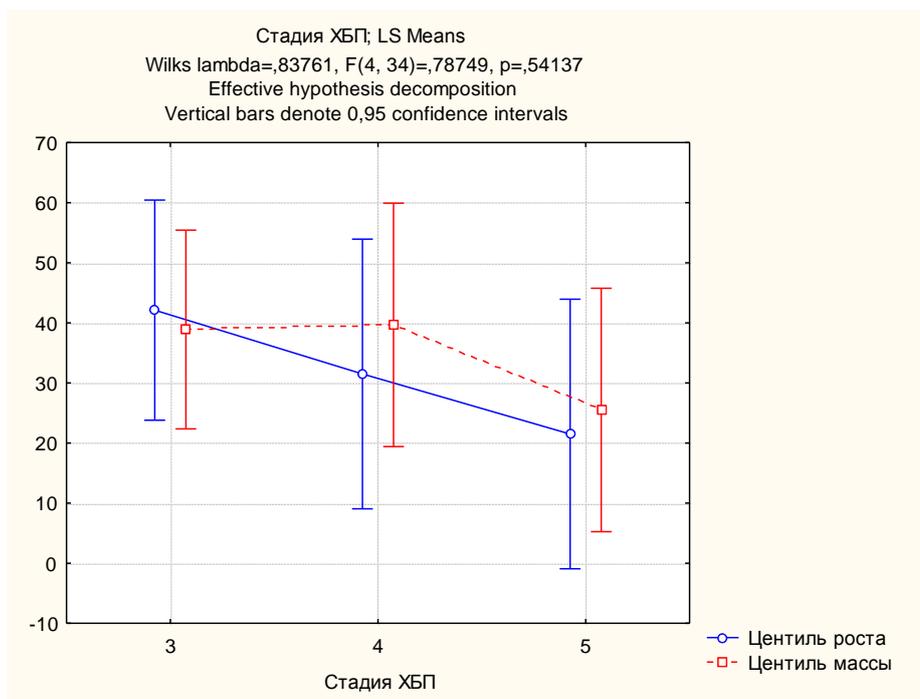


Рис. 11. Динамика длины и массы тела в зависимости от стадий ХБП

На рисунке 12 указаны показатели физического развития детей при различном стаже ХПН (менее 5-ти и более 5-ти лет). Прослеживалась тенденция к задержке роста при стаже ХПН более 5 лет. Однако средние значения длины и массы тела не выходили за рамки 25-50 центиля у детей со стажем как более, так и менее 5 лет.

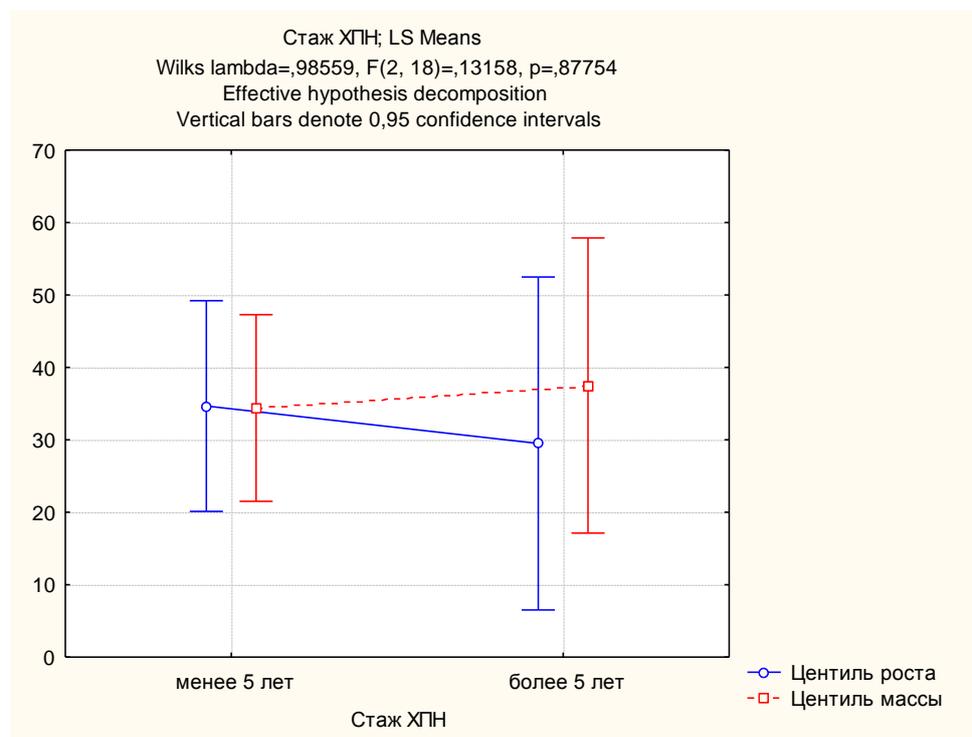
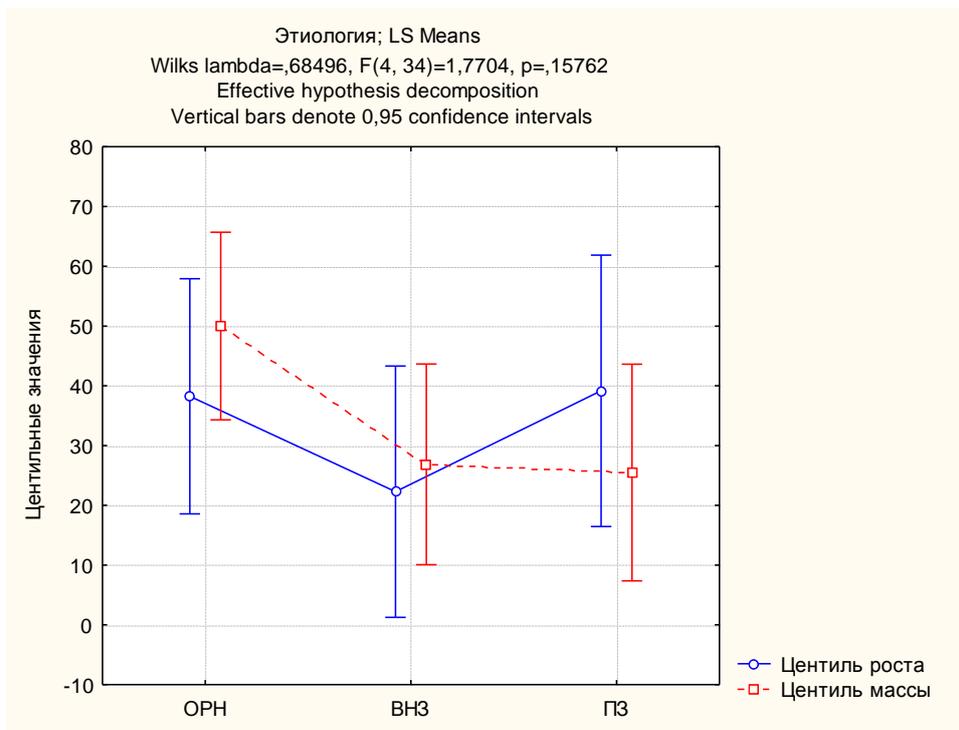


Рис. 12. Динамика длины и массы тела в зависимости от стажа ХПН

На рисунке 13 представлены данные длины и массы тела детей с ХПН в зависимости от этиологии заболеваний почек. Из данного рисунка видно, что длина и масса тела оказались ниже у детей с врожденными и наследственными заболеваниями почек (обструкция мочевых путей и ПМР также являются врожденными, но мы их вынесли в отдельную группу).



ОРН – обструктивные и рефлюксные нефропатии;

ВНЗ – врожденные и наследственные заболевания;

ПЗ – приобретенные заболевания.

Рис. 13. Длина и масса тела у детей с ХПН с учетом этиологии

Артериальная гипертензия установлена у 9 наших пациентов (43,0%): у 3-х - с 3 стадией ХБП (33,3%), у 3-х – с 4 стадией ХБП (50,0%) и у 3-х - с 5 стадией ХБП (50,0%). У детей, имеющих артериальную гипертензию, уровень СКФ был достоверно ниже, чем у детей с нормальными цифрами АД (табл. 20).

**Клинико-лабораторные показатели у детей с ХБП 3-5 стадии с
учетом уровня артериального давления**

Показатели	Нормальные уровни АД n=12	Повышенные уровни АД n=9	Уровень p
Центиль роста	40,1±26,5	28,0±26,1	p > 0,10
Центиль массы	33,7±17,0	37,7±29,9	p > 0,10
Возраст детей, годы	8,9±5,9	12,8±3,6	p > 0,10
Масса при рождении, гр.	3377,7±616,0	3287,5±472,9	p > 0,10
Возраст ребенка на момент диагностики заболевания, годы	3,5±4,5	2,2±4,4	p > 0,10
Стаж ХПН, годы	1,8±2,0	4,6±3,8	p > 0,10
СКФ по формуле Шварца, мл/мин/1,73 м ²	53,6±31,9	41,7±27,2	p < 0,03
Гемоглобин, г/л	105,1±24,1	111,6±20,6	p > 0,10
Эритроциты крови, ×10 ¹² /л	3,5±0,8	3,7±0,7	p > 0,10
Общий белок, г/л	74,4±5,6	71,8±5,8	p > 0,10
Креатинин крови, мг%	2,5±2,5	2,7±2,3	p > 0,10
Мочевина крови, мМ/л	18,0±13,4	15,3±9,5	p > 0,10
pH	7,3±0,03	7,2±0,07	p > 0,10
BE	-8,4±4,5	-6,5±5,0	p > 0,10
Протеинурия, г/л	0,5±0,8	0,7±0,8	p > 0,10

Анемия регистрировалась у 13 детей (61,9%): в 7-ми случаях (53,8%) она была легкой степени тяжести, у 5 детей (38,5%) – средней степени тяжести и у одного (7,7%) – тяжелой. При 3 стадии ХБП только у 2 пациентов регистрировалась анемия (22,2%), тогда как у всех детей с ХБП 4 стадии анемия имела место, больных с 5 стадией ХБП, имеющих анемию, оказалось 5 (83,3%). У пациентов с анемией отмечались достоверно более низкие центильные значения длины тела и более высокий уровень мочевины крови, по сравнению с детьми, имеющими нормальный уровень гемоглобина (табл. 21).

**Клинико-лабораторные показатели детей с ХБП 3-5 стадии с
учетом уровня гемоглобина крови**

Показатели	Нормальные уровни гемоглобина n=8	Анемия n=13	Уровень p
Центиль роста	56,3±17,7	19,0±20,0	p < 0,05
Центиль массы	42,5±22,8	32,0±35,9	p > 0,10
Возраст детей, годы	12,6±2,9	10,3±5,8	p > 0,10
Масса при рождении, гр.	3665,0±563,0	3117±391,1	p < 0,05
Возраст ребенка на момент диагностики заболевания, годы	1,7±1,6	3,4±5,4	p > 0,10
Стаж ХПН, годы	3,4±4,4	3,4±2,8	p > 0,10
СКФ по формуле Шварца, мл/мин/1,73 м ²	54,8±22,0	44,6±34,0	p > 0,10
САД, мм.рт.ст.	136,3±20,6	129,2±23,6	p > 0,10
ДАД, мм.рт.ст.	81,9±16,5	79,6±13,6	p > 0,10
Общий белок, г/л	74,9±5,0	71,7±5,9	p > 0,10
Креатинин крови, мг%	2,1±1,1	3,0±2,8	p > 0,10
Мочевина крови, мМ/л	11,3±3,7	19,6±13,0	p < 0,05
pH	7,3±0,04	7,2±0,07	p > 0,10
BE	-5,5±2,0	-8,8±6,0	p > 0,10
Протеинурия, г/л	0,5±0,5	0,7±1,0	p > 0,10

Протеинурия отмечалась у 13 пациентов с ХПН (61,9%). При ХБП 3 стадии детей, имеющих протеинурию, было 5 (55,5%), при ХБП 4 стадии – 4 (66,7%), при 5 стадии ХБП – 3 (50,0%).

Нарушение кислотно-основного состояния (КОС) крови – метаболический ацидоз был выявлен у 15 детей (71,4%) с ХПН. У 7 детей (33,3%) он был компенсированным и у 8-ми (38,1%) – декомпенсированным. У детей с ацидозом выявлен более высокий уровень креатинина и мочевины крови и более низкий уровень СКФ (табл. 22).

**Клинико-лабораторные показатели детей с ХБП 3-5 стадии с
учетом КОС**

Показатели	Нормальное КОС n=6	Метаболический ацидоз n=15	Уровень p
Центиль роста	25,7±26,7	36,2±26,5	p > 0,10
Центиль массы	41,7±30,3	33,7±22,9	p > 0,10
Возраст детей, годы	12,5±2,7	10,6±5,6	p > 0,10
Масса при рождении, гр.	3215,0±568,2	3370,7±522,3	p > 0,10
Возраст ребенка на момент диагностики заболевания, годы	3,6±4,4	2,5±4,5	p > 0,10
Стаж ХПН, годы	4,3±3,9	3,0±3,3	p > 0,10
СКФ по формуле Шварца, мл/мин/1,73 м ²	76,7±29,2	37,2±22,1	p < 0,025
САД, мм.рт.ст.	132,5±11,7	129,0±27,1	p > 0,10
ДАД, мм.рт.ст.	82,5±9,8	78,0±16,8	p > 0,10
Общий белок, г/л	75,5±6,2	71,9±5,3	p > 0,10
Креатинин крови, мг%	1,1±0,5	3,2±2,5	p < 0,025
Мочевина крови, мМ/л	8,8±6,0	19,5±11,3	p < 0,05
Гемоглобин, г/л	111,5±13,9	107,7±24,6	p > 0,10
Протеинурия, г/л	0,2±0,4	0,8±0,9	p > 0,10

Статистически значимая прямая корреляционная связь установлена между уровнем гемоглобина и центильными значениями длины ($R=0,51$; $p<0,05$) и массы тела ($R=0,35$; $p<0,05$).

Клинико-лабораторные показатели детей при ХБП 3-5 стадии представлены в таблице (табл. 23). Отмечалось статистически значимое снижение гемоглобина от $124,8\pm14,7$ г/л при ХБП 3 стадии до $93,8\pm9,5$ г/л при ХБП 5 стадии. Выявлены также достоверные различия уровня гемоглобина, креатинина крови, дефицита буферных оснований крови и протеинурии у больных при ХБП 5 стадии по сравнению с 3 стадией ХБП.

Клинико-лабораторные показатели у детей с ХБП 3-5 стадии

Показатели	ХБП 3-5 ст n=21	ХБП 3 n=9	ХБП 4 n=6	ХБП 5 n=6
Гемоглобин, г/л	108,1±22,3	124,8±14,7	97,3±26,0	93,8±9,5*
Эритроциты крови, ×10 ¹² /л	3,7±0,8	4,1±0,4	3,6±1,1	3,1±0,5
Лейкоциты крови, ×10 ⁹ /л	7,5±2,6	6,5±1,6	9,1±3,2	7,3±2,8
СОЭ, мм/ч	21,1±13,9	17,4±16,8	26,8±9,2	21,0±12,9
Общ белок крови, г/л	73,0±7,3	76,4±5,7	73,2±6,3	67,7±8,0
Креатинин крови, мМ/л	2,7±2,3	1,8±0,8	2,9±1,5	3,9±3,8*
Мочевина крови, мМ/л	17,5±11,8	11,7±4,1	24,4±12,6	19,3±15,9
Калий, мМ/л	4,9±0,9	4,8±0,6	5,1±0,9	5,0±1,3
Натрий, мМ/л	140,0±8,4	143,0±2,7	134,6±16,0	139,8±2,3
Хлор, мМ/л	100,9±25,1	91,2±39,6	109,2±3,8	105,2±5,2
Кальций, мМ/л	2,5±0,2	2,5±0,1	2,5±0,2	2,4±0,2
pH	7,3±0,1	7,3±0,1	7,2±0,1	7,2±0,0
BE	-7,4±4,8	-5,7±3,3	-8,9±6,8	-9,6±1,4*
Протеинурия, г/л	0,6±0,9	0,4±0,5	0,7±0,9	0,8±1,2*
Эритроцитурия, ×10 ⁶ /л	7,9±17,6	0,1±0,2	4,9±11,6	22,5±27,0
Лейкоцитурия, ×10 ⁶ /л	210,4±348,9	301,5±432,2	83,0±201,9	201,3±335,7
САД, мм.рт.ст.	132,0±20,9	129,4±17,8	140,0±33,9	129,2±12,0
ДАД, мм.рт.ст.	82,5±15,4	82,8±14,4	84,0±23,0	80,8±12,0

* - статистически значимые различия по сравнению с ХБП 3 стадии

Все дети с ХПН (ХБП 3-4 стадии) получали консервативную терапию: коррекцию анемии - препаратами железа, эритропоэтином; минерального обмена – витамином Д и кальцием; белкового обмена – кетостериллом; коррекцию артериальной гипертензии – антигипертензивными препаратами, а также лечение основного заболевания. Дети с ХБП 5 стадии, кроме консервативной терапии, получили заместительную почечную терапию – 4-м детям была проведена аллотрансплантация почки от родственного донора, одному ребенку трупная трансплантация и еще один мальчик готовился к проведению трансплантации почки.

Заключение.

Распространенность ХПН (ХБП 3-5 стадии) в 2012 году среди детей Воронежского региона составила 56,7 на 1 млн. детского населения до 17 лет включительно. Она выше в городе Воронеже (76,6 на 1 млн.), чем в сельской

местности (43,7 на 1 млн.). За последние 17 лет распространенность ХПН в Воронежской области выросла в 2 раза (по результатам работы, проведенной в 1995 году [30], распространенность ХПН в Воронежской области составляла всего 23,5 на 1 млн.). Увеличение распространенности ХПН, скорее всего, связано с улучшением диагностики.

Ведущее место в формировании ХПН у детей Воронежского региона принадлежит врожденным и наследственным заболеваниям почек, среди которых максимально часто регистрируются обструктивные нефропатии (40,0%). Этиология ХПН за последние 17 лет несколько изменилась: снизилась роль приобретенных заболеваний в формировании ХПН [30].

Развитие ХПН позже наступало у детей, где заболевание мочевой системы было выявлено после 6-ти месячного возраста ($p < 0,05$).

Длина тела детей с ХПН нарушалась при прогрессировании от 3 стадии ХБП к 5 стадии, максимальное нарушение выявлено при врожденных и наследственных заболеваниях почек, кроме детей с обструктивными и рефлюксными нефропатиями.

Неблагоприятное влияние на физическое развитие детей с ХПН оказывала анемия.

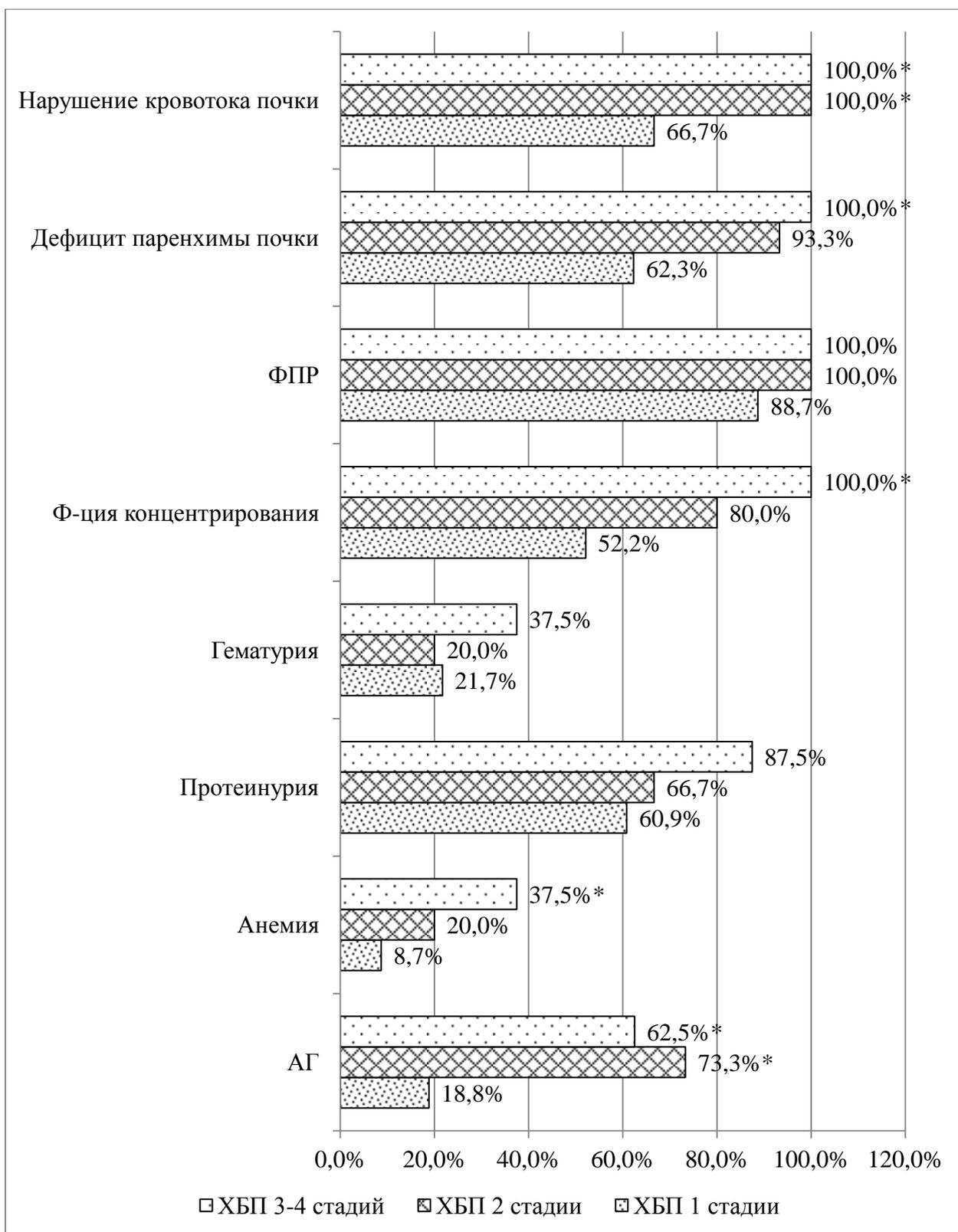
Маркерами ХБП 3-5 стадии у детей являются: протеинурия, артериальная гипертензия, анемия, нарушение роста.

Глава 5

МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ АНОМАЛИЯМИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ

Для выявления маркеров прогрессирования ХБП у детей нами проведен анализ клинико-лабораторных данных в течение 5 лет в динамике при различных стадиях ХБП (1, 2, 3-4), а также корреляционный анализ 45 показателей анамнеза, данных клинического и лабораторно-инструментального обследования с СКФ (основной показатель стадий ХБП), уровнем креатинина и мочевины сыворотки крови.

На рисунке 14 показано, что максимальная частота анемии, протеинурии выявлена в группе детей с 3-4 стадиями ХБП, достоверно чаще, чем в группе детей с ХБП 1 стадии. Артериальная гипертензия почти одинаково часто встречалась у детей со 2 и 3-4 стадиями ХБП, статистически значимо отличилась от группы детей с 1 стадией ХБП, где выявлялась всего в 18,8%. Снижение функции концентрирования увеличивалось от 1 стадии (52,2%) до 3-4 стадий, где все пациенты имели ее снижение. ФПР был снижен у всех больных уже со второй стадии ХБП. Дефицит паренхимы и нарушение кортикального кровотока почек также были выявлены у всех детей, начиная со 2-ой стадии. В 3-4 стадии ХБП эти показатели достоверно различались с группой детей с 1 стадией ХБП.



* - статистически значимые различия по сравнению с ХБП 1 стадии

Рис. 14. Динамика клинико-лабораторных показателей в зависимости от стадии ХБП

У детей с 1 стадией ХБП установлены значимые корреляции между уровнем креатинина крови и:

- а) уровнем артериального давления (в центильном выражении, в соответствии с возрастом, ростом и полом ребенка), $R=0,69$; $p=0,00000$;
- б) характером патологии, $r_{pb}=0,27$; $p=0,02$ (при ОМП отмечались более высокие цифры креатинина в крови, чем при ПМП);
- в) полом ребенка, $r_{pb}=0,26$; $p=0,03$ (у мальчиков отмечались более высокие цифры креатинина в крови, чем у девочек).

Также была установлена связь уровня мочевины крови с уровнем протеинурии ($r=0,38$; $p=0,001$).

В таблице 24 показаны достоверные корреляции между клинико-лабораторными показателями у детей при 1 стадии ХБП.

Уровень протеинурии был связан с артериальным давлением, уровнем гематурии, наличием атипичной флоры в этиологии ИМС, с концентрационной функцией почек.

Артериальное давление коррелировало с ФПР, дефицитом паренхимы по данным УЗИ почек, функцией концентрирования.

Функция концентрирования, в свою очередь, имела связь с ФПР, единственной почкой.

ФПР, кроме вышеуказанных связей, был связан с дефицитом паренхимы почек и кортикальным кровотоком по данным УЗДС.

Наличие у ребенка обструкции мочевых путей прямо коррелировало с уровнем АД, обратно с концентрационной функцией, ФПР и толщиной почечной паренхимы по данным УЗИ. Также этиология ХБП была связана с такими клинико-анамнестическими данными, как пол ребенка (у мальчиков чаще наблюдалась ОМП, а у девочек – ПМП), характер дебюта заболевания (при ПМП заболевание чаще манифестировало клиникой ИМС, в то время как, ОМП диагностировалось преимущественно после УЗИ-скрининга), возраст ребенка при диагностике заболевания (ОМП диагностировалась в более раннем возрасте, чем ПМП).

**Статистически значимые коэффициенты корреляции между
клиническими, лабораторными и визуализационными показателями у
больных при 1 стадии ХБП**

Параметры	ХБП 1 стадии		p
	Коэфф. корр.	Значение	
Уровень креатинина крови			
- центильные значения артериального давления	R	0,69	0,00000
- возраст ребенка	r	0,63	0,00000
- пол ребенка (у мальчиков отмечались более высокие цифры креатинина в крови)	r _{pb}	0,26	0,03
Уровень мочевины крови			
- уровень протеинурии	r	0,38	0,001
Уровень протеинурии			
- центильные значения артериального давления	R	0,44	0,0001
- уровень лейкоцитурии	r	0,42	0,0003
- возраст ребенка	r	0,38	0,001
- уровень эритроцитурии	r	0,37	0,002
- функция концентрирования	r _{pb}	-0,34	0,004
Артериальное давление (центильные значения в соответствии с возрастом, ростом и полом ребенка)			
- ФПР	R	-0,38	0,002
- функция концентрирования	r _{pb}	-0,29	0,01
- толщина паренхимы почек по данным УЗИ	R	-0,28	0,02
- возраст ребенка	R	0,75	0,00000
Функция концентрирования			
- единственная почка (у детей с единственной почкой, функция концентрирования была снижена)	r _{pb}	0,76	0,01
- ФПР	r _{pb}	0,27	0,03
Функциональный почечный резерв (ФПР)			
- возраст ребенка	r	-0,39	0,001
- толщина паренхимы по данным УЗИ	r	0,38	0,002

- состояние кровотока при ЦДК на УЗИ	r_{pb}	0,34	0,007
- функция концентрирования	r_{pb}	0,27	0,03
Толщина паренхимы почек по данным УЗИ			
- выкидыши в анамнезе (при наличии выкидыша в анамнезе у матери чаще отмечался дефицит паренхимы по УЗИ у ребенка)	r_{pb}	0,32	0,007
- пол (у мальчиков чаще отмечалось снижение толщины паренхимы)	r_{pb}	-0,26	0,02
Состояние кортикального кровотока почек по УЗД исследованию			
- возраст ребенка	r_{pb}	-0,26	0,03

При проведении корреляционного анализа в группе пациентов, имеющих ХБП 2-4 стадий (табл. 25), были получены результаты, подтверждающие связи СКФ с отдельными показателями у детей с ХБП 2-4 стадии.

Статистически значимые связи СКФ установлены со следующими показателями: с наличием атипичной флоры в этиологии ИМС, полом ребенка (у мальчиков отмечались более низкие уровни СКФ), с двусторонним поражением почек (обратная связь), концентрационной функцией почек (прямая связь), уровнем гемоглобина крови (прямая связь).

С уровнями креатинина и мочевины крови был достоверно связан пол ребенка (у мальчиков отмечались более высокие цифры креатинина и мочевины в крови). Уровень креатинина крови прямо коррелировал с артериальным давлением и протеинурией, а мочевины – с наличием атипичной флоры в этиологии ИМС и двусторонним поражением почек.

Связи между другими показателями, определенные для больных с 2-4 стадиями ХБП, были не столь многочисленны, по сравнению с пациентами, имеющими 1 стадию ХБП.

Артериальное давление, помимо креатинина, было связано с наличием атипичной флоры в этиологии пиелонефрита у данных детей. Концентрационная функция почек имела обратную связь с обструктивной нефропатией. Признаки сморщивания почек по данным УЗИ были связаны с

рефлюксной нефропатией. Также толщина почечной паренхимы прямо коррелировала с уровнем гемоглобина в крови. Следует отметить, что при наличии жалоб и клинической картины ИМС в дебюте заболевания более выражено сморщивание почки по данным УЗИ, чем при диагностике заболевания после скрининга УЗИ (без жалоб) ($r_{pb}=0,55$; $p=0,006$).

Таблица 25

Статистически значимые коэффициенты корреляции между клиническими, лабораторными и визуализационными показателями у больных при ХБП 2-4 стадии

Параметры	ХБП 2-4 стадии		Уровень р
	Коэфф. корр.	Значение	
Уровень СКФ по формуле Шварца			
- характер флоры при бактериологическом анализе мочи (атипичная флора)	r_{pb}	0,66	0,0006
- пол ребенка (у мальчиков отмечался более низкий уровень СКФ)	r_{pb}	0,61	0,001
- вовлеченность одной или обеих почек в патологический процесс (при двустороннем поражении почек уровень СКФ ниже, чем при одностороннем)	r_{pb}	-0,53	0,009
- функция концентрирования	r_{pb}	0,46	0,02
- уровень гемоглобина крови	r	0,45	0,02
- возраст ребенка	r	-0,43	0,04
Уровень креатинина крови			
- возраст ребенка	r	0,62	0,001
- центильные значения артериального давления	R	0,45	0,03
- пол ребенка (у мальчиков отмечались более высокие цифры креатинина в крови)	r_{pb}	0,44	0,03
- уровень протеинурии	r	0,43	0,04
Уровень мочевины крови			
- пол ребенка (у мальчиков отмечались более высокие цифры мочевины в крови)	r_{pb}	0,56	0,005
- характер флоры при бактериологическом анализе мочи	r_{pb}	0,52	0,01

- вовлеченность одной или обеих почек в патологический процесс (при двустороннем поражении почек уровень мочевины крови выше, чем при одностороннем)	r_{pb}	0,51	0,01
Артериальное давление (центильные значения в соответствии с возрастом, ростом и полом ребенка)			
- возраст ребенка	R	0,68	0,0002
- характер флоры при бактериологическом анализе мочи	r_{pb}	0,44	0,03
Функция концентрирования			
- характер заболевания (ОМП или ПМР) (более выраженное нарушение функции концентрирования при ОМП)	r_{pb}	0,46	0,02
Толщина паренхимы почек по данным УЗИ			
- уровень гемоглобина крови	r	0,47	0,02
- характер патологии (ОМП или ПМР) (более выраженное сморщивание почки по данным УЗИ у пациентов с ПМР)	r_{pb}	0,46	0,02

Таким образом, у детей с 1 стадией ХБП нами не установлены корреляции ни с одним из 45 показателей анамнеза, клиники, лабораторно-инструментальных данных с СКФ, но выявлены многочисленные связи между другими параметрами. У детей со 2-4 стадиями ХБП связи с СКФ имели отдельные анамнестические, клинико-лабораторные и визуализационные данные, их можно определить как факторы прогрессирования ХБП.

Для определения значимости полученных результатов мы провели парно-сопряженный отбор пациентов (метод пара-копий), логическую и графическую обработку материала и проанализировали полученные результаты. Парно-сопряженный отбор пациентов осуществлялся среди больных с 1 и 3 стадиями ХБП на основе общих признаков: в первую очередь, характера патологии с учетом степени гидронефроза и/или рефлюкса, метода лечения, степени сморщивания почек, количества пораженных почек, пола, возраста. Остальные анамнестические, клинико-

лабораторные данные были взяты для сравнения: центильные показатели роста и массы тела детей, наличие отягощенной по патологии почек наследственности, наличие выкидышей, патологии беременности, характера родов в анамнезе у матерей, массы тела при рождении ребенка, дебют заболевания, центильные показатели артериального давления, уровень гемоглобина, протеинурии, эритроцитурии, характер флоры при бактериологическом исследовании мочи, состояние концентрационной функции почек. Функциональный почечный резерв у всех детей был снижен.

Анализ проведен у 3-х пар пациентов.

В первой паре пациентов были мальчики, 9-ти лет, имевшие сочетание обструктивной и рефлюксной нефропатии с двух сторон, ПМР 4-5 степени, сморщивание почек 3 степени. Оба пациента получили хирургическое лечение, имели частые обострения пиелонефрита, по поводу которого получали стационарное лечение, включавшее этиотропную антибактериальную терапию в возрастных дозировках с последующим назначением уросептиков. Получали нефропротективную терапию эналаприлом.

Мальчик Б., 2003 года рождения. Ребенок от 2 беременности (1 – выкидыш), протекавшей с гестозом на всем протяжении, первых родов в срок. Масса тела при рождении 3500гр., длина – 51см. Неонатальный период протекал без особенностей, скрининг не проводился.

Первый эпизод мочевой инфекции регистрировался в возрасте 3,5 лет, после перенесенной ангины, вновь повышение температуры тела до фебрильных цифр, дневной энурез, болезненное мочеиспускание. Обследовался в нефрологическом отделении ВОДКБ №1, выявлен двусторонний рефлюксирующий мегауретер, гидронефроз правой почки, уретероэктазия с уровнем обструкции в устье мочеточника, пиелонефрит, обострение. В том же году (2006) в ОДКБ №2 проведена антирефлюксная операция с двух сторон. На контрольных цистограммах через год определялся ПМР 1 степени с двух сторон.

За время наблюдения отмечались эпизоды обострения хронического пиелонефрита 3-4 раза в год, протеинурия отсутствовала в период ремиссии, при обострении была на уровне 0,12-0,35г/л. При бактериологическом исследовании мочи флора не выделялась. Артериальное давление регистрировалось в пределах возрастной нормы до 2012 года. В 2012 году стали отмечаться эпизоды повышения АД до 120/75 мм.рт.ст. Рос и развивался ребенок по возрасту.

При обследовании в 2013 году (9 лет) рост - 148см. (>97 центиля), масса – 59 кг (>97 центиля). Артериальное давление 120/75 мм.рт.ст. (>99 центиля). В общем анализе крови без патологии. Уровень креатинина крови 0,9мг%, мочевины – 4,1мМоль/л. В анализе мочи по Нечипоренко – белок 0,16г/л, лейкоциты $140,3 \times 10^6$ /л (97% нейтрофилы), эритроциты $0,6 \times 10^6$ /л. При бактериологическом исследовании мочи флора не выделена. Уровень СКФ по формуле Шварца 116 мл/мин/1,73м². КОК до белковой нагрузки был равен 136,05 мл/мин/1,73м² (диурез 2,64мл), после белковой нагрузки – 134,23 мл/мин/1,73м² (диурез 2,1мл), ФПР=-1% (отсутствие ФПР). Функция концентрирования не нарушена, при суточном диурезе 840мл, максимальная плотность мочи 1020. По данным УЗИ: правая почка 119×49мм, паренхима 10мм, лоханка при наполненном мочевом пузыре 16мм, после микции 15мм. Левая почка 72×34мм, паренхима 7мм, лоханка при наполненном мочевом пузыре и после микции – 7мм. Оскуднение кровотока выявлено с двух сторон. Заключение: сморщивание левой почки, снижение толщины паренхимы, диффузные изменения паренхимы с оскуднением кровотока с двух сторон. Пиелоэктазия с двух сторон. По данным в/в урографии: сморщивание левой почки с потерей коры 3 степени. Гидронефротическая трансформация правой почки с потерей коры 3 степени. Нарушение уродинамики с двух сторон.

Таким образом, у ребенка регистрировалась 1 стадия ХБП.

Мальчик А., 2003 года рождения. Ребенок от 1 беременности, протекавшей с гестозом на всем ее протяжении, 1 самостоятельных родов в срок. Масса тела при рождении 2700гр., длина – 50см. Наследственность отягощена по нефропатии. Из роддома ребенок переведен в отделение патологии новорожденных по поводу перинатального поражения ЦНС, где выявлены признаки двустороннего гидронефроза. Далее наблюдался в ОДКБ №2 – двусторонний уретерогидронефроз на фоне стриктуры нижней трети мочеточников, рефлюкса с обеих сторон 5 степени. С 2004 года проведены множественные операции на мочевых путях: по Стивенсону-Маршаллу (2004 г.), нефростомия с двух сторон (2005 г.), закрытие уретерокутанеостомы справа в 2008 году. При контрольном обследовании в 2011 году с проведением уро- и цистографии мегауретер слева сохранялся.

За время наблюдения хронический пиелонефрит имел непрерывно-активное течение, протеинурия стойкая 0,365-1,1 г/л. При бактериологическом исследовании мочи флора не выделялась. Артериальное давление регистрировалось в пределах возрастной нормы до 2011 года. В 2011 году стали отмечаться эпизоды повышения АД до 125/80 мм.рт.ст., повышение креатинина крови до 1,3 мг%, мочевины – 10,1 мМоль/л. С 2012 года диагностирована хроническая почечная недостаточность.

При обследовании в 2013 году (9 лет) рост - 127см. (25 центиль), масса – 23 кг (25 центиль). Артериальное давление 140/90 мм.рт.ст. (>99 центиля). В общем анализе крови без патологии. Уровень креатинина крови 1,25мг%, мочевины – 10,1мМоль/л. В анализе мочи по Нечипоренко – белок 1,0 г/л, лейкоциты $958,7 \times 10^6$ /л (99% нейтрофилы), эритроциты $0,2 \times 10^6$ /л. При бактериологическом исследовании мочи флора не выделена. Уровень СКФ по формуле

Шварца 58 мл/мин/1,73м². ФПР не исследовался. Функция концентрирования снижена, при суточном диурезе 1200мл, максимальная плотность мочи 1010. По данным УЗИ: правая почка 100×40мм, паренхима 10-7 мм, лоханка при наполненном мочевом пузыре 16мм, после микции 15мм, чашечки 16-17мм, мочеточник в верхней трети 14мм. Левая почка 96×30мм, паренхима 7-9мм, лоханка при наполненном мочевом пузыре и после микции – 22мм, чашечки 13-17мм, мочеточник 12-14мм. Оскуднение кровотока выявлено с двух сторон. Заключение: признаки пиелоэктазии, гидрокаликоза, уретерэктазии в верхней трети с двух сторон, снижения толщины паренхимы, диффузных изменений паренхимы с оскуднением кровотока с двух сторон.

Таким образом, у ребенка регистрировалась 3 стадия ХБП.

Во второй паре пациентов так же оказались мальчики, 15-16-ти лет, имевшие ПМР 4-5 степени с двух сторон, сморщивание почек 3 степени, оперативная коррекция была проведена обоим, степень ПМР была снижена до 1-2. Обострения пиелонефрита у обоих пациентов купировались в стационаре, этиотропную антибактериальную терапию получали в возрастных дозировках с последующим назначением уросептиков (постоянно).

Мальчик Л., 1997 года рождения. Ребенок от 3 беременности (1- выкидыш, 2- мертворожденный), протекавшей без особенностей, вторых срочных родов. Масса при рождении 3400гр., длина тела 53 см. Ребенку скрининг УЗИ в возрасте 1 мес. не проводился, до года наблюдался у невролога по поводу перинатального поражения ЦНС. Наследственность по нефропатии не отягощена.

Впервые изменения со стороны мочи (лейкоцитурия) были выявлены в 3 года, при УЗ-исследовании почек – пиелоэктазия с двух сторон, рекомендовано обследование в отделении урологического профиля, от которого родители отказались. Далее у нефролога и уролога не наблюдались, ребенок лечения не получал. Впервые обследован в нефрологическом отделении ВОДКБ №1 в 2003 году (6 лет) выявлен двусторонний мегауретер, ПМР 3-4 степени с двух сторон. После консультации в Научном центре здоровья детей РАМН, г. Москва, было проведено оперативное лечение – резекция предпузырного отдела обоих мочеточников с неоимплантацией по Коэну (2003г.). В 2007 году было выявлено рецидивирование ПМР до 4 степени слева – выполнена антирефлюксная операция по методике Политано-Леатбеттера слева. В 2009 году (11 лет) при очередном обследовании был вновь выявлен рецидив ПМР слева 3 степени, очередная коррекция ПМР была проведена эндоскопически. ПМР слева рецидивировал в 2011 и 2012 годах, коррегировался в Научном центре здоровья детей, г. Москва эндоскопически коллагеном.

За время наблюдения отмечались эпизоды обострения хронического пиелонефрита 1-2 раза в год, при этом лейкоцитурия была невысокая, протеинурия отсутствовала (и в период ремиссии тоже). При бактериологическом исследовании мочи выделялась типичная флора (E. coli).

Артериальное давление регистрировалось в пределах возрастной нормы. Рос и развивался ребенок по возрасту.

При обследовании в 2013 году рост - 179см. (97 центиль), масса – 56 кг (50 центиль). Артериальное давление 120/70 мм.рт.ст. (50 центиль). В общем анализе крови без патологии. Уровень креатинина крови 0,9мг%, мочевины – 4,1мМоль/л. В анализе мочи по Нечипоренко – белка нет, лейкоциты $6,6 \times 10^6$ /л, эритроциты $0,1 \times 10^6$ /л. При бактериологическом исследовании мочи выделена E. coli (100тыс. КОЕ/мл). Уровень СКФ по формуле Шварца 140 мл/мин/1,73м². КОК до белковой нагрузки был равен 150,1 мл/мин/1,73м² (диурез 2,24мл), после белковой нагрузки – 136,2 мл/мин/1,73м² (диурез 2,1мл), ФПР=-9% (снижение ФПР). Функция концентрирования не нарушена, при суточном диурезе 620мл, максимальная плотность мочи 1023. По данным УЗИ: правая почка 100×32мм, паренхима 10мм, лоханка при наполненном мочевом пузыре 17мм, после микции 18мм, мочеточник в нижней трети 12мм. Левая почка 93×30мм, паренхима 9мм, лоханка при наполненном мочевом пузыре 15мм, после микции – 17мм. Оскуднение кровотока выявлено с двух сторон. Таким образом, выявлено уменьшение в размерах обеих почек (сморщивание), снижение толщины паренхимы, диффузные изменения паренхимы с оскуднением кровотока с двух сторон. Пиелозктазия с двух сторон.

Таким образом, у ребенка регистрировалась 1 стадия ХБП.

Мальчик М., 1996 года рождения. Ребенок от первой беременности, протекавшей с гестозом второй половины беременности, на фоне пиелонефрита, первых родов в срок (экстренное кесарево сечение, узкий таз). Масса тела при рождении 3950гр., длина 52см. До года наблюдался у невролога по поводу перинатального поражения ЦНС. Скрининг УЗИ в возрасте 1 мес. не проводился.

Ребенок заболел остро в возрасте 2 лет, с повышения температуры тела до 39,6°С, появления болезненного, прерывистого мочеиспускания. Обследован в ВОДКБ №1, где был выявлен смешанный ПМР 4 степени с двух сторон, вторичный пиелонефрит, обострение. От оперативного лечения родители отказались. Повторно обследован в ВОДКБ №1 в 2001 году, диагноз прежний, от лечения родители отказались. В 2004 году ребенок был обследован в ОДКБ №2, где диагностирован хронический пиелонефрит, связанный с рефлюксом, двусторонний мегауретер, смешанный ПМР 4 степени, сморщивание левой почки, выявлены признаки почечной недостаточности. В 2005 году в Научном центре здоровья детей РАМН, г. Москва проведена хирургическая коррекция – резекция дистальных отделов обоих мочеточников с неоимплантацией в мочевой пузырь по методике Политано-Леатбеттера. С этого момента регулярно наблюдался в нефрологическом отделении ВОДКБ №1, в анализах мочи сохраняется стойкая протеинурия, в крови – повышение креатинина и мочевины.

При обследовании в 2013 году рост 172 см. (50 центиль), масса тела 56 кг. (25 центиль). Артериальное давление 140/80 мм.рт.ст. (99 центиль). В общем анализе крови без патологии. Уровень креатинина крови 3,4 мг%, мочевины – 15,4 мМоль/л. В анализе мочи по Нечипоренко - белок 0,69г/л, лейкоциты $15,9 \times 10^6$ /л, эритроциты $1,8 \times 10^6$ /л. При бактериологическом

исследовании мочи выделена *Pseudomonas aeruginosa* (10^5 КОЕ/мл). Уровень СКФ по формуле Шварца 35,4 мл/мин/1,73м². ФПР не исследовался. Функция концентрирования снижена, при суточном диурезе 1035мл, максимальная плотность мочи 1005. По данным УЗИ: правая почка 90×28мм, паренхима 8мм, лоханка при наполненном мочевом пузыре и после микции 14мм. Левая почка 88×35мм, паренхима 10мм, лоханка при наполненном мочевом пузыре и после микции 18мм. Оскуднение кровотока выражено с двух сторон. Таким образом, выявлено уменьшение в размерах обеих почек (сморщивание), снижение толщины паренхимы, диффузные изменения паренхимы с выраженным оскуднением кровотока с двух сторон. Пиелозктазия с двух сторон.

Таким образом, у больного М. ребенка регистрировалась 3 стадия ХБП.

Третью пару больных составили мальчики 11-ти лет, имевшие ПМР 3-4 степени с двух сторон, сморщивание почек 3 степени, оперативная коррекция была проведена обоим, степень ПМР была снижена до 0-1. Анамнез заболевания у обоих пациентов был схож.

Мальчик В. 2002 года рождения. Ребенок от 2 беременности (1 – выкидыш), протекавшей с угрозой прерывания в первой половине, первых срочных родов путем кесарева сечения (крупный плод). Масса при рождении 4200гр., длина – 56 см. Наблюдался неврологом по месту жительства по поводу перинатального поражения ЦНС. В возрасте 1 мес. на скрининговом УЗИ почек была выявлена пиелозктазия с двух сторон, однако ребенок не наблюдался, повторного УЗИ не проводили. В возрасте 5 лет (2007 год) в анализах мочи была обнаружена лейкоцитурия, проведено УЗ-исследование почек, которое показало уретерогидронефроз с двух сторон, истончение паренхимы почек с двух сторон. Ребенок обследован в нефрологическом отделении ВОДКБ №1, где выявлен ПМР 4 степени слева, 3 степени справа, потеря коры левой почки 3 степени, правой почки - 2 степени. В том же году консультирован в Научном центре здоровья детей, г. Москва, рекомендовано оперативное лечение, там же была проведена антирефлюксная операция по методике Политано-Леатбеттера с двух сторон. Через год на контрольном обследовании ПМР сохранялся с двух сторон 3 степени, по поводу чего была проведена повторная коррекция рефлюкса по методике Политано-Леатбеттера. В 2010 году (8 лет) при очередном обследовании был выявлен ПМР слева 2 степени, справа 1, очередная коррекция ПМР была проведена эндоскопически. В 2011-2013 годах данных за пузырно-мочеточниковый рефлюкс не было. За время наблюдения у пациента отмечалось рецидивирование пиелонефрита – 1-2 раза в год. При этом при бактериологическом исследовании мочи флора не была выделена, либо была получена смесь флоры. Протеинурия ни разу не отмечалась. Артериальное давление регистрировалось в пределах возрастной нормы. В физическом развитии ребенок не отставал.

При обследовании в 2013 году (11 лет) рост – 152 см. (50 центиль) масса – 50 кг (97 центиль). Артериальное давление 110/60 мм.рт.ст. (50 центиль). В общем анализе крови без патологии. Уровень креатинина крови 0,71мг%, мочевины – 5,1ммоль/л. В анализе мочи по Нечипоренко – белка нет, лейкоциты $45,6 \times 10^6$ /л, эритроциты $0,1 \times 10^6$ /л. При бактериологическом

исследовании мочи выделена смесь флоры. Уровень СКФ по формуле Шварца 118 мл/мин/1,73м². КОК до белковой нагрузки был равен 110,26 мл/мин/1,73м² (диурез 2,0мл), после белковой нагрузки – 107,2 мл/мин/1,73м² (диурез 2,2мл), ФПР=-3% (отсутствие ФПР). Функция концентрирования не нарушена, при суточном диурезе 950мл, максимальная плотность мочи 1022. По данным УЗИ: правая почка 87×32мм, паренхима 10мм, лоханка при наполненном мочевом пузыре 20мм, после микции 19мм. Левая почка 85×31мм, паренхима 8мм, лоханка при наполненном мочевом пузыре и после микции – 22мм. Оскуднение кровотока выявлено с двух сторон. Заключение: уменьшение в размерах обеих почек (сморщивание), снижение толщины паренхимы, диффузные изменения паренхимы с оскуднением кровотока с двух сторон. Пиелэктазия с двух сторон.

Таким образом, у ребенка регистрировалась 1 стадия ХБП.

Мальчик Д. 2002 года рождения. Ребенок от 10 беременности (1- роды, 2-9 мед.аборты, 10-11 – роды), протекавшей с гестозом, вторых самостоятельных родов в срок. Масса тела при рождении – 3890гр., длина – 56см. Наследственность отягощена – аномалия почек по линии матери. Неонатальный период протекал без особенностей. В возрасте 1 мес. был проведен скрининг УЗИ, где выявлена пиелэктазия с двух сторон. До 4 лет ребенок не обследовался. В 4 года перенес скарлатину, после чего в анализах мочи отмечалась лейкоцитурия, жалобы на болезненные мочеиспускания. На УЗИ почек: уретерогидронефроз с дефицитом паренхимы почек с двух сторон. При обследовании в ВОДКБ №1 был выявлен ПМР 4 степени с 2 сторон, потеря коркового слоя почек 3 степени с 2 сторон. Данный пациент также был консультирован в Научном центре здоровья детей, г. Москва, рекомендовано оперативное лечение, там же были проведены 2 антирефлюксные операции по методике Политано-Леатбеттера с двух сторон в 2006 и 2007 годах. В 2010 году при очередном обследовании выявлен ПМР с двух сторон 2 степени, очередная коррекция ПМР была проведена эндоскопически. В 2011-2013 годах данных за пузырно-мочеточниковый рефлюкс не было. За время наблюдения у ребенка отмечалось частое рецидивирование пиелонефрита – 4-6 раз в год с массивной лейкоцитурией, протеинурией до 0,8г/л. При бактериологическом исследовании мочи определялась атипичная флора (*Pseudomonas aeruginosa*). Артериальное давление регистрировалось в пределах возрастной нормы. В физическом развитии ребенок не отставал. С 2012 года регистрировалось стойкое повышение креатинина крови (1,37мг%), СКФ 57 мл/мин/1,73м² – была диагностирована 3 стадия ХБП (ХПН).

При обследовании в 2013 году (11 лет) рост 142 см. (50 центиль), масса тела 35 кг. (50 центиль). Артериальное давление 120/75 мм.рт.ст. (95 центиль). В общем анализе крови без патологии. Уровень креатинина крови 1,38 мг%, мочевины – 10,9 ммоль/л. В анализе мочи по Нечипоренко - белок 0,212г/л, лейкоциты 94,7×10⁶/л (98% нейтрофилы), эритроциты 10,6×10⁶/л. При бактериологическом исследовании мочи выделена *Pseudomonas aeruginosa* (100тыс. КОЕ/мл). Уровень СКФ по формуле Шварца 56,4 мл/мин/1,73м². ФПР не исследовался. Функция концентрирования снижена, при суточном диурезе 1380мл, максимальная плотность мочи 1008. По данным УЗИ: правая почка 103×40мм, паренхима 9-8мм, лоханка при наполненном мочевом

пузыре и после микции 72×56мм, мочеточник 19-34мм. Левая почка 107×42мм, паренхима 6-8мм, лоханка при наполненном мочевом пузыре и после микции 72×49мм, мочеточник 26-16,8мм. Оскуднение кровотока выражено с двух сторон. Заключение: Уретерогидронефроз с двух сторон, резкое снижение толщины паренхимы, диффузные изменения паренхимы с выраженным оскуднением кровотока с двух сторон.

Таким образом, у пациента регистрировалась 3 стадия ХБП.

Была проанализирована каждая пара пациентов, результаты представлены в таблице 26. Из таблицы видно, что данные анамнеза детей (способ родоразрешения, масса тела при рождении) различны, однако общим остается патологическое течение беременности для всех пациентов и с 1 стадией, и с 3 стадией ХБП. Интересен факт, что у детей, имеющих 3 стадию ХБП была отягощена наследственность по нефропатиям (их матери страдали хроническим пиелонефритом), тогда как у детей с 1 стадией ХБП наследственность не отягощена. Манифестация клиникой мочевой инфекции имела место у всех детей (повышение температуры тела до фебрильных цифр и/или дизурии, и/или лейкоцитурия), однако у детей, имеющих 3 стадию ХБП инфекция мочевой системы манифестировала на 1-3 года раньше, чем у детей с 1 стадией ХБП. В этиологии пиелонефрита у детей с 3 стадией ХБП отмечалась атипичная флора (*Pseudomonas aeruginosa*), а у детей с 1 стадией ХБП типичная флора (*E. coli*), особенно это касается детей с ПМР. Анализировались бактериологические посевы за все время наблюдения: у мальчиков Д. и М. с ХБП 3 стадии практически при каждом обострении пиелонефрита высевалась именно *Pseudomonas aeruginosa*, у ребенка Л. преобладающей флорой оказалась *E. coli*, а атипичная флора не высевалась за время наблюдения ни разу.

Характеристика копий-пар пациентов

ФИО	1 пара ОМП+ПМП		2 пара ПМП 4-5 степени		3 пара ПМП 3 степени	
	Б. ХБП 1ст	А. ХБП 3ст	Л. ХБП 1ст	М. ХБП 3ст	В. ХБП 1ст	Д. ХБП 3ст
Пол / Возраст	М / 9	М / 9	М / 16	М / 15	М / 11	М / 11
СКФ по Шварцу, мл/мин/1,73м ²	116	56	140	35,4	117,8	57
Креатинин, мг%	0,7	1,25	0,9	3,4	0,71	1,38
Мочевина, мм/л	7,4	10,1	4,1	16,8	5,1	10,9
Функция концентрирования	сохранена	снижена	сохранена	снижена	сохранена	снижена
Центиль роста	>97	25	97	50	90	50
Центиль веса	>97	25	50	25	10	50
Наследственность по патологии почек	нет	есть	нет	есть	нет	есть
Выкидыши в анамнезе	есть	нет	есть	нет	есть	нет
Беременность	гестоз	гестоз	угроза прерывания	гестоз	угроза прерывания	гестоз
Роды	кесарево сечение	самостоятельные	самостоятельные	кесарево сечение	кесарево сечение	самостоятельные
Масса при рождении, гр.	3500	2700	3400	4000	4200	3890
Характер дебюта заболевания	лейкоцитурия	лейкоцитурия	лейкоцитурия	дизурии	лейкоцитурия	дизурии
Манифестация ИМС, возраст (годы)	3	0	4	2	5	4
Стаж заболевания, годы	6	9	11	14	6	7
Центиль систолического АД	95	>95	50	>95	50	95
АГ	есть	есть	нет	есть	нет	есть
Нв, г/л	133	129	151	132	155	129
Протеинурия при обострении/ремиссии	о+р+	о+р+	о-р-	о+р+	о-р-	о+р+
Протеинурия, г/л	0,16	1	0	0,69	0	0,212
Эритроцитурия ×10 ⁶ /л	0,6	0,1	0,1	0,03	0	10,6
Выделяемая флора (моча)	нет	нет	типичная	атипичная	нет	атипичная

При сравнении физического развития больных, было отмечено, что оно не было снижено, но центильные значения длины и массы тела у детей с ХБП 3 стадии были меньше (рис. 15).

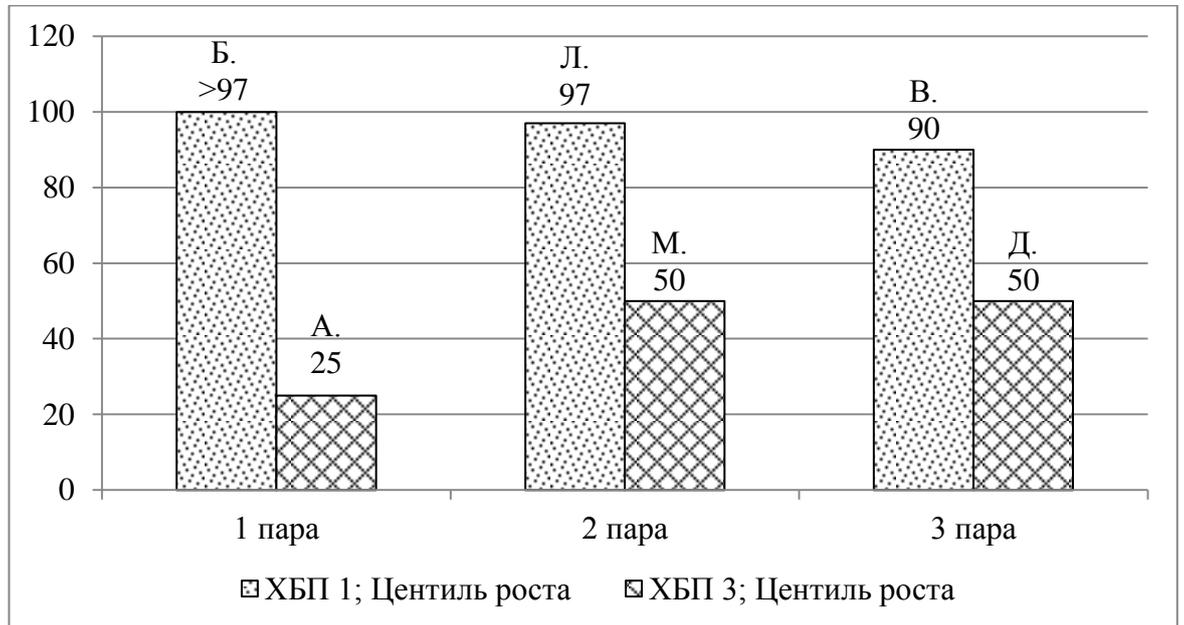


Рис. 15. Центильные показатели длины тела у пациентов с учетом стадии ХБП (метод пара-копий)

Таким же образом мы сравнили следующие клинико-лабораторные показатели: артериальное давление (центильные показатели с учетом пола, возраста и роста детей), протеинурию, гемоглобин крови.

Артериальная гипертензия регистрировалась у всех детей с ХБП 3 стадии, а среди детей с 1 стадией ХБП только у ребенка, имеющего сочетание в диагнозе обструктивной и рефлюксной нефропатии. У детей с ХБП 1 стадии, имеющих ПМР артериальная гипертензия не отмечалась (рис.°16).

Сходная ситуация оказалась при сравнении копий-пар по признаку наличия/отсутствия протеинурии: у детей с 3 стадией ХБП протеинурия регистрировалась и была стойкой (наблюдалась и в ремиссию пиелонефрита и при его обострении). У мальчика с ХБП 1 стадии и сочетанием в диагнозе обструктивной и рефлюксной нефропатии протеинурия так же отмечалась, стойкая, но уровень ее был ниже. Дети с ПМР и 1 стадией ХБП протеинурию не имели (рис. 17).

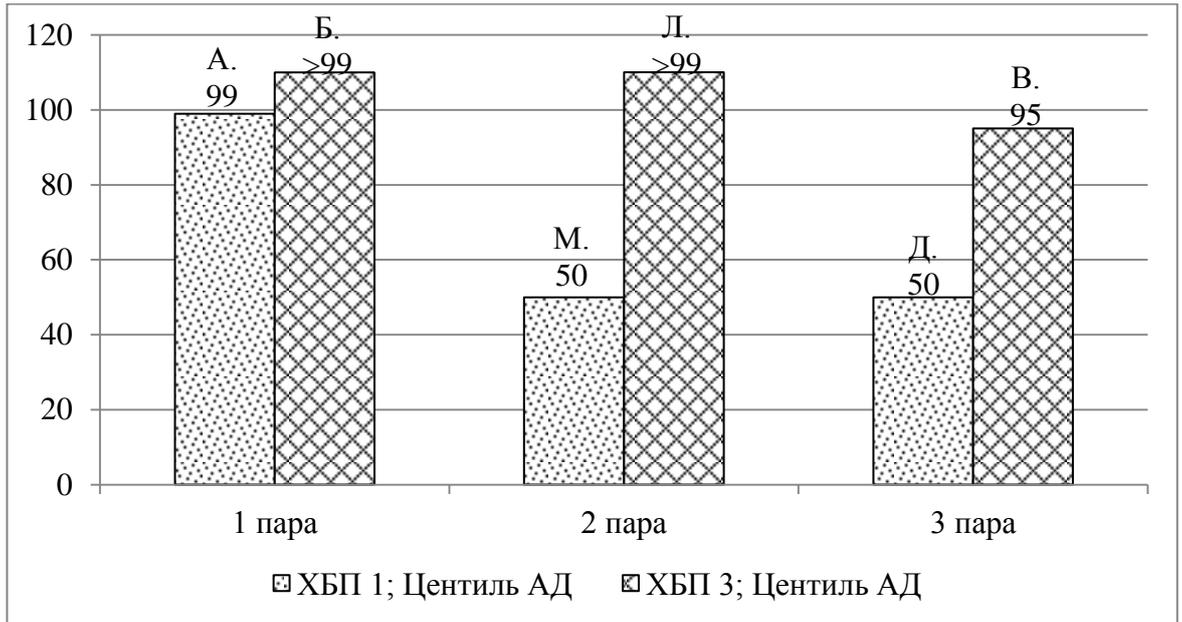


Рис. 16. Центильные показатели артериального давления у пациентов с учетом стадии ХБП (метод пара-копий)

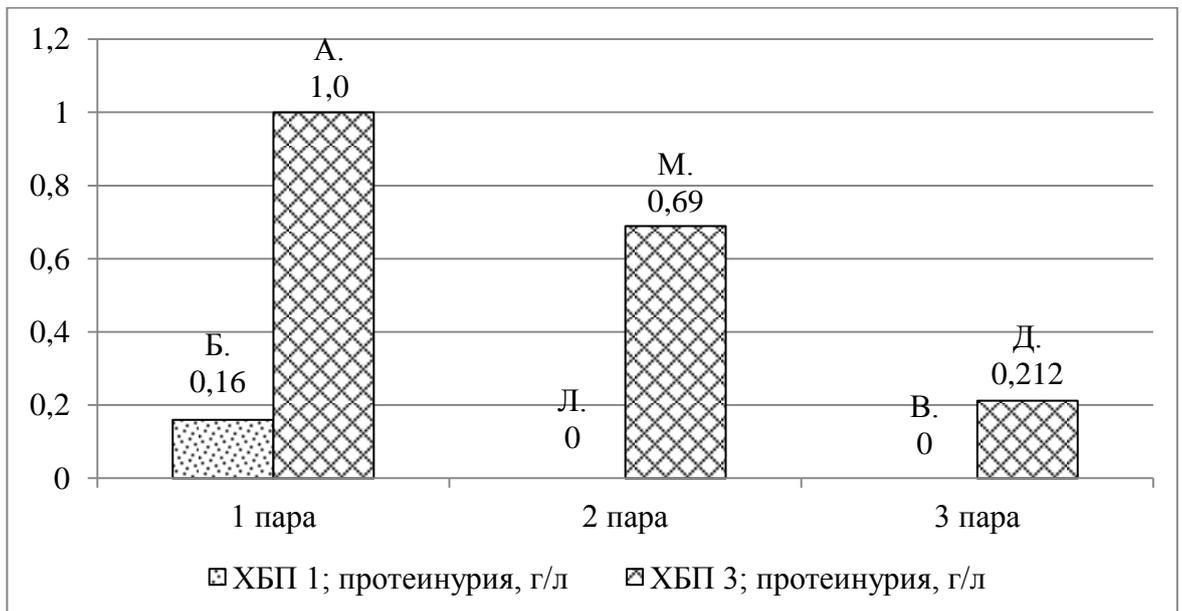


Рис. 17. Уровень протеинурии у пациентов с учетом стадии ХБП (метод пара-копий)

Ни у кого из детей не отмечалось анемии, однако уровень гемоглобина крови у детей с ХБП 3 стадии всегда был несколько ниже, по сравнению с их парой, но статистическая значимость получена не была ($p > 0,05$) (рис. 18).

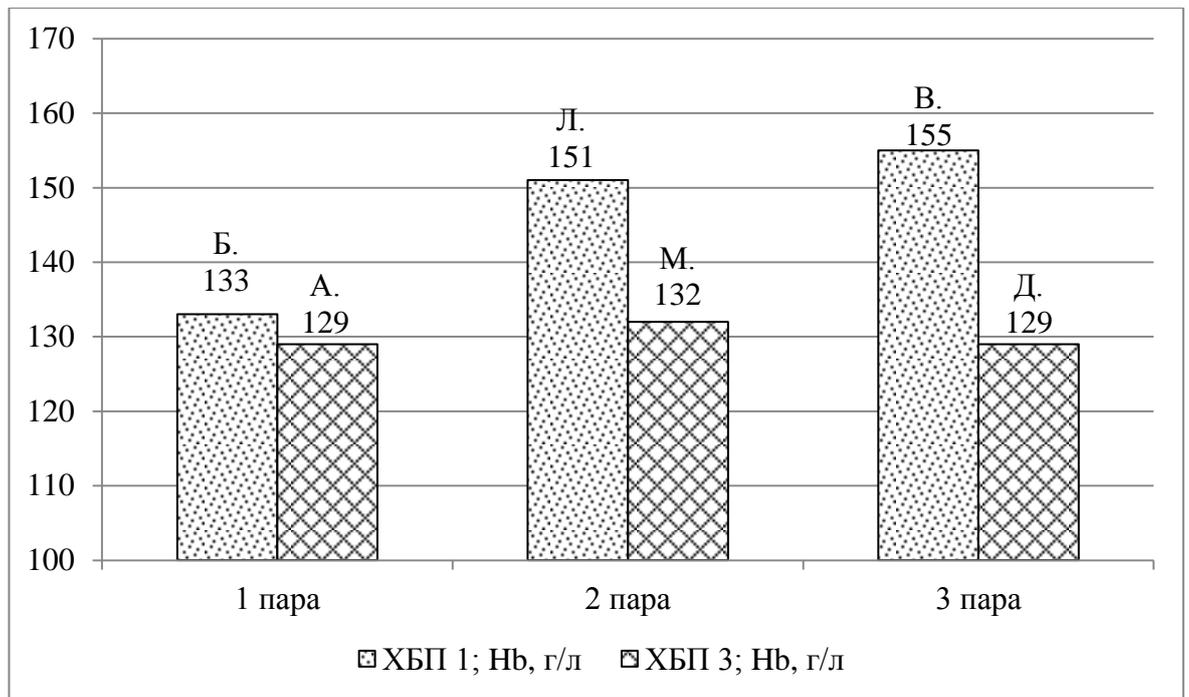


Рис. 18. Уровень гемоглобина крови у пациентов с учетом стадии ХБП (метод пара-копий)

Концентрационная функция почек у больных 1 стадии ХБП не была нарушена, тогда как у пациентов с ХБП 3 стадии закономерно была снижена.

Функциональный почечный резерв, как было указано, отсутствовал у всех детей с ХБП 1 стадии.

Таким образом, в прогрессировании ХБП у детей с обструктивными и рефлюксными нефропатиями существенную роль играли уровень артериального давления (артериальная гипертензия) и протеинурии. Именно эти показатели неизменно имели место у детей с ХБП 3 стадии. Кроме того, для детей с ПМР имеет значение этиология инфекции мочевой системы, а именно атипичная флора (псевдомонады, протей, клебсиелла). Свою роль играла и наследственная отягощенность по развитию нефропатий.

Заключение.

На 1 стадии ХБП у детей с обструкцией мочевых путей и пузырно-мочеточниковым рефлюксом не выявлены корреляции клинико-лабораторных показателей с СКФ.

Маркерами прогрессирования при 2-4 стадии ХБП у детей с обструкцией мочевых путей и пузырно-мочеточниковым рефлюксом, кроме протеинурии и артериальной гипертензии, являются: мужской пол, двустороннее поражение, анемия, атипичная флора при обострении ИМС.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Хроническая болезнь почек прочно завоевала свои позиции в нефрологии и педиатрии, несмотря на относительно недавнее введение этого термина в практическое здравоохранение (с 2002 года, рекомендации K/DOQI). В настоящее время ХБП остается одной из самых актуальных и дискуссионных проблем не только в нефрологии, но и педиатрии. ХБП в детской популяции сопровождается высоким риском развития ХПН и инвалидизации уже в детском или взрослом молодом возрасте. ХБП достаточно полно и широко изучена у взрослых, выявлены и классифицированы маркеры развития и прогрессирования болезни, однако многие из них не применимы у детей, в том числе потому, что структура ХБП у детей и взрослых значительно различается. Поэтому одним из актуальных направлений современной детской нефрологии является выявление и изучение маркеров ХБП у детей с целью разработки программ, направленных на замедление прогрессирования и развития ХПН. Поскольку ХБП – это наднозологическое понятие, в основном, работы посвящены изучению общих, не зависящих от этиологии, маркеров формирования и прогрессирования ХБП у детей [25, 50, 99, 105, 114, 127]. В настоящее время отдельные исследования посвящены поиску новых маркеров прогрессирования ХБП (в том числе при изучении геномики, протеомики и др.). Однако такие показатели сложно и экономически затратно исследовать в практической работе нефролога, педиатра, поэтому необходима разработка простых, доступных маркеров, основанных на клиническом, лабораторном и визуализационном обследовании детей с учетом этиологии ХБП. Как известно, в структуре развития ХБП, так же как и в ее прогрессировании, основное место занимают врожденные и наследственные заболевания почек, а именно: обструктивные и рефлюксные нефропатии, кистозные поражения почек, гипоплазия почек. Отдельные исследования в педиатрии посвящены выявлению маркеров ХБП у детей в зависимости от этиологии, однако не выделено четких критериев ХБП и ее прогрессирования у детей на ранних

стадиях, то есть первой и второй [25, 33, 52, 59, 89]. При этом важно определение не только «общих» маркеров ХБП, но и маркеров при врожденных и наследственных заболеваниях почек и мочевыводящих путей, то есть той патологии, которая у детей является ведущей в формировании и прогрессировании хронической болезни почек.

Целью нашего исследования явилось определение маркеров ХБП у детей при врожденных аномалиях мочевой системы и аутосомно-доминантной поликистозной болезни для оптимизации диагностики и профилактики хронической почечной недостаточности.

Было осуществлено проспективное (в течение 5-ти лет - с 2009 по 2013г.г.) наблюдение 163 детей и подростков с ХБП 1-5 стадий. Среди них мальчиков и девочек было приблизительно поровну (88 и 75 соответственно). Средний возраст больных к началу исследования составил $9,8 \pm 4,8$ лет (от 1 мес. до 17 лет). Средний возраст детей на момент диагностики заболевания почек составил $3,7 \pm 4,5$ лет (от периода новорожденности до 16 лет).

Все дети были разделены на группы в зависимости от стадий ХБП. Согласно классификации данной наднелогической формы заболевания мы выделяли 5 стадий [95], 3-5 стадии ХБП соответствуют хронической почечной недостаточности (ХПН).

Для оценки СКФ мы использовали формулу Шварца [106], хотя существуют работы, указывающие, что данная формула не совсем объективно определяет СКФ у детей с нарушением диуреза, а именно с тяжелым ПМР, сахарным диабетом [5].

Мы обследовали 127 детей с 1 стадией ХБП, 15 детей со 2 стадией, и 21 ребенка с 3-5 стадиями, т.е. с ХПН.

Поскольку в литературе указывается, что ведущая роль в развитии и прогрессировании ХБП у детей принадлежит врожденным и наследственным заболеваниям почек и мочевыводящих путей (в первую очередь САСУТ, кистозным поражением и дисплазии почек) [15, 18, 42, 59,78], мы включили в исследование детей с данной патологией. У всех детей с 1 и 2 стадиями ХБП

этиология заболевания была связана с врожденной патологией почек и/или мочевых путей или наследственным заболеванием (40 детей с обструкцией мочевых путей, 44 ребенка с пузырно-мочеточниковым рефлюксом II-IV степени, 27 пациентов с АДПБ, 11 – с кистозной дисплазией почки и 20 детей с гипоплазией почки).

Для определения маркеров различных стадий ХБП и маркеров, связанных с этиологией заболевания мы провели динамический анализ клинических, лабораторных и визуализирующих методов обследования (минимум 1 раз в год) на протяжении 5 лет (проспективное исследование). Учитывались также анамнестические данные, включающие наследственность, течение пренатального, неонатального периода (в том числе пренатальный и неонатальный скрининг УЗИ).

Для определения маркеров прогрессирования мы провели корреляционный анализ изучаемых анамнестических, клинических, лабораторных данных и данных УЗИ почек с СКФ и уровнем креатинина. Учитывали те показатели, которые были связаны с СКФ и уровнем креатинина крови.

При 1 стадии ХБП у детей выявлены следующие клинические и лабораторные изменения: у 16,5% больных имела место артериальная гипертензия (от 130/80 мм рт.ст. до 160/100 мм рт.ст), у 47,2% - протеинурия (от 0,14 г/л до 4,3 г/л), у 15,0% - гематурия (от $1,5 \times 10^6$ /л до 110×10^6 /л), снижение уровня гемоглобина крови отмечалось у 16,5% пациентов (от 110 г/л до 94 г/л), ФПР был снижен у 68,2%, а функция концентрирования – у 31,5%. По данным УЗ-исследования почек у 41,0% детей было выявлено уменьшение толщины паренхимы и у 55,1% нарушение кровотока.

Таким образом, уже при 1 стадии ХБП большинство детей имели снижение ФПР и более половины – нарушение кортикального кровотока по данным УЗДС и уменьшение толщины паренхимы почек. То есть на 1 стадии ХБП у детей необходимо исследовать не только структуру почки по данным

УЗИ, но и ее кровотоков, что также подтверждается другими исследователями [22, 29, 34].

При исследовании этиологических групп были выявлены существенные различия в исследуемых показателях.

Среди 13,8% детей с артериальной гипертензией в группе кистозных поражений почек и гипоплазии почек максимально часто она выявлялась у пациентов с АДПБ - 22,2%, по сравнению с кистозной дисплазией - 9,1% и с гипоплазией почки - 5,0%. В этой группе больных уровень артериального давления был связан с уровнем протеинурии ($R=0,59$; $p=0,00000$), ФПР ($R=-0,37$; $p=0,01$), СКФ ($R=0,59$; $p=0,001$), уровнем креатинина и мочевины крови ($R=0,72$; $p=0,00000$ и $R=0,23$; $p=0,04$ соответственно). Максимальные связи установили с уровнем креатинина крови, протеинурией и с СКФ. Это указывает на важность артериальной гипертензии не только как маркера ХБП уже на 1 стадии, но и как маркера прогрессирования [51, 57, 58, 100].

Среди детей с ОМП и ПМП артериальная гипертензия регистрировалась у 13 пациентов (18,8%), 9 из которых (27,3%) имели обструкцию мочевых путей и 4 (11,1%) ПМП. В этой группе уровень артериального давления статистически значимо коррелировал с уровнем креатинина крови ($R=0,69$; $p=0,00000$), а также с уровнем протеинурии ($R=0,44$; $p=0,0001$), менее значимо с ФПР ($R=-0,38$; $p=0,002$) и толщиной паренхимы почек по данным УЗИ ($R=-0,28$; $p=0,02$).

Протеинурия также имела неодинаковую частоту среди обследованных детей с 1 стадией ХБП. Максимально часто протеинурия выявлялась у детей с обструкцией мочевых путей – в 69,7%, несколько реже у детей с ПМП – 52,8%. При корреляционном анализе протеинурия у детей с 1 стадией ХБП, в этиологии которой имели место ОМП и ПМП, была связана с артериальной гипертензией ($R=0,44$; $p=0,0001$), мочевиной крови ($r=0,38$; $p=0,001$), концентрационной функцией почек ($r_{pb}=-0,34$; $p=0,004$).

Среди пациентов с кистами и гипоплазией почки чаще всего протеинурия регистрировалась в группе АДПБ – у 48,2% больных. У детей с

кистозной дисплазией почки протеинурия отмечалась только у одного ребенка (9,1%), а в группе детей с гипоплазией одной почки в 20%. В группе с кистозными поражениями или гипоплазией почек протеинурия имела связи с уровнем креатинина крови ($r=0,42$; $p=0,00009$), артериального давления ($R=0,58$; $p=0,00000$), возрастом ребенка на момент диагностики заболевания ($r=0,48$; $p=0,000009$).

Таким образом, протеинурия и артериальная гипертензия в нашем исследовании достаточно часто выявлялась уже на 1 стадии ХБП, особенно при обструкции мочевых путей, ПМР и АДПБ, они являются и критериями прогрессирования, на что указывают и другие авторы [100, 113, 118, 119]. Интересен факт корреляции протеинурии с характером бактериурии, выделенной при присоединении ИМС в группе детей с ПМР и обструкцией мочевых путей. То есть при атипичной бактериурии можно ожидать более тяжелое течение ХБП и ее прогрессирование.

Гематурия регистрировалась практически с одинаковой частотой в группе ОМП и ПМР (24,2% и 19,4% соответственно) и всегда сопровождалась протеинурией. В группе детей с кистами и гипоплазией почки эритроцитурия регистрировалась значительно реже – только у троих из всех обследованных детей (5,2%): у двоих детей с гипоплазией почки (10,0%) и у одного ребенка с АДПБ (3,7%). Видимо, гематурия имеет меньшее значение как маркер ХБП 1 стадии у детей с данной этиологией заболевания.

Несмотря на то, что анемия регистрировалась среди обследованных детей (у 45,5% детей с кистозной дисплазией почки, 14,8% - с АДПБ, 30,0% - с гипоплазией почки, 13,9% - с ПМР и только 3,0% детей с ОМП), мы не можем расценить ее как маркер ХБП 1 стадии, поскольку она не имела статистически значимых связей с параметрами, определяющими структурное и/или функциональное состояние почки. Анемия в группе детей с 1 стадией ХБП встречалась в основном у детей в возрасте 3-5 лет, возможно, это были дети с дефицитной анемией. Однако, некоторые авторы (Wong H. и соавторы,

2006 г.) также отмечают достаточно высокую частоту анемии уже на ранних стадиях ХБП - до 30%. [116].

Концентрационная функция напрямую отражает состояние почек, является признаком поражения преимущественно почечных канальцев. Так, при развитии и прогрессировании ХБП изостенурия проявляется раньше, чем азотемия, и раньше, чем снижение клубочковой фильтрации. В литературе последних лет нечасто обсуждается вопрос нарушения функции концентрирования и его значение для развития и прогрессирования ХБП [145].

Среди обследованных нами больных ХБП 1 стадии снижение функции концентрирования было распределено следующим образом: максимально часто это снижение наблюдалось при ОМП – в половине случаев (51,5%), в 2 раза реже у детей с ПМР (22,2%) и только у 6,9% детей с гипоплазией и кистами почек ($p < 0,05$).

Полученные результаты, в целом, отражают общее состояние почек при разной патологии – у пациентов с ОМП и ПМР почечная ткань подвергается гидростатической нагрузке, что вызывает в итоге склерозирование ткани и утрату свойственных ей функций, концентрационной в том числе. Дети с ОМП достоверно чаще имели снижение концентрирования, чем дети с ПМР, видимо обструкция является более весомым фактором для развития ХБП, чем рефлюкс. Хотя 55 детей (из 69-ти с ХБП 1 стадии) были прооперированы по поводу ПМР и обструкции мочевых путей, видимо, процесс повреждения почечной ткани у них продолжался.

Мы ожидали более выраженного снижения почечных функций у детей с кистозной дисплазией и гипоплазией почки, однако только у 9,1 - 10,0% детей с данной патологией концентрирование было нарушено. Этот факт мы связываем с тем, что поражение в обеих группах было односторонним, дети с кистозной дисплазией почки в основном были раннего возраста (средний возраст в группе составил $3,9 \pm 4,4$ года), с малым стажем заболевания.

Контралатеральная почка у этих детей, видимо, в полном объеме обеспечивала поддержание гомеостаза в организме и другие почечные функции.

Нами выявлено снижение функционального почечного резерва у детей с врожденной и наследственной патологией почек уже на 1 стадии ХБП.

Функциональный почечный резерв отражает потенциал почки повышать СКФ от базальных значений. Максимальная СКФ представляет собой предельно возможный уровень фильтрации и достигается за счет включения в работу всех нефронов.

Метод определения ФПР на практике разработал J.P. Bosch (1983г.). Функциональный почечный резерв рассчитывается как разница между базальной (исходной) и стимулированной СКФ, выраженной в процентах от исходного уровня [122]. Стимулированная СКФ определяется после вазодилатирующей нагрузки. В качестве нагрузки чаще используется мясной белок [9, 10, 123].

Функциональный почечный резерв расценивается как сохраненный при значениях $>10\%$, сниженный — менее 10% [7, 122, 123].

Снижение ФПР свидетельствует о внутриклубочковой гипертензии и может выявляться еще при сохранной функции почек, т.е. до повышения уровня креатинина крови и снижения СКФ. Снижение ФПР указывает на то, что сохранившиеся клубочки исходно находятся в состоянии гиперфильтрации и дальнейшее нарастание СКФ невозможно. Снижение ФПР расценивается как эквивалент уже имеющейся гиперфильтрации [9].

Таким образом, гиперфильтрация может рассматриваться как показатель прогрессирующего снижения резервов фильтрационной способности почек. Этот механизм считается универсальным для всех нефропатий [123].

Мы получили данные о снижении ФПР у значительного числа детей с врожденными заболеваниями почек и мочевыводящих путей еще до снижения у них уровня СКФ. В проспективном исследовании детей с ОМП и

ПМР нами показано, что при первом исследовании ФПР был снижен у 61,1% пациентов с ОМП и у 52,6% больных с ПМР. При повторном исследовании через 5 лет ФПР был снижен у 100% детей с ОМП и у 77,4% с ПМР, причем дети имели 1 стадию ХБП. У детей с АДПБ наблюдалась такая же тенденция – количество детей, имеющих сниженный ФПР, увеличивалось в динамике: среди детей до 10 лет ФПР был снижен только у 28,6%, а в подростковой группе (старше 10 лет) – уже у 87,5% больных.

В корреляционном анализе показателей в группе детей с 1 стадией ХБП мы получили статистически значимые связи ФПР с протеинурией ($r=-0,39$; $p=0,00003$), концентрационной функцией почек ($r_{pb}=0,25$; $p=0,01$), уровнем артериального давления ($R=-0,21$; $p=0,007$), толщиной паренхимы и состоянием кортикального кровотока по данным УЗДС ($R=0,20$; $p=0,03$), при этом связь ФПР с протеинурией и артериальным давлением была отрицательной, т.е. можно предполагать, что при снижении ФПР увеличивается протеинурия и уровень артериального давления. Такие связи были получены при исследовании пробы КОК, проведенным на нашей кафедре в 90-х годах [30]. Также полученные нами данные согласуются с другим исследованием нашей кафедры, где было показано, что снижение ФПР у больных сопряжено с увеличением продолжительности существования единственной почки, снижением функции концентрирования, а также у детей после нефрэктомии [23].

В исследовании, проведенном В.А. Роговым (1990), у взрослых пациентов с нефротическим синдромом ФПР при повышении уровня креатинина крови был снижен [39]. Среди наших пациентов с повышенным уровнем креатинина крови ФПР также был снижен у всех больных.

Sukanta Varai et al. в 2010 году провели исследование ФПР при различных стадиях ХБП, где было показано, что функциональный почечный резерв падает с прогрессированием ХБП: средний уровень прироста ФПР после белковой нагрузки при 1 стадии ХБП составлял 19,08%, при ХБП 2 стадии – 15,4%, ХБП 3 стадии – 8,9%, ХБП 4 стадии – только 6,7%, в то

время как повышение ФПР после нагрузки в контрольной группе (условно здоровые лица) составлял в среднем 23,4%. [85]. По нашим данным, снижение ФПР уже на 1 стадии ХБП было более значительным, средний уровень ФПР был равен $(-10,7 \pm 34,1\%)$, на 2 стадии ХБП - $(-15,6 \pm 31,6\%)$. Возможно это специфика детей с врожденными заболеваниями мочевой системы.

В нашем исследовании визуализирующие методы исследования (особенно УЗИ почек с цветным доплеровским картированием) играли важную роль в определении этиологии и прогрессировании ХБП. Уже на 1 стадии ХБП уменьшение толщины паренхимы почек отмечалось у 81,8% детей с ОМП, 44,4% - с ПМР. В группе кистозных поражений почек и гипоплазии почки было выявлено 9 детей (12,3%) с дефицитом паренхимы, причем шестеро из них были с гипоплазией почки (30,0% в группе гипоплазии), только трое – дети с АДПБ (11,1% в группе АДПБ). Среди детей с кистозной дисплазией почки УЗ-картина была следующей: ткани кистозной почки были представлены кистами разных размеров («гроздь винограда»), а контрлатеральная почка характеризовалась как условно здоровая.

Нарушение кортикального кровотока среди детей с ОМП и ПМР практически совпадало с уменьшением толщины паренхимы – у детей с ОМП оскуднение кортикального кровотока было отмечено у 78,8% детей, а у пациентов с ПМР – у 55,6%. В группе кистозных поражений и гипоплазии почек нарушение кровотока было выявлено почти у половины пациентов – 41,4%. При этом у пациентов с АДПБ нарушение кортикального кровотока регистрировалось в 51,9% случаев, среди больных с кистозной дисплазией – 36,4%, у детей с гипоплазией почки – 30,0%. Таким образом, нарушение кортикального кровотока можно зарегистрировать на ранних стадиях заболевания. Литературные данные подтверждают этот факт [26, 29, 34, 35].

При проведении корреляционного анализа у детей с врожденными и наследственными заболеваниями почек при 1 стадии ХБП толщина

паренхимы по данным УЗИ была связана с уровнем систолического артериального давления ($R=-0,32$; $p=0,00009$), функцией концентрирования ($r_{pb}=0,50$; $p<0,05$), ФПР ($r=0,20$; $p=0,03$), протеинурией ($r=-0,17$, $p=0,03$). Показатель кортикального кровотока по данным УЗДС также был связан с перечисленными признаками, но связь протеинурии с кровотоком была более выраженная, чем с паренхимой ($r_{pb}=-0,24$, $p<0,05$), так же как и артериального давления с кровотоком ($r_{pb}=-0,50$, $p<0,05$), функция концентрирования в меньшей степени была связана с кортикальным кровотоком ($r_{pb}=0,39$, $p<0,05$). Отдельные авторы тоже указывают на связи именно кортикального кровотока (его нарушения) со степенью выраженности протеинурии, гематурии и артериального давления [34].

В нашем исследовании двустороннее поражение почек в 2 раза чаще имело место у детей с ПМР, чем с ОМП (63,6% и 36,4% соответственно). Поражение обеих почек было статистически значимо связано с уровнем мочевины крови ($r_{pb}=0,25$; $p<0,05$), концентрационной функцией почек ($r_{pb}=-0,26$; $p<0,05$), уровнем артериального давления ($r_{pb}=0,20$; $p<0,05$), протеинурией ($r_{pb}=0,20$; $p<0,05$). Среди детей с обструкцией мочевых путей и рефлюксом выявлялась тесная достоверная связь единственной почки с функцией концентрирования ($r_{pb}=0,7$; $p<0,05$).

Двустороннее поражение почек или наличие только одной почки вносят свой вклад в развитие и прогрессирование ХБП. Известно, что при одностороннем поражении почки, даже при отсутствии ее функции, здоровая контрлатеральная почка выполняет свою работу в полном объеме, обеспечивая гомеостатическую регуляцию. Вовлечение в патологический процесс сразу двух почек ведет к более существенному снижению почечных функций в организме. Поэтому двусторонний процесс ориентирует специалиста на вероятность развития ХБП и ее прогрессирования. То же касается и единственной почки. Существуют данные о том, что единственная почка, даже врожденная, может считаться здоровой только условно. В работе Красных Л.А. показано, что по мере увеличения продолжительности

существования единственной почки снижалась скорость клубочковой фильтрации, сопряжённая с отсутствием функционального почечного резерва и нарушением процесса концентрирования [23]. С.А. Мстиславская с соавторами (2012 г.) показала, что единственную здоровую почку у детей можно назвать «условно здоровой», поскольку отсутствие функциональных, структурных и гемодинамических изменений при рутинном клинико-лабораторном и ультразвуковом исследовании единственной почки не является гарантией сохранности ФПР; к группе риска по развитию нефропатии и неблагоприятного почечного прогноза относятся дети с приобретенной единственной почкой [29].

ХБП 2 стадии была установлена у 15 детей, 7 из которых имели обструкцию мочевых путей и 8 – ПМР.

В данной группе пациентов клинические и лабораторные данные были следующими: артериальная гипертензия (от 130/80 мм рт.ст. до 150/100 мм рт.ст) регистрировалась у 11 больных (73,3%), снижение уровня гемоглобина крови (от 110 г/л до 94 г/л) – у 3-х (20,0%), протеинурия (от 0,14 г/л до 1,29 г/л), - у 10 пациентов (66,7%), эритроцитурия (от $1,5 \times 10^6$ /л до $55,5 \times 10^6$ /л) – у 3-х детей (20,0%), снижение концентрационной функции почек – у 12 больных (80,0%), снижение ФПР – у всех детей группы. По данным УЗ-исследования почек у 12 (80,0%) детей было выявлено снижение толщины паренхимы и у всех - нарушение кровотока.

Частота артериальной гипертензии в нашем исследовании оказалась выше, по сравнению с данными других исследований [58]. В группе детей с ОМП и 2 стадией ХБП артериальная гипертензия имела место у 4 (57,1%) детей, а при ПМР – у 7-ми (87,5%) пациентов. Все дети получали ингибиторы АПФ с целью коррекции артериального давления. SKiD исследование также показывает высокую частоту артериальной гипертензии у детей со 2-3 стадиями ХБП [58].

У детей, обследованных нами, со второй стадией ХБП частота артериальной гипертензии была достоверно выше, по сравнению с группой детей, имеющих 1 стадию ХБП (73,3% и 16,5% соответственно, $p < 0,05$).

Протеинурия у детей со 2 стадией ХБП отмечалась у 5-ти детей при обструкции и у 5-ти - при рефлюксе (71,4% и 62,5% соответственно). Доля протеинурии возросла при 2 стадии ХБП (с 47,2% в 1 стадии до 66,7% во 2 стадии ХБП).

Эритроцитурия несколько чаще отмечалась у больных с ПМР (25,0%), чем с ОМП (14,3%), но в целом ее значение при 2 стадии ХБП значимо не возросло, по сравнению с 1 стадией, – доля эритроцитурии в группе выросла незначительно (15,0% в 1 стадии и 20,0% во 2 стадии ХБП). Это также подчеркивает, что гематурия является незначительным диагностическим и прогностическим критерием ХБП у детей с врожденными и наследственными заболеваниями почек.

Анемия на 2 стадии ХБП, так же как и в 1 стадии, чаще отмечалась у детей с ПМР (25,0%), чем у пациентов с ОМП (14,3%). Общая ее доля во 2 стадии ХБП несколько возросла и составила 20,0%, но статистической значимости, по сравнению с 1 стадией ХБП (16,5%), не достигла ($p > 0,05$). Распространенность анемии по данным NAPRTCS находилась на уровне 19% во 2-ой стадии ХБП [108], что согласуется с нашими данными.

Функция концентрирования была снижена у всех детей с ОМП и у 62,5% детей с ПМР на 2 стадии ХБП, ее доля также выросла по сравнению с ХБП 1 стадии (31,5% при 1 стадии и 80,0% при 2 стадии ХБП, $p < 0,05$).

Кортикальный кровоток, выявляемый при ЦДК УЗИ, был нарушен у всех детей со 2 стадией ХБП. Дефицит паренхимы был выявлен у всех детей с ПМР и у 85,7% детей с ОМП на 2 стадии ХБП. Достоверность различий между 1 и 2 стадиями ХБП была получена и по параметру нарушения кортикального кровотока (55,1% в 1 стадии и 100% во 2 стадии, $p < 0,05$), и по параметру дефицита паренхимы (40,9% в 1 стадии и 93,3% во 1 стадии, $p < 0,05$).

На ранних стадиях ХБП (1-2 стадии) снижения показателей длины и массы тела выявлено не было. В группах детей с кистами, гипоплазией почек, ОМП и ПМР центильные значения длины и массы тела у большинства детей не выходили за рамки нормы (были в пределах 25-75 центилей) или были выше средних значений (выше 75 центиля). Детей с кистами почек, имеющих нормальный или высокий рост, оказалось 97,4%. В группе детей с гипоплазией почки рост был в пределах нормы или выше среднего у 18 пациентов (90,0%). При ОМП и ПМР средняя для возраста и пола длина тела отмечалась у 85,7% пациентов, масса тела у 66,7% детей была в пределах 25-75 центилей.

При проведении анализа у детей с поздними стадиями ХБП мы объединили 3, 4 и 5 стадии. То есть нами проведен анализ детей с ХПН. Это было сделано в связи с тем, что всего с ХБП 3-5 стадий в Воронежской области в 2012 году наблюдался 21 больной (9 детей с 3 стадией, 6 пациентов с 4 стадией и 6 – с 5 стадией ХБП). Поэтому анализ каждой из этих стадий не представлялся возможным из-за малой выборки детей.

В группу детей, имеющих 3-5 стадии ХБП, мы включили всех детей, наблюдающихся в Воронежской областной детской клинической больнице №1 (ВОДКБ №1). Так как данный стационар - единственный в Воронежской области, который имеет нефрологическое отделение, то все дети с ХПН наблюдаются здесь. Дети до 2 мес. получают лечение в отделении патологии новорожденных, а дети с 2 мес. жизни и до 3 лет – в педиатрическом отделении для детей раннего возраста в той же больнице.

Поэтому правомочно судить, что мы можем определить распространенность ХПН в Воронежской области по данным вышеуказанных отделений нашей больницы. Даже если дети с ХПН наблюдались на определенном этапе в других стационарах (все дети с обструкцией мочевых путей или ПМР получили хирургическое лечение в урологическом отделении Воронежской областной детской больницы №2 или в Научном центре здоровья детей РАМН г. Москвы), они все в дальнейшем

наблюдались у нефролога в ВОДКБ №1. Мы провели анализ распространенности ХПН только среди детей и подростков, родившихся и постоянно проживающих на территории Воронежской области. Не учитывались дети из других регионов, хотя такие находились на лечении в ВОДКБ №1.

Нами установлена распространенность ХПН в Воронежском регионе в 2012 году, она составила 56,7 на 1 млн. детского населения. По результатам исследования, проведенного на кафедре госпитальной педиатрии ВГМА им. Н.Н.Бурденко в 1995 году [30], распространенность ХПН у детей в Воронежской области составляла всего 23,5 на 1 млн.[30]. Таким образом, распространенность ХПН (ХБП 3-5 стадии) в Воронежском регионе существенно выросла за последние 17 лет. Мы считаем, что увеличение распространенности ХПН у детей Воронежского региона в 2012 году по сравнению с 1995 годом связан с улучшением диагностики, в том числе с пренатально проводимым УЗИ плода. Неоспорима также роль обязательного ультразвукового исследования почек у детей первого года жизни, для раннего выявления патологии со стороны мочевой системы и, следовательно, диспансеризации и учета данного контингента больных уже на ранних этапах развития ХБП. Кроме того, немаловажным является обязательное исследование анализа мочи на первом году жизни для всех детей Воронежского региона.

Полученные нами результаты согласуются с результатами эпидемиологических исследований в некоторых регионах России, где распространенность ХБП у детей до 18 лет находилась приблизительно на таком же уровне и имела неуклонный рост за последние десятилетия [6, 14, 20, 42, 43,]. Наши данные по распространенности ХПН согласуются с данными проведенного исследования во Франции [63] и Бельгии [69], и ниже, по сравнению с данными распространенности ХПН у детей в Италии [77, 78], Сербии [76] и США [133]. Однако, в этих странах в исследование

включались подростки до 20 лет (мы же проводили анализ распространенности ХПН у детей и подростков до 17 лет включительно).

Как и в большинстве работ, посвященных изучению структуры ХПН у детей [20, 42, 108], мы также получили данные о преобладании в этиологии ХПН у детей Воронежского региона врожденных и наследственных заболеваний мочевой системы, среди которых наиболее частыми являются обструктивные и рефлюксные нефропатии (их доля составила 55,7%). Второе место принадлежало кистам почек (кистозная дисплазия почек и аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь) – 30,8%, третье - гипоплазии почек (15,3%). Последнее место среди врожденных и наследственных нефропатий занимал синдром Альпорта (у одного ребенка, 7,7%) Приобретенные нефропатии в структуре ХПН у детей в Воронежском регионе составили всего 29,6% (гемолитико-уремический синдром, тубулоинтерстициальный нефрит, гломерулонефрит, рабдомиосаркома мочевого пузыря).

Структура этиологии ХПН у детей Воронежской области изменилась незначительно за последние 17 лет. Проведенное аналогичное исследование в 1995 году также показало преобладание врожденной и наследственной патологии [30]. Отличия касались только диабетической нефропатии и гломерулонефрита: диабетическая нефропатия являлась причиной ХПН у 1 ребенка в 1995 году и ни у одного на современном этапе. Гломерулонефрит в исследовании 17-ти летней давности регистрировался у 3-х детей с ХПН, тогда как в настоящее время только один пациент наблюдается с ФСГС.

При анализе клинико-лабораторных данных мы получили, что артериальная гипертензия регистрировалась у 43,0% больных, причем ее доля возрастала при 5 стадии ХБП (от 33,3% в 3 стадии до 50,0% в 5 стадии ХБП).

Анемия регистрировалась у 13 детей (61,9%): в 7-ми случаях (53,8%) она была легкой степени тяжести, у 5 детей (38,5%) – средней степени тяжести и у одного (7,7%) – тяжелой. Частота ее выявления также была выше при 5 стадии ХБП, если при 3 стадии ХБП анемия имела место только у

22,2% больных, то при 4 стадии – уже у 83,3%, а при 5 стадии ХБП у всех пациентов, статистически значимые различия в частоте анемии были выявлены между 3 и 5 стадиями ХБП ($p < 0,05$). Также отмечалось статистически значимое снижение гемоглобина от $124,8 \pm 14,7$ г/л при ХБП 3 стадии до $93,8 \pm 9,5$ г/л при ХБП 5 стадии ($p < 0,05$). Полученные данные в целом согласуются с литературными: Wong Н. и соавторы (2006 г.) сообщили, что распространенность анемии при умеренной ХБП (3 стадия) составляла около 66%, при тяжелой ХБП и терминальной стадии почечной недостаточности (тХПН) (4 и 5 стадии) - 93% [116], распространенность анемии по данным NAPRTCS находилась на уровне 31% при 3-й стадии ХБП, 55% при 4-ой стадии ХБП и 68% в 5-ой стадии ХБП [47].

Протеинурия была выявлена всего у 57,1% больных: у 55,6% детей с ХБП 3 стадии, 66,7% детей с 4 стадией и 50,0% больных с 5 стадией ХБП. Достоверные отличия были найдены при сравнении среднего уровня протеинурии в 3 стадии ХБП и 5 стадии ($0,4 \pm 0,5$ г/л и $0,8 \pm 1,2$ г/л соответственно, $p < 0,05$). Кроме того, достоверной была и взаимосвязь протеинурии с СКФ ($R = -0,56$; $p = 0,008$) и с уровнем креатинина крови ($R = 0,66$; $p = 0,001$).

Концентрационная функция почек была снижена у всех детей с ХПН.

Дефицит паренхимы почек и нарушение кортикального кровотока регистрировалось у всех больных в группе, что отражает потерю массы функционирующих нефронов, замещение их соединительной тканью. В учебнике патологической физиологии под редакцией А.Д. Адо [1] указывается, что снижение СКФ менее $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ характерно для потери свыше 50% массы функционирующих нефронов, что не может не выявляться при визуализирующих методах исследования, в частности УЗДС.

У пациентов с ХПН были выявлены некоторые клинико-анамнестические особенности детей в зависимости от сроков диагностики у них патологии мочевой системы. Дети с диагностированной нефропатией уже к 6 месячному возрасту были в 66,7% случаев от первых родов, в то

время как дети с диагностикой заболевания старше 6 мес. рождались несколько чаще (6 из 9 детей) от вторых родов, а беременность их матерей чаще протекала с токсикозом. Эту тенденцию сложно объяснить, возможно, врожденные и наследственные нефропатии чаще имеют место в семье у первых детей. При выявлении заболеваний мочевой системы в возрасте до 6 месяцев существенное значение имело ультразвуковое исследование почек (у 50% детей заболевание выявлено с помощью УЗИ, до появления жалоб), в том числе и пренатальное. У детей при выявлении заболевания мочевой системы старше 6-ти месячного возраста развитие ХПН наступало позже, чем при диагностики патологии в первом полугодии жизни ($10,7 \pm 2,3$ лет и $5,5 \pm 3,7$ лет соответственно, $p < 0,05$).

Полученные нами результаты анализа физического развития детей с ХПН, свидетельствовали в большей степени о нарушении роста. Мы видели, что при прогрессировании ХБП от 3 до 4 стадии увеличивалось число детей с нарушением роста (от 22,2% до 50,0% при 4 стадии ХБП). Масса тела, согласно нашим данным, также имела тенденцию к снижению, но в меньшей степени этот показатель служил маркером ХБП на стадиях ХПН, возможно потому, что некоторые дети получали терапию кортикостероидами. Другие исследования, посвященные ХБП у детей, также показывали статистически значимое снижение в первую очередь показателей длины тела у детей с прогрессированием почечной недостаточности и ее стажем [28]. По данным Furth S.L. et al. (2002 г.) и Wong C.S. et al. (2000 г.) нарушение длины тела при ХБП имело большее значение, чем масса и ассоциировалось с летальностью детей [87, 140]. В некоторых работах индекс массы тела не был связан со снижением СКФ [48].

Наиболее низкие значения длины и массы по нашим данным отмечались у детей с ХПН, где ее причиной были наследственные и врожденные заболевания, по сравнению с теми больными, где этиологией были приобретенные заболевания почек. Эти результаты подтверждаются и другими исследователями [28, 87, 140].

Максимально часто наши дети имели отставание роста при развитии 4 стадии ХБП. Интересен факт, что в 5 стадии отставание в росте уменьшалось с 50% до 33,3% детей (при 3 стадии ХБП медиана роста 43 (22; 60) центиль [Me (25%;75%)], при 5 стадии ХБП медиана роста 20 (3; 45)). Это могло быть связано с успешной заместительной почечной терапией (трансплантацией), 5 из 6 детей в 5 стадии ХБП обследовались нами после проведенной трансплантации почки (у 4-х детей родственный трансплантат, у 1 ребенка – трупный). То есть, при эффективном медицинском обеспечении, включающее заместительную почечную терапию, которое может замедлить прогрессирование ХБП на 3-5 стадиях, возможно сохранение нормальных показателей физического развития у детей.

Снижение линейного роста может быть маркером поздних стадий ХБП (3-5 стадий).

Механизмы и причины прогрессирования заболеваний почек универсальны, но могут различаться и зависеть от этиологии болезни [16, 41]. Например, прогрессирование обструктивных уropатий и ПМР, как правило, связано с рецидивирующим пиелонефритом, структурным дизэмбриогенезом, наследственной патологией почек [16].

Согласно нашим результатам исследования, у детей с ХПН, в этиологии которой были врожденные заболевания, выявленные до 6 месячного возраста, прогрессирование болезни до стадии ХПН имело достоверно более длительное время, чем у детей с приобретенными заболеваниями (ФСГС, ГУС, ТИН, выявленных старше 6 месячного возраста) - $10,7 \pm 2,3$ лет и $5,5 \pm 3,7$ лет соответственно ($p < 0,05$).

В литературе также указывается, что приобретенные нефропатии в структуре ХПН быстрее приводят детей к конечной стадии и необходимости проведения заместительной терапии, чем врожденные заболевания (в частности ПМР, гидронефроз, гипоплазия и/или дисплазия почек) [45].

При проведении корреляционного анализа в группах детей с обструкцией мочевых путей и ПМР, имеющих 1 стадию ХБП и 2-4 стадии

ХБП, выявились различия: на 1 стадии ХБП нами не было выявлено статистически значимых связей каких-либо параметров с СКФ, тогда как в группе детей с 2-4 стадиями ХБП такие связи имели место.

На 2-4 стадиях ХБП найдены статистически значимые связи СКФ со следующими показателями: с наличием атипичной флоры в этиологии ИМС ($r_{pb}=0,66$; $p=0,0006$), полом ребенка (у мальчиков отмечались более низкие уровни СКФ, $r_{pb}=0,61$; $p=0,001$), с двусторонним поражением почек ($r_{pb}=0,53$; $p=0,009$), концентрационной функцией почек ($r_{pb}=0,46$; $p=0,02$), уровнем гемоглобина в крови ($r=0,45$; $p=0,02$). С уровнем креатинина крови были достоверно связаны уровень артериального давления ($R=0,45$; $p=0,03$), пол ребенка (у мальчиков отмечались более высокие цифры креатинина крови, $r_{pb}=0,44$; $p=0,03$) и уровень протеинурии ($r=0,43$; $p=0,04$).

Перечисленные выше параметры, связанные с СКФ и уровнем креатинина крови рассматривались нами в качестве маркеров прогрессирования ХБП.

В литературе достаточно широко обсуждается вопрос роли протеинурии в прогрессировании ХБП, во многих исследованиях протеинурия была связана с СКФ, возрастом и этиологией ХБП [118, 114, 127, 50, 52]. Изучая причины неблагоприятных исходов негломерулярных нефропатии у детей, М. Litwin (2004) показал, что даже небольшая протеинурия в сочетании с неконтролируемой гипертензией оказывается высоким фактором риска прогрессирования заболевания почек [100]. В нашем исследовании, не было выявлено связи протеинурии и СКФ при ПМР и ОМП на 1 стадии ХБП. На это, возможно, повлияла нефропротективная терапия ингибиторами АПФ – ее получали все дети с протеинурией. Одним из путей нефропротекции ингибиторами АПФ является снижение уровня протеинурии. На 1 стадии ХБП связь СКФ и протеинурии была получена нами в группе детей с кистами почек, в большей степени у детей с АДПБ ($r=0,34$; $p=0,002$). В данной группе взаимосвязь протеинурии с СКФ оказалась прямой, т.е. протеинурия нарастала с увеличением СКФ (выше 140

мл/мин/1,73м²). Выявленная связь может свидетельствовать о том, что не только снижение СКФ является угрозой для почки, но и высокие уровни СКФ неблагоприятны при врожденных заболеваниях почек. Данное предположение подтверждается при детальном анализе течения ХБП у детей с АДПБ: при проспективном исследовании (5 лет) у пациентов подросткового возраста при гиперфльтрации (СКФ выше 140 мл/мин/1,73м²) протеинурия выявлялась в 100% случаев, кроме того, СКФ коррелировала с уровнем артериального давления ($R=0,36$; $p=0,001$), концентрационной функцией почек ($R=-0,36$; $p=0,001$), с толщиной паренхимы и состоянием кортикального кровотока по данным ЦДК ($r_{pb}=-0,44$; $p=0,00004$).

Артериальная гипертензия среди больных ХПН отмечалась чаще ($p<0,05$), чем среди пациентов с 1-2 стадиями ХБП – в 62,5% случаев. Артериальная гипертензия у этих больных имела достоверную связь с уровнем креатинина крови ($R=0,45$; $p=0,03$) и возрастом ребенка ($R=0,68$; $p=0,0002$), что может характеризовать артериальную гипертензию как фактор прогрессирования у этих больных. Многие исследования также подчеркивают важность высокого артериального давления как фактора риска прогрессирования ХБП и как мишени в терапии ХБП у детей [21, 105, 128].

В нашем исследовании анемия регистрировалась не так часто, как протеинурия или артериальная гипертензия, но его доля росла от стадии к стадии ХБП. Так при 1 стадии ХБП анемия выявлялась у 16,5% детей, то во 2-й – уже у 20,0%, а в 3 и 4 стадиях ХБП у 37,5% детей, что было достоверно больше по сравнению с 1 стадией ХБП ($p<0,05$). В корреляционном анализе среди всех детей с врожденной и наследственной патологией почек (1-4 стадии ХБП) уровень гемоглобина имел взаимосвязь с СКФ ($r=0,50$; $p=0,00000$), такая связь была получена и в группе детей с ХБП 2-4 стадии ($r=0,45$; $p=0,02$).

Анемия как маркер прогрессирования ХБП достаточно широко рассматривается в литературе [74, 47, 116]. Наши данные согласуются с

данными P.S. Parfrey et al. [74]: распространенность анемии зависит от стадии ХБП – ее увеличение отмечается в более высоких стадиях ХБП. Таким образом, анемия может быть использована в качестве маркера прогрессирования ХБП.

Мы также получили высокую значимость атипичной флоры в этиологии инфекции мочевой системы для прогрессирования ХБП (при ПМР): у детей с ХБП 2-4 стадиями атипичная бактериурия имела высокую достоверную связь с уровнем СКФ ($R=0,66$; $p=0,0006$).

В общей структуре уропатогенной микрофлоры значение атипичной флоры (*Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Klebsiella*) невелико. По данным исследования ДАРМИС (2010-2011гг.), в структуре возбудителей внебольничных ИМС, выделенных у детей и подростков до 18 лет, доля *Klebsiella* составила 10,7%, *Proteus mirabilis* - 6,9%, а *Pseudomonas aeruginosa* только 1,3% [32]. Однако среди пациентов, перенесших хирургическое вмешательство, имеющих мочевой катетер или нефростому (риск госпитальной инфекции), распространенность данной флоры растет: по различным данным от 11% до 29% госпитальной инфекции мочевого тракта вызывает *Pseudomonas aeruginosa* [13, 143]. Известно, что ИМС у детей, вызванная госпитальной микрофлорой, протекает тяжелее, с более выраженной симптоматикой и более часто осложняется сморщиванием почки [17], но убедительных данных о том, что атипичная флора и *Pseudomonas aeruginosa* в частности является маркером ХБП у детей, в доступной нам литературе нет.

На 1 стадии ХБП многие показатели, между которыми были найдены достоверные корреляционные связи, являются управляемыми (уровень протеинурии, артериальная гипертензия, ФПР, опосредованно толщина почечной паренхимы и кортикальный кровоток), следовательно, при проведении эффективной нефропротективной терапии возможно предотвращение прогрессирования заболевания до 2 и последующих стадий ХБП.

Полученные данные о том, что на 2-4 стадиях ХБП большее количество связей имеют анамнестические параметры (мужской пол, двустороннее поражение или единственная почка), могут привести к пессимистичным выводам. Однако, не меньшее число связей имеют и клинико-лабораторные параметры: уровень АД с уровнем креатинина крови, атипичной флорой в этиологии мочевой инфекции, которая также была связана с уровнем СКФ.

С целью уточнения значимости таких факторов, как мужской пол, двустороннее поражение почек в прогрессировании ХБП, был проведен парно-сопряженный отбор пациентов. Мы доказали, что дети одного пола и возраста с идентичным диагнозом, могут иметь разные стадии ХБП. По нашим данным, дети с 3 стадией ХБП страдали артериальной гипертензией, имели стойкую протеинурию и атипичную флору в этиологии пиелонефрита, что отличало от их копий-пар с ХБП 1 стадией, дети которой характеризовались нормальным артериальным давлением, отсутствием протеинурии, наличием *E.coli* в этиологии ИМС. Это вносит некоторый оптимизм в проблему ХБП, поскольку все эти параметры можно корректировать назначением эффективной антибактериальной и нефропротективной терапии и тем самым, возможно, замедлить ее прогрессирование.

При анализе копий-пар так же было доказано значение ФПР, как раннего маркера ХБП у детей. Функциональный почечный резерв уже на 1 стадии ХБП был снижен у всех детей из отобранных пар, тогда как их артериальное давление соответствовало возрастной норме, и протеинурия отсутствовала.

У обоих пациентов с ПМР и ХБП 3 стадии из копии-пар при бактериологическом исследовании мочи была выделена *Pseudomonas aeruginosa*, тогда как у их пар с 1 стадией ХБП была выделена *E. coli* или смесь флоры. Анализировались бактериологические посевы за все время наблюдения: у мальчиков Д. и М. с ХБП 3 стадии практически при каждом обострении пиелонефрита высевалась именно *Pseudomonas aeruginosa*, у

ребенка Л. преобладающей флорой оказалась *E. coli*, а атипичная флора не высевалась за время наблюдения ни разу. Анализ копий-пар может свидетельствовать о значимом вкладе характера флоры в прогрессирование нефропатий у детей.

Характер основного заболевания, несомненно, определяет развитие ХБП, однако универсальными независимыми маркерами прогрессирования остаются артериальная гипертензия и протеинурия.

При анализе копий-пар мы получили данные о том, что у всех детей с 3 стадией ХБП была отягощена наследственность по нефропатиям (у матерей имелся хронический пиелонефрит), среди больных с 1 стадией ХБП такой факт не был выявлен ни у кого. В литературе существует информация, что от матерей, страдающих различными заболеваниями органов мочевой системы, с большой частотой рождаются дети с заболеваниями почек [16]. Можно предположить, что при прочих равных условиях отягощенная по нефропатиям наследственность будет играть роль в прогрессировании ХБП.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о возможности использования таких маркеров ХБП, как артериальная гипертензия, протеинурия, атипичный характер микрофлоры в этиологии инфекции мочевой системы, анемия, снижение концентрационной функции почек, дефицит почечной паренхимы и нарушение кортикального кровотока, в качестве маркеров ее прогрессирования.

ВЫВОДЫ

1. Маркерами хронической болезни почек на ранних стадиях (1-я и 2-я) у детей с кистозными поражениями и гипоплазией почек, обструкцией мочевых путей и пузырно-мочеточниковым рефлюксом являются: протеинурия, артериальная гипертензия, ФПР менее 10%, дефицит паренхимы почек и нарушение кортикального кровотока по данным ультразвукового исследования с цветным доплеровским картированием. Предрасполагающим фактором для аутосомно-доминантной поликистозной болезни может быть рождение ребенка массой более 4000°гр.
2. Распространенность ХПН (ХБП 3-5 стадии) в 2012 году у детей Воронежского региона до 17 лет включительно составила 56,7 на 1 млн. детского населения, она выше в городе Воронеже (76,6 на 1 млн.), чем в сельской местности (43,7 на 1 млн.). За последние 17 лет распространенность ХПН у детей в Воронежской области увеличилась в 2 раза. Ведущее место в формировании ХПН у детей Воронежского региона сохраняется за врожденными и наследственными заболеваниями почек, среди которых максимально часто регистрируется обструктивная нефропатия (40,0%).
3. Маркерами ХБП 3-5 стадий (ХПН) у детей с врожденными аномалиями мочевой системы (обструкцией мочевых путей и пузырно-мочеточниковым рефлюксом) и наследственными заболеваниями (аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью и синдромом Альпорта) являются: артериальная гипертензия, протеинурия, нарушение роста, анемия, прогрессирующие изменения почек по данным ультразвукового исследования с цветным доплеровским картированием.
4. У детей с обструкцией мочевых путей и пузырно-мочеточниковым рефлюксом при 1 стадии ХБП не выявлено клинико-лабораторных показателей, коррелирующих со скоростью клубочковой фильтрации.

5. У детей с обструктивными и рефлюксными нефропатиями маркерами прогрессирования на 2-4 стадиях ХБП являются: мужской пол, двустороннее поражение, протеинурия, артериальная гипертензия, анемия, атипичная бактериурия при обострениях инфекции мочевой системы (*Proteus, Klebsiella*), отставание роста.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наличии у детей с врожденными аномалиями почек и мочевых путей таких признаков, как: протеинурия, артериальная гипертензия, снижение функционального почечного резерва, нарушение кортикального кровотока почек и снижение толщины паренхимы почек по данным ультразвукового исследования с цветным доплеровским картированием, следует назначить нефропротективную терапию, а также хирургическую коррекцию врожденной аномалии с целью предупреждения прогрессирования хронической болезни почек с развитием хронической почечной недостаточности.
2. Доказана необходимость проведения ультразвукового исследования почек как пренатально, так и в неонатальном периоде с целью выявления врожденной и наследственной патологии мочевой системы (в первую очередь гидронефроза и кистозных поражений почек). Ультразвуковое исследование почек следует проводить в динамике (даже при отсутствии изменений в пренатальном и неонатальном периоде), регулярно, минимум 1 раз в 2 года, начиная с раннего возраста.
3. В план диспансеризации детей с врожденными и наследственными заболеваниями мочевой системы рекомендуется включение ежегодного исследования функционального почечного резерва. Снижение функционального почечного резерва следует расценивать как один из ранних маркеров ХБП.
4. Атипичная бактериурия, выявленная у детей при обострении инфекции мочевых путей на фоне обструкции мочевых путей или пузырно-мочеточникового рефлюкса, может быть одним из факторов прогрессирования ХБП, наряду с протеинурией и артериальной гипертензией.

5. Мальчики, родившиеся массой тела более 4000гр., являются группой риска по ХБП, обусловленной АДПБ, даже при отсутствии ультразвуковых изменений пренатально.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адо М.А. Патологическая физиология почек / М.А. Адо // Патологическая физиология. Учебник для медицинских вузов / под ред. А.Д. Адо. – Москва: Триада-Х, 2000. – Гл. 24. –С.547-573.
2. Альбот В.В. Состояние почечного кровотока и центральной гемодинамики при тубулоинтерстициальных нефропатиях у детей: автореф. дис. ... канд. мед.наук / Вадим Владимирович Альбот. – Москва, 1994. – 24с.
3. Баранов А.А. Детская инвалидность в России / А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, Р.Н. Терлецкая // Материалы XIV конгресса союза педиатров России.– Москва, 2010. — С. 61.
4. Бикбов Б.Т. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998 – 2011: отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Ч.1. / Б.Т. Бикбов, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2014. – Т.16, №1. – С. 127.
5. Бобров М.А. Ранние изменения мочевой системы при сахарном диабете 1 типа у детей, методы их коррекции: автореф. дис. ... канд. мед.наук / Бобров Михаил Анатольевич. – Воронеж, 2008. – 24с.
6. Бодур-Ооржак А.Ш. Распространенность и факторы риска хронической болезни почек в Республике Тыва: автореф. дис. ... канд. мед.наук/ Бодур-Ооржак Анета Шеригооловна. – Санкт- Петербург, 2006. – 38с.
7. Боженко А.И. Методика определения почечного функционального резерва у человека / А.И. Боженко, Н.И. Куксань, Е.А. Боженко // Нефрология. – 2001. – №4. – С.70–73.
8. Влияние белковой нагрузки на функциональное состояние почек у больных хроническим гломерулонефритом / А.М. Есаян [и др.] // Терапевтический архив. –2002. – №6. – С.19-24.
9. Гиперфльтрация как фактор прогрессирования хронических заболеваний почек / И.М. Кутырина [и др.] // Терапевтический архив. – 1992. – №6. – С.10-15.

10. Денисенко И.Л. Определение почечного функционального резерва / И.Л. Денисенко, Л.Н. Акимова, Т.О. Абисова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2000. – №1. – С.17-18.
11. Егорочкина М.С. Характеристика хронической болезни почек у детей Оренбургской области: автореф. дис. ...канд. мед.наук: / Егорочкина Марина Сергеевна. – Оренбург, 2013. – 25с.
12. Земченков А.Ю. «K/DOQI» обращается к истокам хронической почечной недостаточности / А.Ю. Земченков, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2004. – Т. 6 , №3. – С.204–220.
13. Зоркин С.Н. Антибиотики в лечении и профилактике инфекций мочевыводящих путей у детей / С.Н. Зоркин // Лечащий врач – 2007. – №7. – С. 16-22.
14. Иванова И.Е. Особенности хронической болезни почек у детей Чувашской республики в современных условиях / И.Е. Иванова, Т.В. Яковлева // Здоровоохранение Чувашии. – 2011. – №2. – С.16-22.
15. Игнатова М.С. САКУТ-синдром у детей / М.С. Игнатова // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, №6. – С.141–144.
16. Игнатова М.С. Проблема прогрессирования болезней почек у детей и современные возможности ренопротекции / М.С. Игнатова // Нефрология и диализ. – 2005. – №4. – С.428-434.
17. Инфекция мочевой системы у детей: современные подходы к диагностике и лечению / Н.А. Коровина [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2007. – №21. – С.1533- 1542.
18. Карпачева Н.А. Возможности ранней диагностики хронической болезни почек у подростков при диспансеризации / Н.А. Карпачева, Э.К. Петросян // Клиническая нефрология. – 2013. – №1. – С.44-48.
19. Кварацхелия М.В. Рост и ростовые факторы у детей с хронической почечной недостаточностью: автореф. дис. ... канд. мед.наук / Кварацхелия Малхазы Викторович. – Москва, 2010. – 25с.

20. Китаева Ю.Ю. Эпидемиология и профилактика хронической болезни почек у детей и подростков: автореф. дис. ... канд. мед.наук / Китаева Юлия Юрьевна. – Омск, 2011. – 38с.
21. Комарова О.В. Клинико-молекулярные основы прогрессирования хронической болезни почек у детей: автореф. дис. ... д-ра мед.наук / Комарова Ольга Викторовна. – Москва, 2014. – 47с.
22. Комплексная ультразвуковая оценка прогрессирования хронической почечной недостаточности у больных хроническим гломерулонефритом / Л.О. Глазун [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2002. – №3. – С.10–19.
23. Красных Л.В. Функциональное состояние единственной почки у детей: автореф. дис. ... канд. мед.наук / Красных Людмила Витальевна. – Воронеж, 2008. – 24 с.
24. Мальцев С.В. Состояние парциальных функций почек и функционального почечного резерва при хроническом пиелонефрите у детей / С.В. Мальцев, Т.В. Михайлова, С.С. Винокурова // Педиатрия. – 2006. – №5. – С.13-17.
25. Междисциплинарный подход к ведению детей с обструктивными уropатиями как основа профилактики прогрессирования хронической болезни почек / Г.А. Маковецкая [и др.] // Клиническая нефрология. – 2011. – №4. – С.55-59.
26. Митьков В.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний почек: Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. / В.В. Митьков. – Москва : Видар-М, 2003. – С.363–443.
27. Молчанова Е.А. Первые результаты формирования Российского регистра хронической почечной недостаточности у детей / Е.А. Молчанова, А.Л. Валов, М.М. Каабак // Нефрология и диализ. – 2003. – Т. 5, №1. – С.64-68.
28. Молчанова М.С. Костно-минеральные нарушения у детей с хронической болезнью почек: автореф. дис. ... канд. мед.наук / Молчанова Мария Сергеевна. – Москва, 2012. – 26с.

29. Мстиславская С.А. Оценка структурно-функционального состояния единственно условно здоровой почки у детей / С.А. Мстиславская, Х.М. Эмирова, Е.Б. Ольхова // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, №6. – С.45-49.
30. Настаушева Т.Л. Тубулоинтерстициальные поражения почек у детей с учетом факторов внешней среды: автореф. дис. ... д-ра мед.наук / Настаушева Татьяна Леонидовна. – Воронеж, 1997. – 40с.
31. Ольхова Е.Б. Эхографические аспекты нефросклероза / Е.Б. Ольхова // Ультразв. диагн. в акуш., гинек., педиатр. – 2000. – №2. – С.136–142.
32. Палагин И.С. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011) / И.С. Палагин, М.В. Сухорукова, А.В. Дехнич // Клиническая Микробиология Антимикробная Химиотерапия. – 2012. – Т. 14, № 4. – С. 280-302.
33. Паунова С.С. Патогенетические основы формирования рефлюкс-нефропатии у детей: автореф. дис. ... д-ра мед.наук / Паунова Светлана Стояновна. – Москва, 2004. – 25 с.
34. Полещук Л.А. Состояние почечного кровотока у детей с поликистозной болезнью почек и наследственным нефритом: автореф. дис. ... канд. мед.наук / Полещук Любовь Александровна. – Москва, 2007. – 23с.
35. Пыков М.И. Ультразвуковая диагностика патологии мочевыделительной системы / М.И. Пыков // Детская ультразвуковая диагностика / под ред. М.И. Пыкова, К.В. Ватолина. – Москва : Видар-М, 2001. – С.385–430.
36. Раннее выявление прогрессирования хронической болезни почек: стандартные и модифицированные методы диагностики / О.В. Борисова [и др.] // Педиатрия. – 2012. – №6. – С.50-54.
37. Скоков Ю.М. Влияние ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на почечную гемодинамику при нефропатиях у детей: автореф. дис. ... канд. мед.наук / Юрий Михайлович Скоков. – Москва, 1999. – 24с.

- 38.Современные представления о врожденных аномалиях органов мочевой системы (синдром САКУТ) у детей / М.С. Игнатова [и др.] // Клиническая нефрология. – 2013. – №2. – С.58-64.
- 39.Функциональный резерв почек при нефротическом синдроме / В.А. Рогов [и др.] // Терапевтический архив. –1990. –№6. – С.55-58.
- 40.Хроническая болезнь почек: основные положения, определение, диагностика, скрининг, подходы к профилактике и лечению / А.В. Смирнов [и др.] // Клиническая нефрология. – 2012. – №4. – С.4-26.
- 41.Хронические болезни почек в детском возрасте / М.С. Игнатова [и др.] // Нефрология и диализ. – 2009. – Т.11, №4. – С.315-321.
- 42.Эпидемиология и этиологическая структура хронической почечной недостаточности у детей в Мордовии / Т.И. Раздолькина [и др.] // Детская больница. – 2012. – №2. – С.8-12.
- 43.Эпидемиология хронической почечной недостаточности в Северо-Западном регионе России: на пути к созданию регистра хронической почечной болезни / В.А. Добронравов [и др.] // Терапевтический архив. – 2004. – Т. 76, №9. – С.57-61.
- 44.2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia [et al.] // Journal of Hypertension. – 2013. – Vol. 31, N 7. – P.1281-1357.
- 45.A predictive model of progression of CKD to ESRD in a predialysis pediatric interdisciplinary program / D. C. Cerqueira [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2014.– Vol. 9, N 4. – P.728–735.
- 46.Andre J.L. Final height in children who have not received growth hormone / J.L. Andre, R. Bourquard, F. Guillemin // Pediatr. Nephrol. –2003. – N 18. – P.685-691.
- 47.Anemia and risk of hospitalization in pediatric chronic kidney disease / A.O. Staples [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – N 4. – P.48–56.

48. Anthropometric and Biochemical Profile of Children and Adolescents with Chronic Kidney Disease in a Predialysis Pediatric Interdisciplinary Program / V.R. Silva [et al.] // *The Scientific World Journal*. – 2015. - [Электронный ресурс] – Режим доступа: (<http://dx.doi.org/10.1155/2015/810758>) (дата обращения 20.12.2015).
49. Antihypertensive and renoprotective efficacy and safety of losartan. A long-term study in children with renal disorders / D. Ellis [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2004. – N 17. – P.928–935.
50. Association Between Clinical Risk Factors and Progression of Chronic Kidney Disease in Children / A.O. Staples [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – N 5. – P.2172–2179.
51. Association of mortality and hospitalization with achievement of adult hemoglobin targets in adolescents maintained on hemodialysis / S. Amaral [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – N 17. – P.2878–2885.
52. Association of proteinuria with race, cause of chronic kidney disease, and glomerular filtration rate in the chronic kidney disease in children study / C.S. Wong [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – N 4. – P.812–819.
53. Benefits and risks of anemia correction with recombinant human erythropoietin in children maintained by hemodialysis / G. Montini [et al.] // *J. Pediatr.* – 1990. – N 117. – P.556–560.
54. Betts P.R. Growth pattern and dietary intake of children with chronic renal insufficiency / P.R. Betts, G. Magrath // *Br. Med. J.* – 1974. – N 2. – P.189–193.
55. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status / I. de Brito-Ashurst [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – N 20. – P.2075–2084.
56. Birth parameters and parental height predict growth outcome in children with chronic kidney disease / D. Franke [et al.] // *Pediatric Nephrology* – 2013. – Vol. 28, N 12. – P.2335–2341.

57. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study / J.C. Peterson [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1995. – N 123. – P.754–762.
58. Blood pressure in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children study / J.T. Flynn [et al.] // *Hypertension.* – 2008. – N 52. – P.631–637.
59. Brakeman P. Vesicoureteral Reflux, Reflux Nephropathy, and End-Stage Renal Disease / P. Brakeman // *Advances in Urology.* – 2008. - №2008. [Электронный ресурс] – Режим доступа: (<http://dx.doi.org/10.1155/2008/508949>) (дата обращения 20.12.2015).
60. Burke J.R. Low-dose subcutaneous recombinant erythropoietin in children with chronic renal failure. Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association / J.R. Burke // *Pediatr. Nephrol.* – 1995. – N 9. – P.558–561.
61. Chronic kidney disease in children in Turkey / K. Bek [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2009. – N 24. – P.797–806.
62. Chronic kidney disease in children: the National Paediatric Hospital experience in Hanoi, Vietnam / N.T. Huong [et al.] // *Nephrology (Carlton).* – 2009. – N 14. – P.722–727.
63. Chronic renal failure in children: an epidemiological survey in Lorraine (France) 1975–1990 / J. Deleau [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 1994. – N 8. – P.472–476.
64. Chronic renal failure in Iranian children / K. Madani [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2001. – N 16. – P.140–144.
65. Chronic renal failure in Kuwaiti children: an eight-year experience / A. Al-Eisa [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2005. – N 20. – P.1781–1785.
66. Chronic renal failure in pediatrics 1996. Chilean survey / E. Lagomarsimo [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 1999. – N 13. – P.288–291.
67. Chronic renal failure in Sudanese children: etiology and outcomes / T.M. Ali el [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2009. – N 24. – P.349–353.

68. Chronic renal insufficiency in children and adolescents: the 1996 annual report of NAPRTCS. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study / B.A. Fivush [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 1998. – N 12. – P.328–337.
69. Clinical characteristics and outcomes of children with stage 3–5 chronic kidney disease / T.T. MongHiep [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2010. – N 25. – P.935–940.
70. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) / K.J. Renkema [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2012. – Vol. 8, N 12. – P.3842–3851.
71. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / A.S. Levey [et al.] // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 67, N 6. – P.2089–20100.
72. Design and Methods of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Prospective Cohort Study / S.L. Furth [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – N 1. – P.1006–1015.
73. Determinants of eGFR at start of renal replacement therapy in paediatric patients / K.J. Van Stralen [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – N 25. – P.3325–3332.
74. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease / P.S. Parfrey [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – N 16. – P.2180–2189.
75. Eddy A.A. Progression in chronic kidney disease / A.A. Eddy // *Adv. Chronic Kidney Dis.* – 2005. – N 12. – P.353–365.
76. Epidemiology of chronic kidney disease in children in Serbia / A. Peco-Antic [et al.] // *Nephrol. Dial. Transpl.* – 2012. – Vol. 27, N 5. – P.1978–1984.
77. Epidemiology of chronic kidney disease in Spanish pediatric population. REPIR II Project / R. AresesTrapote [et al.] // *Nefrologia.* – 2010. – N 30. – P.508–517.
78. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project / G. Ardissino [et al.] // *Pediatrics.* – 2003. – N 111. – P.382–387.
79. Esbjörner E. Epidemiology of chronic renal failure in children: a report from Sweden 1986–1994. Swedish Pediatric Nephrology Association / E. Esbjörner, U. Berg, S. Hansson // *Pediatr. Nephrol.* – 1997. – N 11. – P.438–442.

- 80.ESPN/ERA-EDTARegistry. PaediatricData 2010 [Электронный ресурс] – 2012.
– Режим доступа: (<http://www.espn-reg.org/files/ESPN%20ERAEDTA%20AR2010.pdf>) (дата обращения 20.12.2015)
- 81.Etiology and outcome of chronic renal failure in hospitalized children in Ho Chi Minh City, Vietnam / T.T. MongHiep [et al.] / *Pediatr. Nephrol.* – 2008. – N 23. – P.965–970.
- 82.Etiology and outcome of chronic renal failure in Indian children / S. Gulati [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 1999. – N 13. – P.594–596.
- 83.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. – N25. – P.725–732.
- 84.Frequency, etiology and treatment of childhood end-stage kidney disease in Australia and New Zealand / N.I. Orr [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2009. – Vol. 24, N 9. – P.1719– 1726.
- 85.Functional renal reserve capacity in different stages of chronic kidney disease / S. Barai [et al.] // *Nephrology.* – 2010.– Vol. 15, N 3. – P. 350-353.
- 86.Furth S.L. Adverse clinical outcomes associated with short stature at dialysis initiation: A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study / S.L. Furth, D. Stablein, R.N. Fine // *Pediatrics.* – 2002. –N 109. – P.909-913.
- 87.Furth S.L. Growth failure, risk of hospitalization and death for children with end-stage renal disease / S.L. Furth, W. Hwang, C. Yang // *Pediatr. Nephrol.* – 2002. – N 17. – P.450-455.
- 88.Glomerular filtration rate via plasma iohexol disappearance: pilot study for chronic kidney disease in children / G.J. Schwartz [et al.] // *Kidney Int.* – 2006. –N 69. – P.2070–2077.
- 89.González Celedón C. Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidneys / C. González Celedón, M. Bitsori, K. Tullus // *Pediatr. Nephrol.* – 2007. – N 22. – P.1014–1020.

90. Growth impairment in children with pre-dialysis chronic kidney disease in Japan / Y. Hamasaki [et al.] // *Clinical and Experimental Nephrology* – 2015. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: (<http://link.springer.com/article/10.1007/s10157-015-1098-y>) (дата обращения 20.12.2015).
91. 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. – N 10. – P.1987-1995.
92. Hamed R.M. The spectrum of chronic renal failure among Jordanian children / R.M. Hamed // *J. Nephrol.* – 2002. – N 15. – P.130–135.
93. Hemoglobin decline in children with chronic kidney disease: baseline results from the chronic kidney disease in children prospective cohort study / J.J. Fadrowski [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – N 3. – P.457–462.
94. Hogg R. J. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification and stratification / R. J. Hogg // *Pediatrics.* – 2003. – N 111. – P.1416-1421.
95. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation Classification Stratification // *A. J. K. D.* – 2002. – N 39, 2 Suppl. 1. – P.1–266.
96. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease / *Kidney Int.* – 2013. – Vol. 3, N 1. – P.5-14. – [Электронный ресурс] - Режим доступа: (<http://www.kidney-international.org>) (дата обращения 20.12.2015)
97. Keijzer-Veen M.G. Microalbuminuria and lower glomerular filtration rate at young adult age in subjects born very / M.G. Keijzer-Veen, M. Schrevel, M.J. Finken // *Nephrol.* – 2005. – N16. – P.2762–2768.
98. Köttgen A. Genome-wide association studies in nephrology research / A. Köttgen // *Am. J. Kidney. Dis.* – 2010. – N 56. – P.743–758.
99. Kronenberg F. Emerging risk factors and markers of chronic kidney disease progression / F. Kronenberg // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2009. – N 5. – P.677-689.

100. Litwin M. Risk factors for renal failure in children with non-glomerular nephropathies / M. Litwin // *Pediatr. Nephrol.* – 2004. – N19. – P.178-186.
101. Locatelli F. Proteinuria and blood pressure as causal components of progression to end-stage renal failure. Northern Italian Cooperative Study Group / F. Locatelli, D. Marcelli, M. Comelli // *Nephro.l Dial. Transplant.* – 1996. –N11. – P.461–467.
102. Longitudinal Formulas to Estimate GFR in Children with CKD / A.G. Abraham [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – N4. – P.1724-1730.
103. Low birth weight increases risk for end-stage renal disease / B.E. Vikse [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – N19. – P.151–157.
104. Miller M.E. Chronic renal failure in Jamaican children—an update (2001–2006) / M.E. Miller, J.A. Williams // *West Indian Med. J.* – 2009. – N58. – P.231–234.
105. Mitsnefes M. Hypertension and progression of chronic renal insufficiency in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) / M. Mitsnefes, P.L. Ho, P.T. McEnery // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2003. – N14. – P.2618–2622.
106. New equations to estimate GFR in children with CKD / G.J. Schwartz [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – N20. – P.629–637.
107. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia / T.B. Drueke [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – N 355. – P.2071–2084.
108. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) 2008 Annual report // The EMMES Corporation, Rockville, MD. – 2008. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/Annual%20Report%20-2008.pdf> (дата обращения 20.12.2015)
109. Obesity and preterm birth: additive risks in the progression of kidney disease in children / C.L. Abitbol [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2009. – N24. – P.1363–1370.

110. Oxford Textbook of Clinical Nephrology 3 rd ed. / A.M.A. Davison [et al.]. – Oxford : University Press, 2005. – 3048 p.
111. Paediatric Report. ANZDATA Registry Report 2014, Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. / S. Kennedy [et al.] // Adelaide, South Australia. – 2014. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: ([v2http://www.anzdata.org.au/anzdata/AnzdataReport/37thReport/c11_paediatric](http://www.anzdata.org.au/anzdata/AnzdataReport/37thReport/c11_paediatric))_ (дата обращения 20.12.2015)
112. Pediatric Nephrology / E.D. Avner [et al.] // Heidelberg: Springer, Verlag, 2009. – P.1969–1974.
113. Pottel H. A simple height-independent equation for estimating glomerular filtration rate in children / H. Pottel, L. Hoste, F. Martens // Pediatric nephrology Berlin Germany. – 2012. – Vol. 27, N 6. – P.973-979.
114. Predictive factors of progression of chronic renal insufficiency: a multivariate analysis / C.M. Soares [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2003. – N18. – P.371–377.
115. Predictors of Rapid Progression of Glomerular and Nonglomerular Kidney Disease in Children and Adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort / B.A. Warady [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2015. – Vol. 65, N 6. – P.878-888.
116. Prevalence of complications in children with chronic kidney disease according to KDOQI / H. Wong [et al.] // Kidney Int. – 2006. – N70. – P.585–590.
117. Progression of Pediatric CKD of Nonglomerular Origin in the CKiD Cohort / S.A. Fathallah-Shaykh [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2015. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: (<http://cjasn.asnjournals.org/content/early/2015/01/29/CJN.07480714.abstract>) (дата обращения 20.12.2015).
118. Proteinuria as a predictor of disease progression in children with hypodysplastic nephropathy. Data from the Ital Kid Project / G. Ardissino [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2004. – N19. – P.172-177.

119. Randomised multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children. European Study Group of Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood / A.M. Wingen [et al.] // *Lancet*. – 1997. – N 349. – P.1117–1123.
120. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy // The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia) // *Lancet*. – 1997. – N 349. – P.1857–1863.
121. Renal diseases in children in Venezuela, South America / N. Orta-Sibu [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2002. – N17. – P.566–569.
122. Renal functional reserve in humans: Effect of protein intake on glomerular filtration rate / J.P. Bosch [et al.] // *Am. J. Med.* – 1983. – N75. – P.943-950.
123. Renal hemodynamic changes in humans: response to protein loading in normal and diseased kidneys / J.P. Bosch [et al.] // *Am. J. Med.* – 1986. – N81. – P.809-816.
124. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up / C.Y. Hsu [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2009. – N169. – P.342–350.
125. Sellares L.V. Changes in mineral metabolism in stage 3,4 and 5 chronic kidney disease (not on dialysis) / L.V. Sellares, V. Torregrosa // *Nefrologia*. – 2008. – N28, Suppl 3. – P.67-78.
126. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure / A.V. Chobanian [et al.] // *Hypertension*. – 2003. – N 42. – P.1206–1252.
127. Staples A. O. Risk factors for progression of Chronic kidney disease / A. O. Staples, C.S. Wong // *CusrOpinPediatr.* – 2010. –N 22. – P.161-169.
128. Strict Blood-Pressure Control and Progression of Renal Failure in Children / The ESCAPE Trial Group // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – N 361. – P.1639–1650.
129. The 1998 report of the Japanese National Registry data on pediatric end-stage renal disease patients / S. Hattori [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2002. –N17. – P.456–461.

130. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report / A.S. Levey [et al.] // *Kidney Int.* – 2010. – Режим доступа: (<http://www.kidney-international.org>) (дата обращения 20.12.2015).
131. Totsuka D. The correlation between the blood flow velocity and the creatinine clearance. / D. Totsuka, M. Kaname, T. Sukisaki // *Ultrasound in Med and Biol.* – 1994. – N 20, Suppl. 1. – P.161.
132. Treatment with low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) plus angiotensin II receptor blocker (ARB) in pediatric patients with IgA nephropathy / Y. Yang [et al.] // *Clin. Nephrol.* – 2005. – N64. – P.35–40.
133. U.S. Renal Data System, USRDS 2014 : annual Data Report: atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. – Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2014.[Электронный ресурс] – Режим доступа: (<http://www.usrds.org/2014/view/Default.aspx>) (дата обращения 20.12.2015).
134. UK Renal Registry: 12th Annual Report, December 2009: chapter 14: demography of the UK paediatric renal replacement therapy population in 2008 / M.A. Lewis [et al.] // *Nephron. Clin. Pract.* – 2010. – N115. – P.279–288.
135. Vachvanichsanong P. Childhood chronic kidney disease in a developing country / P. Vachvanichsanong, P. Dissaneewate, E. McNeil // *Pediatr. Nephrol.* – 2008. – N23. – P.1143–1147.
136. Vassalotti J.A. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the national kidney foundation / J.A. Vassalotti, L.A. Stevens, A.S. Levey // *Am. J. Kidney Dis.* – 2007. – N50. – P.169–180.
137. Warady B.A. Chronic kidney disease in children: the global perspective / B.A. Warady, V. Chadha // *PediatrNephrol* – 2007. – N 22. – P.1999–2009.
138. Warady B.A. Morbidity and mortality in children with anemia at initiation of dialysis / B.A. Warady, M. Ho // *Pediatr. Nephrol.* – 2003. – N 18. – P.1055–1062.

139. Whole-Genome Linkage and Association Scan in Primary, Nonsyndromic Vesicoureteral Reflux / H. Cordell [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2010. – Vol. 21, N 1. – P.113–123.
140. Wong C.S. Anthropometric measures and risk of death in children with end-stage renal disease / C.S. Wong, D.S. Gipson, D.L. Gillen // Am. J. Kidney Dis. – 2000. – N36. – P.811-819.
141. Wuhl E. Antihypertensive and antiproteinuric efficacy of ramipril in children with chronic renal failure / E. Wuhl, O. Mehls, F. Schaefer // Kidney Int. – 2004. – N66. – P.768–776.
142. Wuhl E. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression / E. Wuhl, F. Schaefer // Pediatr. Nephrol. – 2008. – 23. – P.705–716.
143. Yu V.L. Antimicrobial Therapy and Vaccines / V.L. Yu, R. Weber, D. Raoult// Apple Trees Productions . –2002. – 1744 p.