

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

БАРИНОВ ИЛЬЯ ВИКТОРОВИЧ

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ
И ПРОФИЛАКТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ**

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
О.В. Борисова

Самара – 2020

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ: РЕШЕННЫЕ И НЕ РЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ.....	14
1.1. Хроническая почечная недостаточность как стадия развития хронической болезни почек, распространенность и этиологические факторы	15
1.2 Факторы прогрессирования и ранняя диагностика хронической болезни почек (тубулярная и гломерулярная протеинурия)	21
1.3 Лечение детей с хронической почечной недостаточностью.....	27
1.3.1 Консервативное лечение ХПН.....	27
1.3.2 Заместительная почечная терапия	32
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1 Дизайн исследования. Общая характеристика групп обследованных детей	42
2.2 Методы исследования	46
СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	
ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ПРИЧИН ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ САМАРСКОГО РЕГИОНА. ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	54
3.1 Анализ региональной структуры причин развития тХПН	54
3.2 Анализ отдаленных исходов у детей, перенесших ГУС, ОПП	63
3.3 Прогнозирование формирования ХБП после перенесенного острого повреждения почек у детей	67
3.4 Способ диагностики поражения отдела нефрона	72

ГЛАВА 4. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ТЕЧЕНИЯ ХПН (ХБП 3-5 СТ.) НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ (КОНСЕРВАТИВНЫЙ, ДИАЛИЗНЫЙ)	75
4.1. Клинико-лабораторные проявления ХПН у детей	77
4.2. Иммунологические особенности ХПН	87
4.3. Осложнения и сопутствующие заболевания у детей с ХПН.....	90
4.4. Постоянный амбулаторный перитонеальный диализ как основной метод заместительной почечной терапии.....	94
4.5. Оценка уровня общительности, тревожности, коммуникативных умений у детей с ХПН	104
ГЛАВА 5. ДЕТИ С ПЕРЕСАЖЕННОЙ ПОЧКОЙ: ОСОБЕННОСТИ МЕДИЦИНСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ, ГОМЕОСТАЗ, ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С СЕМЬЕЙ, СОЦИАЛИЗАЦИЯ	111
5.1. Параметры гомеостаза, иммунный статус и особенности медицинского наблюдения детей с пересаженной почкой	113
5.2. Взаимодействие с семьей, особенности психологического статуса и социализации пациентов	119
5.3. Оценка выживаемости почечного трансплантата	125
ГЛАВА 6. МНОГОФАКТОРНЫЕ МОДЕЛИ РЕАЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК С ИСХОДОМ В ТЕРМИНАЛЬНУЮ ПОЧЕЧНУЮ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ХБП	128
6.1. Основные факторы риска формирования тХПН	128
6.2. Многофакторные модели формирования ХПН	130
6.3. Индивидуальный подход к ведению пациентов с ХБП	134
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	142
ВЫВОДЫ	155
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	157
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	159
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	160
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	190

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Неинфекционные заболевания наносят существенный вред здоровью детей и подростков [61]. По данным ВОЗ, 2018, каждый год от неинфекционных заболеваний умирает 41 миллион человек, что составляет 71% всех случаев смерти в мире, при этом 1,2 млн. людей в возрасте до 20 лет (13% от общей смертности) [62]. Глобальная проблема данных заболеваний связана с необходимостью проведения лечения и профилактики в течение всей жизни пациента. Болезни почек можно отнести к проблеме неинфекционных заболеваний.

В настоящее время наблюдается увеличение количества больных с хронической болезнью почек (ХБП), хронической почечной недостаточностью (ХПН), как взрослых, так и детей [54, 72, 14, 69, 79, 26, 98, 197, 185, 147, 110, 206, 128, 223, 109].

Хроническая почечная недостаточность (ХБП 3-5 ст.) остается ведущей причиной для перевода ребенка с заболеванием мочеполовой системы в статус инвалида. Это превращает изначально чисто медицинскую патологию в сложную медико-социальную проблему [28, 2, 44, 53, 140, 171, 200].

Ведущей причиной развития терминальной ХПН (тХПН) у детей являются врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей, преимущественно гипо- и дисплазии, рефлюкс-нефропатии, обструктивные уропатии и др. [88, 89, 84, 145, 149, 117, 160].

С 2005 года Всемирная организация здравоохранения признала ХБП глобальным приоритетом [62, 10]. По данным этой организации, ХБП страдают 5,0-11,0% населения, прирост в год составляет 6,0%. Эксперты К/DOQI считают, что ХБП приобретает статус эпидемиологической и социально значимой междисциплинарной проблемы [165].

В Самарской области на протяжении ряда лет проводится мониторинг причин развития почечной недостаточности у детей, который подтверждает общероссийские тенденции. По данным Г.А. Маковецкой с соавт., 2019,

основной причиной инвалидизации детей с патологией почек остаются врожденные (САКУТ - синдром) и наследственные заболевания [54, 88, 38]. Нередко сразу после рождения ребенок становится хроническим больным при обструктивных уропатиях, возможно рождение такого ребенка уже в состоянии тХПН. По данным Г.А. Маковецкой с соавт., 2018, О.В. Борисовой, с соавт., 2011, в Самарском регионе более чем в 12% случаев ХПН развивается у детей с хроническим тубулоинтерстициальным нефритом вследствие перенесенного гемолитико-уремического синдрома, острого повреждения почек [53, 7].

Мировой тенденцией является оптимизация диагностики ХБП и профилактика ее прогрессирования [167]. Это одна из центральных проблем нефрологии. Надо учитывать неблагоприятное влияние на течение многих заболеваний развития вторичных нефропатий [32].

В связи с успехами в развитии заместительной почечной терапии появились и новые направления в исследовательской работе. Дети с ХПН не умирают, как в прошлые годы, продолжают жить, находясь на диализной терапии, тем более после пересадки почек [85, 188, 2016, 130]. С.В. Готье, 2018 установлено, что 5 лет жизни ребенка с пересаженным органом дешевле, чем содержание пациента на гемодиализе эти годы [16].

На территории Самарской области с 2005 года в практику лечения детей внедрен как перитонеальный диализ (ПД), так и постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (ПАПД). С этого же времени проводится трансплантация почек (г. Москва, Самара) [49].

На ПАПД чаще, чем взрослые пациенты находятся дети с ХПН. Диализ рассматривается как этап подготовки к трансплантации почек. Ведение детей на диализной терапии особенно амбулаторно, представляет непростую медицинскую проблему. Возможны осложнения не только со стороны внутренних органов, например сердечно-сосудистой системы, системы крови, но и развитие перитонитов и других патологических состояний,

связанных непосредственно с процедурой диализа. Существуют и дополнительные факторы риска, влияющие на выживаемость детей.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время стало ясным, что прогноз становится более благоприятным, чем раньше начинается профилактика и лечение прогрессирования ХБП на ранних стадиях ее формирования [23, 14, 69, 3, 144, 207, 120]. Возможно, нужны новые диспансерные группы со специальными потребностями с высоким риском формирования ХБП.

На современном этапе, учитывая неудовлетворенность результатами лечения диализом тХПН, все большее внимание стали уделять нефропротективной стратегии, снижению темпов прогрессирования ХБП у детей [81, 64, 53, 231, 135, 155]. Необходимо дальнейшее изучение механизмов развития и возможности коррекции синдромов и осложнений, возникающих у детей на диализной терапии. Большой проблемой ранней диагностики ХБП во всем мире и в нашей стране остается неэффективность ее выявления врачами первичного звена [59, 157, 124]. В то же время можно отметить, что в педиатрии этот вопрос разрабатывается лучше, так как существует пренатальная диагностика и ранний неонатальный скрининг для своевременного выявления САКУТ-синдрома [88, 111, 159, 132]. Это позволяет рано провести урологическую операцию при необходимости и своевременно начать нефропротективную терапию.

Нефропротективная стратегия – это не только лечебные и профилактические меры, но и комплекс диагностических мероприятий, направленных на раннее выявление ХБП [6, 87, 9, 134]. Замедление прогрессирования заболевания, продление более ранних стадий развития ХБП будут способствовать снижению инвалидизации и смертности детей.

Мы исходим также из того, что при решении конкретных научно-практических задач в педиатрии нужен комплексный подход, так как медицинские проблемы больного ребенка пересекаются с медико-

социальными проблемами его семьи. Необходимо дальнейшее совершенствование подходов к предотвращению развития ХБП, изучению механизмов прогрессирования в тХПН и возможности коррекции синдромов и осложнений, возникающих у детей на диализной терапии.

С учетом вышеизложенного, мы и предприняли настоящее исследование.

Цель исследования: разработка комплекса диагностических и прогностических мероприятий для профилактики прогрессирования хронической болезни почек 3–5 ст. у детей на этапах консервативной и заместительной почечной терапии (диализ, трансплантация почек).

Задачи исследования:

1. На основе ретроспективного анализа изучить причины и особенности манифестации заболевания у детей с хронической почечной недостаточностью (3–5 стадиями хронической болезни почек) за 10-летний период (2009 – 2018 гг.).
2. Разработать и внедрить в клиническую практику принципы ранней диагностики прогрессирующего течения болезни с использованием системы прогнозирования.
3. Провести комплексный мониторинг клинико-лабораторных, иммунологических проявлений и психологического тестирования детей с хронической болезнью почек, начиная с 3 стадии (этап консервативного лечения) и проведения заместительной почечной терапии при исходе в терминальную почечную недостаточность.
4. Оценить эффективность постоянного амбулаторного перитонеального диализа как основного метода заместительной почечной терапии при подготовке к трансплантации почки с позиций доказательной медицины.
5. Обобщить опыт наблюдения детей с трансплантированной почкой в условиях специализированного центра.

6. На основе многофакторных моделей реального течения хронической болезни почек с прогрессированием оценить оптимальные подходы к коррекции лечения на этапах консервативной и заместительной почечной терапии. Разработать алгоритм индивидуальной профилактики прогрессирования заболевания.

Научная новизна исследования

Впервые проведена региональная оценка причинных факторов и факторов риска развития, а также особенностей манифестации хронической почечной недостаточности у детей в сравнении со среднероссийскими и зарубежными данными; определены региональные группы высокого риска по формированию хронической болезни почек и развитию терминальной почечной недостаточности.

Приоритетно изучены на основе комплексной оценки особенности течения ХПН у детей (анамнестические, клинико-лабораторные, иммунологические исследования, психологическое тестирование), в том числе длительно находящихся на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе, как на этапе подготовки к трансплантации почки, так и после ее проведения.

Впервые разработан способ диагностики поражения отдела нефрона при заболеваниях почек у детей (патент РФ на изобретение № 2519648 от 16.04.2014 г.).

Предложены прогностические многофакторные модели, построенные на основе анализа реального течения хронической болезни почек с 3–5 стадиями развития.

Для решения стратегических задач по снижению расходов на лечение детей с тХПН внедрен региональный регистр пациентов, страдающих ХБП, начиная с 3 стадии (консервативный этап) и терминальной ХПН (диализный этап).

Разработан алгоритм индивидуальной профилактики прогрессирования хронической болезни почек в группах высокого риска по развитию терминальной почечной недостаточности.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработанные на основе изучения анамнестических и клинико-метаболических показателей факторы отрицательного прогноза позволят выделить группы детей высокого риска по формированию ХБП и прогрессированию в ХПН и применять индивидуальный подход к данным пациентам. Выделенные клинико-метаболические и психологические факторы, сопровождающие развитие и прогрессирование хронической почечной недостаточности способствуют своевременной терапии основного заболевания и его осложнений.

Выявленные особенности наблюдения за детьми с тХПН при проведении постоянного амбулаторного перитонеального диализа как на этапе уронефрологического центра, так и в условиях поликлиники могут быть использованы педиатрами первичного звена здравоохранения, нефрологами при наблюдении данных пациентов.

Представленные особенности наблюдения за детьми с пересаженной почкой способствуют повышению выживаемости пациентов с ХПН и оптимальному уровню состояния здоровья к моменту трансплантации почек.

Мониторинг пациентов, входящих в состав регистров, позволяет оценить динамику заболевания и эффективность ренопротективной стратегии, улучшить результаты лечения.

Профилактические мероприятия в группе детей высокого риска формирования ХБП способствуют уменьшению числа случаев с исходом в терминальную почечную недостаточность и снижению летальности от тХПН.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с принципами доказательной медицины. В работе применены комплексные клинико-anamnestические, лабораторно-функциональные, иммунологические методы, психологическое тестирование детей. Используются адекватные методики статистического анализа и математического моделирования.

В исследовании ретроспективно изучены 112 детей, проанализирован анализ региональной структуры ХБП за период с 2009 по 2018 гг., оценены отдаленные исходы заболевания у детей, перенесших ГУС, ОПП. Проспективно автором обследованы и пролечены 102 ребенка: 72 пациента с ХПН (ХБП 3–5 ст.), разделенные на группы в зависимости от метода терапии – консервативное лечение, ЗПТ – диализ или пересадка почки (основная группа и группы сравнения); 30 детей с ХБП 1 ст. составили контрольную группу.

Научное исследование основано на изучении и обобщении существующих научных данных по ведению пациентов с ХПН с использованием консервативных методов лечения и заместительной почечной терапии, а также пересадки почки. Исходя из поставленной цели и задач, автором разработан план выполнения каждого этапа исследования (ретроспективного и проспективного); дана подробная характеристика больных, использованы эффективные современные методы исследования.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием статистического пакета Statistica 7,0 (StatSoft, США).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Ведущими региональными причинами формирования ХБП с последующим развитием тХПН у детей является САКУТ-синдром и наследственная патология почек. Разработанные способы диагностики и прогнозирования исходов заболевания позволяют расширить контингент детей, обследованных на раннее выявление ХБП, осуществлять прогноз

роста числа пациентов с ХПН, своевременно проводить нефропротективную стратегию.

2. Постоянный амбулаторный перинатальный диализ у детей с тХПН является ведущим аспектом ЗПТ, обеспечивает жизнеспособность пациентов и достаточную сохранность основных целевых индикаторов ХПН (артериального давления, гемоглобина, альбумина, креатинина сыворотки крови), для последующего проведения пересадки почки.
3. Наиболее эффективным методом ЗПТ является трансплантация почки, которая должна проводиться своевременно при наличии высокой приверженности лечению пациентов и их родителей. При раннем проведении пересадки почки у детей менее выражены психологические нарушения, отмечается лучшая социализация.
4. Разработанный системный подход к профилактике прогрессирования ХПН на основе комплекса клиничко-лабораторных, иммунологических методов, психологического тестирования и создания математических прогностических моделей позволяет повысить эффективность терапии пациентов с ХБП 3–4 ст. и снизить летальность от тХПН.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность научных положений и выводов основана на достаточном количестве обследованных пациентов, использовании современных и адекватных методов исследования, корректной статистической обработкой полученных данных в соответствии с критериями доказательной медицины.

Апробация результатов исследования

Основные положения научного исследования обсуждены на VII и IX Российской конференции с международным участием «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (г. Казань, 2010, 2012); научно-практической конференции, посвященной 95-летию педиатрической службы (г. Самара, 2011); X Российском конгрессе по детской нефрологии (г. Ростов-на-Дону, 2012); научно-практической конференции, посвященной

открытию перинатального центра (г. Самара, 2016); Всероссийских конференциях с международным участием «Аспирантские чтения» (г. Самара, 2017, 2018 г.), на конференциях, посвященных международному Дню почки (г. Самара, 2017, 2018), VI Межрегиональном научно-образовательном форуме «Детский врач» (2019 г.).

Основные положения диссертации обсуждены на межкафедральном заседании кафедр детских инфекций, госпитальной педиатрии, факультетской педиатрии, педиатрии ИПО, детских болезней, акушерства и гинекологии № 1, 2, ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России 9 июня 2020 г.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного исследования используются в лечебной работе отделения детской нефрологии ГБУЗ СО «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самарского уронефрологического центра. Теоретические положения, сформулированные в диссертации, используются в учебном процессе на кафедрах детских инфекций и госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Диссертационное исследование выполнено на кафедре детских инфекций ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Автор непосредственно проводил анализ современных литературных данных; ретроспективное изучение 112 детей за 10-летний период (2009–2018 гг.); проспективное обследование и лечение пациентов с ХПН (72 ребенка). Автором ранжированы факторы риска формирования ХБП и ХПН; разработан способ диагностики поражения отдела нефрона (получен патент на изобретение РФ); проведен мониторинг клинико-anamнестических, лабораторных и иммунологических данных; психологическое тестирование детей; оценка функционального состояния почек; разработаны многофакторные модели реального течения ХБП; представлен индивидуальный подход к ведению пациентов с ХБП, ХПН.

Полученные результаты обследования подробно проанализированы и обработаны современными статистическими методами. Сформулированы обоснованные выводы, предложены практические рекомендации.

Связь исследования с проблемным планом кафедры детских инфекций

Диссертационная работа выполнена в соответствии с комплексной темой кафедры детских инфекций «Влияние инфекционной патологии на формирование здоровья детей Самарского региона» (регистрационный номер 01200810000).

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки), п. 5 (Клиника, диагностика и лечение наследственных и врожденных болезней), п. 6 (Внутренние болезни у детей).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 5 публикаций в изданиях, входящих в перечень ВАК РФ, в том числе 2 статьи в международной базе цитирования Scopus, 2 главы в монографиях.

Получен патент на изобретение RU 2519648 С2 от 20.06.2014 г. «Способ диагностики поражения отдела нефрона при заболеваниях почек у детей».

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике больных и методам исследования, 4 глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 191 странице машинописного текста, иллюстрирована 23 таблицами, 26 рисунками. Библиографический указатель содержит 231 источник, из них 102 отечественных и 129 зарубежных.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Современное состояние проблемы хронической почечной недостаточности у детей: решенные и не решенные вопросы

В настоящее время хроническая почечная недостаточность (ХПН) рассматривается в рамках относительно новой категории – хронической болезни почек [81, 20, 163].

Хроническая болезнь почек (ХБП) – это наднозологическое понятие, включает пациентов с признаками повреждения почек и/или снижением почечных функций, определяемых по величине скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которые сохраняются в течение трех и более месяцев [3, 101]. Диагноз ХБП выставляется при наличии следующих критериев: определение любых клинических маркеров повреждения почек, подтвержденных дважды с интервалом не менее 3 месяцев; выявление маркеров необратимых структурных изменений почек (нефробиопсия, методы визуализации); снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² в течение 3-х и более месяцев [3, 163, 156].

Стадии болезни классифицируют по величине СКФ (таблица 1).

Таблица 1

Стадии ХБП (KDIGO, 2012)

Стадия	Описание	СКФ, мл/мин/1,73м ²
1	Признаки нефропатии, нормальная СКФ	> 90
2	Признаки нефропатии, легкое снижение СКФ	60 – 89
3	Умеренное снижение СКФ	30 – 59
4	Тяжелое снижение СКФ	15 – 29
5	тХПН	< 15

Между тем, знание этиологии почечной недостаточности позволяет разработать оптимальную тактику лечения для последующих лет жизни ребенка. Еще в 2005 году ВОЗ признало ХБП глобальным приоритетом [140, 10].

Группа американских экспертов, обозначенных как «инициатива качества исхода диализа» (Dialysis Outcome Quality Initiative) предложила новое понимание ХБП [92, 175]. Термин довольно трудно вошел в педиатрию, по этому вопросу были проведены многочисленные дискуссии. Термин «Хроническая болезнь почек» был заимствован из терапевтической нефрологии, и впервые употреблен в педиатрии в 2003 году R.J. Hogg [156].

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) – необратимая постепенная потеря основных почечных функций вследствие развития склероза ткани почек как исхода различных заболеваний [165, 229].

1.1. Хроническая почечная недостаточность как стадия развития хронической болезни почек, распространенность и этиологические факторы

Развитие фундаментальной и клинической нефрологии в последние десятилетия, становление специализированной нефрологической службы способствовали улучшению диагностики, оптимизации лечения и прогноза нефрологических больных [26, 50, 136, 174]. Однако, заболеваемость органов мочеполовой системы, как у взрослых, так и у детей остается на достаточно высоком уровне (11788,8 на 100 000 населения на 01.01.2019 г.), занимая в детской практике девятое место в структуре заболеваемости [24].

Растет число пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), начиная с детского возраста [220, 176]. Ребенок может родиться с признаками ХБП, в том числе с тХПН, при тяжелых врожденных пороках развития органов мочевой системы, так называемом САКУТ-синдроме, наследственной патологии почек [38, 215]. Наблюдается рост тХПН [53, 26; 212, 125, 127].

Хроническая почечная недостаточность, или ХБП 3–5 стадий редко бывают обратимыми [143, 121, 144, 208, 112]. У 70% детей с ХБП развивается ХПН к 20 годам [206]. По данным ВОЗ (в докладе о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире), болезни почек были отнесены к категории важных неинфекционных заболеваний [10]. Подчеркивается, что проявление почечной недостаточности – это лишь «верхушка айсберга» хронического заболевания почек. В США дети составляют 2,0% от общего числа пациентов с тХПН [225].

Важным этапом в оказании специализированной помощи детям явилось развитие заместительной почечной терапии (ЗПТ). Это вид медицинской помощи, спасающий жизни детей, включает – гемодиализ, постоянный амбулаторный перитонеальный диализ и трансплантацию почки [229, 125, 160, 204, 194, 164].

Согласно экспертным оценкам более 500 миллионов человек в мире, или примерно каждый 10-й человек планеты, живет с различными заболеваниями почек [10]. Хроническая почечная недостаточность (ХПН) возникает у 200–500 человек из каждого миллиона взрослого населения [189]. Количество больных ХПН ежегодно увеличивается на 10-12% [139]. Так, популяция больных, получающих заместительную почечную терапию, увеличилась с 500.000 в 1990 году до почти 2 миллионов в 2010 [82].

В аналитических обзорах Российского Диализного общества (Томилина Н.А. с соавт., 2017) представлены материалы исследований, проведенных в США, ряде стран Западной Европы, Австралии и Китае [92]. Показано, что распространенность ХБП среди взрослого населения составляет от 11,0 до 16,0% и зависит от расовых и других демографических особенностей обследованных популяций [189, 151, 122, 196]. Эти данные свидетельствуют, что около 5% взрослого населения земли страдает ХПН [197]. В Российской Федерации широкое эпидемиологическое исследование по этому вопросу не проводилось [92].

Велики экономические затраты на обеспечение процедуры гемодиализа у взрослого населения до 750000 рублей и выше с учетом лекарственной поддержки в год [5]. В детской практике стоимость процедуры не меньше, а больше. Количество больных с ХПН, получающих консервативную терапию, превышает популяцию пациентов с терминальной стадией ХПН почти в 50 раз [219]. Проблему ХПН у взрослых пациентов считают мультидисциплинарной, это особенно очевидно на примере сахарного диабета и диабетической нефропатии [216].

Смертность детей с ХПН, получающих диализ, в 30–150 раз выше, чем общая смертность среди детей [69, 110]. В нашей стране частота ХБП, у детей, составляет 4 на 1 миллион населения [69]. Считается, что, средняя заболеваемость детей тХПН до возраста 16 лет составляет 1–3 новых случаев в год на 1 миллион общего населения [79]. По данным Европейской ассоциации диализа и трансплантации (EDTA) частота ХПН у детей равна примерно 4–6 случаев на 1 миллион детского населения в возрасте до 15 лет и увеличивается вместе с возрастом ребенка [137].

Терминальная ХПН у детей растет во всем мире [195, 162]. По данным А.Н. Цыгина, 2017 г., тХПН у детей составляет 1–3 новых случаев на 1 миллион общей популяции больных против 100–200 новых случаев у взрослых больных [98]. В Европе число пациентов с тХПН составляет 7–10 случаев на 1 миллион детского населения [202, 211]. Однако точных данных в мире о частоте ХПН у детей нет. Среди детей с ХПН этиология зависит от региона проживания [186]. По имеющимся данным, 1/3 детей, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), имеют наследственные врожденные заболевания, 1/3 – наследственные заболевания (синдром Альпорта, различные генетические формы НС) и 1/3 – приобретенные заболевания (ХГН, ХТИН вследствие ГУС и др.) [200]. Не смотря на высокую распространенность ХБП и ее влияние на демографические показатели, в Российской Федерации в настоящее время не ведется

статистики заболевания смертности от ХБП [21]. Генеральной стратегией в детской нефрологии является снижение темпов прогрессирования ХБП.

По данным Петросян Э.К., с соавт., 2012, регистр больных с ХПН начат в нашей стране на добровольных началах с 1990 года и в настоящее время содержит сведения о детях с различными стадиями ХБП [69, 57]. Достоверные данные о распространенности ХБП в разных странах у детей от 2 до 15 лет на 1 000 000 населения отсутствуют [28].

Подтверждением значимости этой проблемы стало учреждение всемирного дня почки в 2006 году. Роль всемирного дня почки стремительно возрастает. В настоящее время этот день стал наиболее широко отмечаемым нефрологическим событием в мире [148]. Цель проведения такого дня – добиться позитивных сдвигов в государственных системах здравоохранения в мире по эффективной профилактике и лечению болезней почек (из аналитического обзора управления аппарата Федерации Федерального собрания РФ).

В России зарегистрирован 451 ребенок на заместительной почечной терапии (ЗПТ) или 18,8 на 1 миллион детского населения [2]. По данным Сушкова А.И., Каабака М.М., 2019, по состоянию на 2017 год в России было 930 детей с трансплантированной почкой – 24,5 больных на 1 млн. детского населения [85]. Летальность в ранние и отдаленные сроки при трансплантации, по данным авторов, составляет 13%. По сообщениям Российского трансплантологического общества, количество трансплантаций почки, выполняемых детям в период с 2011 по 2016 г., составляло от 57 до 92 операций в год [85]. В 2018 г. пересадка почки выполнена 89 детям [2].

Небольшая распространенность тХПН среди детей отражает проблему обеспечения пациентов ЗПТ. Согласно данным Е.А. Молчановой, А.Л. Валова, М.М. Каабака, диагноз ХПН установлен у 1238 детей и подростков в возрасте от рождения до 18 лет, что составило 2,17 человек на 1 000 000 населения. 942 из них находились в додиализной стадии болезни, в то время

как 296 больных получали ЗПТ: 52% - ГД, 9% - ПД и 39% жили с функционирующим почечным трансплантатом [57].

Таким образом, тХПН остается важной медико-социальной и экономической проблемой. Наиболее распространенной причиной почечной недостаточности у детей являются врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей – они наблюдаются более чем у 30 % детей с тХПН [146, 227]. Канатбаева А.Б. и соавторами, 2012, для изучения эпидемиологии ХБП провели сплошное скрининговое исследование населения г. Алматы (изучено 4054 взрослых и 556 детей) [29]. При этом авторы измеряли рост и вес пациентов, определяли уровень артериального давления, исследовали мочу, креатинин крови, рассчитывали СКФ. В итоге ХБП 3 стадии выявлена у 6,0 % взрослых и у 1,68% детей и подростков, что выше, чем в среднем в мире; в ходе исследования была уточнена роль гипертензии и сахарного диабета, отмечено, что персистирующая протеинурия подтверждает наличие ХБП. Авторы рекомендуют при подозрении на ХБП проведение тестов на альбуминурию, измерение артериального давления, определение сывороточного креатинина [29].

В настоящее время в мире и в Российской Федерации САКУТ-синдром является ведущей причиной (до 2/3 случаев) развития тХБП у детей [38, 43]. В ходе исследования Italkid (изучено 1197 пациентов), причиной развития тХБП стали: в 53,6% случаев – гипоплазия в сочетании с мальформацией мочевых путей; в 13,9% – изолированная гиподисплазия; в 6,8% – гломерулярные болезни [87, 192, 104]. По данным исследователей в Бельгии, САКУТ-синдром составил до 59% случаев ХБП 3 стадии и выше [212]. В США определены следующие основные причины тХПН: САКУТ-синдром – 48%, врожденная нефропатия – 10%, гломерулонефрит – 14% [192]. Эти данные могут быть связаны с повышением выживаемости в раннем детстве при врожденной патологии органов мочевой системы и достижениями ЗПТ.

Все виды врожденных аномалий развития почек, таких как обструктивные уropатии, ПМР, поликистоз органа вносят значительный вклад в развитие хронической почечной недостаточности, реже ОПП у детей [190]. Врождённые аномалии органов мочевой системы встречаются у детей с частотой 1:500 [205]. САКУТ-синдром является ведущей причиной формирования ХПН у детей раннего возраста [127].

Согласно результатам популяционного исследования, проведенного в Бразилии, САКУТ-синдром выявлен у 524 детей из 29653 новорожденных за период 1996–2006 г., авторами сделан вывод, что частота данного синдрома составила 17,7:1000 детского населения Бразилии [181].

Частота ХПН различна, зависит от региона проживания и возраста пациента (колебания частоты: 100–600 на 1000000 взрослого населения) [106, 170]. По мнению И.Э. Кутырло, Н.Д. Савенковой, 2017, почки являются мишенью для воздействия неблагоприятных экзогенных факторов, таких как, соматические болезни матери, осложнения течения беременности, наличие пиелонефрита, профессиональные вредности, не контролируемый прием лекарств и др. [38].

Врожденные и наследственные нефропатии являются главными причинами ХПН у детей, у взрослых чаще отмечены иные причины органов мочевой системы ХГН, хронический пиелонефрит. В пожилом и старческом возрасте среди причин ХПН важна роль сахарного диабета, гипертонической болезни, атеросклероза, обструктивных урологических и онкологических заболеваний, а также лекарственных поражений почек [101]. В США и Западной Европе больные диабетической нефропатией составляют 20-25% среди пациентов с ХПН, которые находятся на диализном лечении [125].

Малярийная, шистосомная и ВИЧ-нефропатия фигурируют среди ведущих причин ХПН в странах Африки и Азии [64].

Терминальная ХПН у детей составляет 1,0–1,4 новых случаев на 1 миллион населения в год.

Главной задачей нефролога, педиатра является ранняя диагностика почечного заболевания, осуществление комплекса мероприятий по предотвращению или замедлению его прогрессирования, а также коррекции возможных нарушений – остеодистрофии, анемии, биохимических параметров гомеостаза, метаболических аномалий еще до развития клинической симптоматики тХПН, или 5 стадии ХБП, когда дети уже нуждаются в заместительной почечной терапии.

1.2 Факторы прогрессирования и ранняя диагностика хронической болезни почек (тубулярная и гломерулярная протеинурия)

В настоящее время хорошо изучены факторы прогрессирования ХБП, которые делятся на модифицируемые (потенциально обратимые) и не модифицируемые.

Анализ ведущих факторов прогрессирования хронической болезни почек сделан в аналитическом обзоре литературы А.Ю. Николаевым, 2018 [64]. К модифицируемым факторам прогрессирования относят основное заболевание (хроническое воспаление, гипергликемия, лекарственное или иное поражение почек); гемодинамические факторы – артериальная гипертензия, внутриклубочковая гиперфльтрация; повышенная белковая нагрузка; анемия [64, 19, 113, 131, 217, 182].

По данным Г.А. Маковецкой с соавт., 2009, формирование анемии возможно уже на ранних стадиях ХБП. Анемия относится к факторам прогрессирования, но может быть и параллельным лабораторным признаком ХБП [47]. Эксперты KDIGO, 2012, рекомендуют оценивать анемию независимо от стадии ХБП, чтобы выявить все обратимые процессы, вносящие вклад в развитие анемии [163]. Анемия при ХПН связана с недостатком эритропоэтина, со снижением продолжительности жизни эритроцитов, с угнетением костного мозга, дефицитом железа, реже с кишечным кровотечением [169, 191]. Проявлениями анемии у детей с ХПН

являются бледность, слабость, сниженная толерантность к физической нагрузке, одышка, головная боль, анорексия, непереносимость холода и др. Анемия у детей развивается уже при снижении СКФ до 70–50 мл/мин/1,73м², т.е. в додиализную стадию [108].

Анемия диагностируется у детей с ХБП, если концентрация гемоглобина ниже 110 г/л у детей от полугода и до 5 лет; ниже 115 г/л у детей от 5–12 лет и ниже 120 г/л у детей 12–15 лет [126]. Лечение анемии у больных с ХБП препаратами начинают при уровне гемоглобина ниже 110 г/л [198, 226]. Всем детям с ХПН показано применение и препаратов железа из расчета 3–6 мг/кг/сутки. Эритропоэтин вводится по 50–150 МЕ/кг 1-2 раза в неделю [47]. Коррекция анемии и артериальной гипертензии способствует обратному развитию гипертрофии левого желудочка в терминальной стадии ХПН [222, 226]. В клинических практических рекомендациях KDIGO по анемии, 2013, при ХБП предлагается выбор концентрации гемоглобина, при котором начинается терапия эритропоэтином у данного пациента индивидуально, с учетом потенциальных преимуществ (улучшение качества жизни, успеваемости, посещение школы), а также для предотвращения гемотрансфузии [163].

Согласно данным О.Н. Сигитовой, 2018, другими модифицируемыми факторами являются метаболические расстройства (гипергликемия, метаболический ацидоз), гиперурикемия, аллергические реакции, ятрогенные факторы и др. [81].

К немодифицируемым факторам относятся внутренние повреждения, врожденное уменьшение количества нефронов, генетический фактор [19].

В настоящее время такие факторы прогрессирования, как артериальная гипертензия, протеинурия, анемия, гипергликемия и другие хорошо изучены и изложены в современных отечественных и зарубежных руководствах [19, 138, 150, 180, 142].

Т.Е. Панкратенко, А.Л. Музуров, Д.В. Зверев и соавторы, 2012, отметили, что у пациентов, находящихся на гемодиализе с тХПН имеются дополнительные факторы риска осложнения и смерти – сердечно-сосудистые заболевания, гемодинамические и метаболические осложнения, тромбогемостатические проблемы, инфекции и др. [67].

Процесс прогрессирования независимо от пускового механизма, нозологической формы, во многом универсален. К классическим факторам прогрессирования относятся гемодинамические изменения, обусловленные повышенным уровнем артериального давления, который определяет величину сердечного выброса, периферическое сосудистое сопротивление [141, 219]. Прогрессирование нефропатий происходит вследствие гиперфльтрации в сохранившихся интактных нефронах. Данный процесс приводит к постепенному выходу нефронов из строя, персистирующей протеинурии [72, 118].

На этапах формирования и прогрессирования ХБП для изучения дальнейшего прогноза заболевания и определения терапевтической тактики необходимо определение уровня поражения нефрона [8]. Поэтому важны вопросы диагностики гломерулярной и тубулярной протеинурии – основного предиктора прогрессирования поражений почек [93].

В настоящее время точным методом диагностики заболеваний почек является проведение пункционной биопсии почек с морфологическим исследованием. Данный метод позволяет установить диагноз, определить уровень поражения нефрона, разработать адекватную тактику лечения и прогноз многих форм почечных паренхиматозных заболеваний [70].

Однако проведение нефробиопсии связано с рядом сложностей, основными ограничениями являются инвазивность, наличие противопоказаний к проведению в детском возрасте [221].

Безусловно, для диагностики ХБП важен тщательный сбор анамнеза, проведение клинического осмотра ребенка, использование лабораторных и

инструментальных методов исследования, молекулярно-биологического и молекулярно-генетического анализа [60].

Протеинурия является основным, ранним и чувствительным маркером поражения почек [8].

Отечественными и зарубежными авторами доказано, что отношение белок/креатинин можно использовать для диагностики и оценки риска прогрессирования заболевания [40, 187].

Определение качественного и количественного состава мочи позволяет дифференцировать клубочковую и канальцевую протеинурию, это дает возможность своевременно решить вопрос адекватной терапии [60].

Этиология гломерулярной и тубулярной протеинурии у детей и подростков [58]:

1. Основные гломерулярные заболевания, сопровождающиеся протеинурией.
 - НС с минимальными изменениями;
 - ФСГС;
 - врожденный НС;
 - ГН (постинфекционный, мембранопролиферативный, мембранозный, Ig A-нефропатия; нефрит при системных заболеваниях; врожденный нефрит, синдром Альпорта);
 - нефропатии при некоторых инфекционных заболеваниях (вирусный гепатит В и С, ВИЧ-инфекция, сифилис и др.);
 - ГУС;
 - диабетическая нефропатия.
2. Основные тубулоинтерстициальные заболевания, сопровождающиеся протеинурией.
 - рефлюкс-нефропатия;
 - тубулоинтерстициальный нефрит;
 - пиелонефрит;

- наследственные заболевания (цистиноз, синдром Фанкони, галактоземия, синдром Лоу и др.);
- токсические поражения (антибиотики, тяжелые металлы) [58].

Для диагностики протеинурии можно использовать следующие показатели:

- общий белок;
- белки-маркеры: альбумин, α_1 -микроглобулин, трансферрин, Ig G;
- электрофорез: целлюлозо-ацетатный, в полиакриламидном геле;
- ферментурия: NAG (N-ацетил- β -глюкозаминидаза), ААР (аланин-аминопептидаза);
- протеомика;
- биомаркеры (ферменты, NGAL) [60].

Однако изолированное исследование маркеров патологической протеинурии является достаточно дорогостоящим методом исследования.

Нефелометрический метод определения белков-маркеров с использованием алгоритма ААА – альбумин – α_1 -микроглобулин (таблица 2) позволяет быстро дифференцировать гломерулярную и тубулярную дисфункции [60].

Таблица 2

Алгоритм альбумин – α_1 -микроглобулин (ААА)

Альбумин/креатинин мочи, мг/г	α_1 -МГ*/креатинин мочи, мг/г	Протеинурия
< 20	> 5	Норма
> 20	> 5	Гломерулярная
< 20	< 5	Тубулярная
> 20	< 5	Расчет по формуле: α_1 -МГ \times 100 / (α_1 -МГ + А) > 15% – гломерулярная; < 15% – тубулярная

* α_1 -МГ – α_1 -микроглобулин

α_1 -микроглобулин является стойким маркером поражения канальцев [58].

Информативным неинвазивным методом является протеомика мочи [105].

В исследованиях Летинова Г.М., Кривоносовой Е.П., 2018, проведено протеомное исследование мочи при различной нефрологической патологии у 30 детей [41]. Авторами выделены 39 белков. Наиболее часто обнаруживались антиген тубулоинтерстициального нефрита (100%), антиэпителиальный мембранный антиген (50%), аминопептидаза N (42%), альфа-субъединица актина гладкомышечного волокна (33%), синфилин 1 A (33%), гепцидин (33%). При присоединении протеинурии возростала частота выявления молекулы повреждения почечной ткани (75%).

Биомаркеры ренального поражения при врожденных пороках развития органов мочевой системы (ОМС) у детей изучены Вялковой А.А. и соавторами [11]. В качестве маркера повреждения проксимальных канальцев авторы определяли активность органоспецифических ферментов в моче (нейтральной α -глюкозидазы, γ -глутамилтранспептидазы, L-аланинаминопептидазы). Доказано, что повышенный уровень нейтральной α -глюкозидазы и L-аланинаминопептидазы в моче является предиктором развития заболевания и ранним маркером микробного поражения почек у детей с врожденными пороками развития ОМС. Установлена взаимосвязь между уровнем ферментурии канальцевого типа и активностью процесса [11].

Ряд авторов рассматривают белок L-FABP, эндотелин-1, β -2 микроглобулин и NAG, NGAL в качестве прогностических факторов тяжести и прогрессирования ХБП [95, 73].

Значимая и длительно существующая протеинурия приводит к изменениям в канальцах и интерстиции с прогрессированием ХБП до тХПН [58].

1.3 Лечение детей с хронической почечной недостаточностью

В настоящее время диагностика, и лечение больных при различных стадиях ХБП остаются актуальной проблемой, как в терапевтической практике, так и в педиатрической [3, 5, 153]. При изменении скорости клубочковой фильтрации, важно провести скрининг факторов риска прогрессирования для своевременного начала нефропротекции.

1.3.1 Консервативное лечение ХПН

В связи с изучением различных аспектов профилактики прогрессирования ХБП, в специальной литературе появились термины «нефропротективная стратегия», «ренопротекция», «метафилактика».

У взрослых пациентов с ХБП применение стратегий позволяет увеличить продолжительность и качество жизни при устранении ряда факторов: артериальной гипертензии, обменных нарушений, нерационального использования лекарственных препаратов [82]. В педиатрии образ жизни ребенка определяется поведением родителей, их компетентностью. Родители должны обеспечить максимально активный образ жизни ребенка, адекватные условия нахождения его в семье, а также хороший уход за пациентом.

Препараты для нефропротекции пациентов с гломерулярной патологией внедрены в клиническую практику с конца XX века, они способствуют снижению протеинурии, инфильтрации ткани почек воспалительными клетками и, соответственно, замедляют развитие фиброза ткани почек [90]. Лекарственная поддержка, осуществляющая ренопротективное действие, включает ингибиторы АПФ и/или блокаторы рецепторов ангиотензина II [37].

В настоящее время появились препараты из группы блокаторов тканевых рецепторов к ангиотензину II (лозартан, ирбесартан), которые не обладают побочными действиями иАПФ [141]. В качестве нефропротекции, в том числе у детей с протеинурией без артериальной гипертензии, используется

препарат лозартан [90]. Лозартан назначается при наличии микропротеинурии, нарушении почечной гемодинамики, компенсированных и субкомпенсированных ее нарушениях, а также при развитии нефросклероза по данным статической нефросцинтиграфии [97].

Маковецкая Г.А. и соавт., 2002, рекомендует терапию ингибиторами АПФ детям с преимущественным поражением гломерулярного аппарата, что позволяет улучшить ренальную функцию у данных пациентов [45]. С.С. Терехин, 2013, позитивно рассматривает применение ренопротекции при обструктивных уропатиях [87].

Согласно результатам междисциплинарной программы помощи детям на догоспитальном этапе с использованием нефропротективной терапии, проводимой в Бразилии в 1999-2006 гг., получен более значимый положительный эффект превентивных мероприятий у детей с врожденными аномалиями по сравнению с детьми с гломерулонефритами. Так, у детей с гломерулярной патологией СКФ снижалась в среднем на 10 мл/мин/1,73м² в год, тогда как у детей с врожденными нефро- и уропатиями и кистозными поражениями – только на 2,2 мл/мин/1,73м² [116].

По мнению большинства авторов, применение нефропротекции способствует более долгому сохранению функций почек у детей, а в случае развития ХПН – поддержанию их остаточной функции [72, 51, 10, 183].

Одним из основных факторов прогрессирования ХПН является артериальная гипертензия, которая чаще связана с задержкой натрия и воды. Поэтому крайне важно при лечении пациента соблюдение индивидуального водно-солевого режима с учетом выраженности полиурии и суточной экскреции натрия с мочой [146]. Для снижения артериального давления применяют ингибиторы АПФ – каптоприл, эналаприл, рамиприл и др., либо в виде монотерапии или в сочетании с мочегонными препаратами, β-блокаторами, антагонистами кальция. Нефропротективным действием и способностью снижать внутриклубочковую гипертензию, протеинурию и, следовательно, темп прогрессирования ХПН обладают ингибиторы АПФ и

некоторые антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем), в связи с чем, они являются препаратами первого выбора с самых ранних стадий ХПН [222]. В педиатрии рекомендуется применять комбинацию антигипертензивных препаратов с различными механизмами действия, это позволяет достичь успеха без использования высоких доз. При этом рекомендуемые комбинации являются следующие: иАТФ + салуретик + β -блокатор; антагонист кальция + β -блокатор + симпатолитик [101, 144].

В настоящее время консервативная терапия на разных стадиях ХБП и ХПН определяется стадиями заболевания, имеющимися осложнениями со стороны других органов и систем [101]. Следует тщательно проводить мониторинг здоровья ребенка с ХБП уже со снижением клиренса эндогенного креатинина ниже 70 мл/мин/1,73м². При этом необходим контроль артериальной гипертензии, нутритивного статуса, анемии, фосфорно-кальциевого обмена, задержки роста [203, 230].

В отличие от взрослых ХБП у детей идет в условиях растущего организма и максимальное увеличение продолжительности жизни больного после развития тХПН определяется сохранностью общего соматического состояния ребенка, а не только за счет диализной терапии [50].

Основные задачи консервативного лечения ХПН у ребенка состоят в замедлении темпов прогрессирования заболевания, устранении факторов, усугубляющих его течение (сопутствующие инфекции, водно-электролитные сдвиги, гиповолемия, применение препаратов с нефротоксичным действием), в коррекции гормональных и метаболических нарушений, свойственных уремии (анемия, гиперлипидемия, гиперфосфатемия и др.) [27]. Важное значение при развитии ХПН и соблюдении малобелковой диеты приобретает обеспечение энергетической ценности пищи [53].

Следует подчеркнуть, что дети с хроническими заболеваниями почек, даже находящиеся в состоянии клинико-лабораторной ремиссии, без значительных нарушений функций, имеют в два раза чаще здоровых отклонения в физическом развитии; у них отмечены и особенности в

адаптационных процессах со стороны сердечно-сосудистой и респираторной систем [199]. Сохранение адаптационных возможностей сердечно-сосудистой и респираторной системы наблюдаются при хронических туболоинтерстициальных поражениях почек и в первые пять лет при гематурической форме хронического гломерулонефрита. Далее возможно снижение адаптационных реакций на физическую нагрузку [50]. Эти наблюдения показывают, насколько важно предупредить прогрессирование хронических заболеваний почек, для сохранения нормального физического развития. При переходе на диализную терапию потребность в белке увеличивается. Недостаточное поступление энергии приводит к нарушению обмена у детей [46]. Важен контроль за потреблением натрия и калия. Соблюдение малобелковой диеты снижает выраженность азотемии, улучшает показатели фосфорно-кальциевого обмена и способствует более длительному сохранению почечных функций [99]. По данным Г.И. Шайховой с соавт., 2019, калорийность малобелковой диеты (МБД) не должна быть ниже 2100-2200 ккал/сут [99]. Сочетание с препаратами эссенциальных кетокислот – кетостериллом снижает риск развития отрицательного азотного баланса и белковой энергетической недостаточности [39]. Применение МБД с использованием кетокислот описано у больных на диализе [78].

При снижении СКФ менее 50 мл/мин/1,73м² развивается дефицит витамина D. Нарушение минерального обмена при ХПН связано с гиперфосфатемией при снижении клубочковой фильтрации, а также с гиперкальциемией, развивающейся из-за пониженной продукции 1,25-дигидроксикальциферола 1,25(OH)₂D₃ [22]. Показано применение кальцитриола или парикальцитола – метаболитов витамина D, который, по сравнению с кальцитриолом, реже вызывает гиперкальциемию, быстро снижает уровень паратиреоидного гормона в крови [22]. Препарат вводят внутримышечно пациентам, находящимся на диализной терапии или в капсулах до 3-х раз в неделю, когда пациент на консервативном лечении.

Метаболиты витамина оказывают нефропротективное действие, снижают уровень паратгормона, особенно в комбинации с лозартаном [144].

Повышение уровня паратгормона, снижение концентрации кальцитриола происходит уже на ранних стадиях ХБП [82].

В настоящее время для подавления гиперпаратиреоза применяют новые аналоги витамина D, не вызывающие гиперкальциемию («некальцимические аналоги») – кальцимитетики – цинкальций [77]. Хорошо разработаны рентгенологические признаки гиперпаратиреоза – рахитические изменения. При гиперпаратиреозе наблюдаются субпериостальные эрозии, особенно на дистальных фалангах; утолщение межфалангиальных суставов рук и дистальных отделов ключиц, наличие остеосклероза и метаболических кальцификаций [123].

Обычно вторичный гиперпаратиреоз – это состояние с высоким костным обменом. На диализной терапии у пациентов наблюдается низкий костный обмен (адинамическая болезнь костей), обусловленная подавлением секреции паратгормона, высокими дозами витамина D и солей кальция [178]. Почти всегда на диализе развивается гиперфосфатемия (при снижении скорости клубочковой фильтрации до 50–40 мл/мин/1,73м²) [114].

Для лечения почечной остеодистрофии необходима коррекция метаболического ацидоза (бикарбонат натрия per os). Надо поддерживать нормальный уровень фосфора. Снижают абсорбцию фосфора на 30–40% карбонат кальция, ацетат кальция, фосфат-биндеры [66]. Уровень паратгормона при ХПН рекомендуется поддерживать не более чем в 2–4 раза выше нормы. Новокшенов К.Ю. и соавт., 2016, считают, что текущая практика коррекции параметров минеральных костных нарушений при ХБП, в том числе у лиц, находящихся на диализе, позволяет удерживать кальциемию в целевом диапазоне [66].

1.3.2 Заместительная почечная терапия

Заместительная почечная терапия (ЗПТ) относится к активным способам лечения ХПН.

В настоящее время в нефрологии используется три метода активного лечения уремии: хронический гемодиализ (ГД), постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (ПАПД) и трансплантация почки.

Суммарная обеспеченность ЗПТ детей в России в 2 раза ниже, чем в странах Европы и США [5, 6, 209]. Однако за последние годы отмечена положительная тенденция. Так, по состоянию на 2009 год педиатрические отделения хронического диализа работали только в 18 регионах России, в том числе в Самарской области. По данным Российского диализного общества, 2019, к началу 2019 года в РФ функционировало 628 отделений/центров ЗПТ, из которых 155 были открыты за период 2016-2018 гг. [2]. При этом 46 отделений функционировали как центры трансплантации почки.

По данным отчета Общероссийского регистра заместительной почечной терапии, на начало 2016 года ЗПТ в РФ получили 626 пациентов в возрасте до 18 лет (1,4% пациентов всех возрастных групп), из них 283 (45,2%) жили с функционирующим трансплантатом почки [92].

По данным М.М. Каабака и соавт., 2019, в Республиканской детской клинической больнице и в Российском научном центре имени Б.В. Петровского за период с 1990 по 2012 года сделано 823 трансплантации почки детям в возрасте от рождения и до 18 лет [28]. Согласно отчетам Российского трансплантологического общества, количество трансплантаций почки, выполняемых детям в период с 2011 по 2016 г., составляло от 57 до 92 операций в год [85].

Как показали наблюдения, отдаленные результаты трансплантации почек зависят не только от хирургического этапа трансплантации, но в

большой степени от организации амбулаторной и стационарной помощи в местах проживания пациентов [15].

Количество больных, находящихся на ЗПТ, на начало 2019 г. составило 54953 пациента [2]. При этом соотношение видов ЗПТ выглядело следующим образом: гемодиализ – 77,6%, ПД – 4,7%, функционирующий трансплантат – 17,7%.

На 2018 год численность детского населения в Самаре составляла 0,58 млн. детей до 17 лет. Если в 2005 году проживало 2,2 человека на 1 млн. детского населения с пересаженной в детстве почкой, в 2012 году – 22,0 человека, в 2018 – 28,0 [53].

Гемодиализ – метод внепочечного очищения крови путем подключения артериовенозной фистулы к аппарату «искусственная почка». Токсические продукты обмена веществ и электролиты диффундируют через полунепроницаемую синтетическую мембрану, вода удаляется с помощью ультрафильтрации (фильтрация жидкости под действием разницы давления до и после мембраны). Стандартный гемодиализ выполняется пациенту 2–3 раза в неделю в интермиттирующем режиме. Среднее диализное время составляет 12–15 часов в неделю. При этом используется бикарбонатный или цитратный буфер [84].

Перитонеальный диализ – метод выбора при почечной недостаточности у детей раннего возраста, пациентов с малым весом.

Перитонеальный диализ как метод ЗПТ, широко используют во всем мире. В нашей стране перитонеальный диализ начал внедряться с 1991 года [67]. Популярность его резко возросла после введения в практику постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) благодаря удобству, простоте и относительно низкой стоимости метода [102, 228]. ПД осуществляется путем введения диализного раствора в брюшную полость через хронический перитонеальный катетер. Перитонеальный диализ включает в себя транспорт сольвентов и воды через «мембрану», которая действует как «диализатор». При этом роль полупроницаемой мембраны,

элиминирующей азотистые шлаки и электролиты, выполняет мезателий брюшины. Двумя жидкостными секторами являются: кровь в перитонеальных капиллярах, содержащая азотистые шлаки и диализный раствор в перитонеальной полости, который содержит натрий, хлорид и лактат (гиперосмолярный за счет применения препаратов с высокой концентрацией глюкозы) [115, 177].

Постоянный перитонеальный диализ у детей с ХПН в Самарской области стал применяться в отделении нефрологии с января 2005 года. На перитонеальном диализе дольше сохраняется остаточная функция почек. По данным литературы «выживаемость» метода составляет 4–6 лет [119]. У пациентов на перитонеальном диализе качество жизни выше, чем у пациентов на программном гемодиализе. Большую часть времени дети проводят в семье, они лучше интегрированы в социуме.

Среди нефрологов идут дискуссии в отношении оптимальных сроков начала диализной терапии при ХПН [152]. Считается, что диализ должен быть назначен при уровне СКФ менее 10 мл/мин/1,73м². Однако не существует пограничного уровня креатинина или другого показателя, являющегося сигналом к началу заместительной почечной терапии у ребенка [228]. Для начала диализной терапии важными критериями являются ацидоз, дисбаланс электролитов, гипергидратация или гипертензия, не поддающаяся консервативной терапии. Заместительная почечная терапия показана при выраженных признаках уремии – тошнота, рвота, головная боль, потеря веса, летаргия, отставание в росте [228, 152].

Однако прогноз и качество жизни пациентов с ХПН могут определять осложнения диализного лечения.

У детей с почечной недостаточностью актуальны инфекционные осложнения при проведении ПД [4]. Их распространенность объясняется уремическим иммунодефицитом и легкостью инфицирования во время процедуры диализа (парентерального, интраперитонеального). У взрослых пациентов на диализе нередко определяется вирусносительство HBV, HCV

(40–50% больных) [74]. Острый вирусный гепатит считается самым частым инфекционным осложнением гемодиализа. Опасными состояниями являются пневмонии, острый инфекционный эндокардит и туберкулез. У больных на ГД распространенность туберкулеза легких в 7–10 раз выше, чем в среднем среди других пациентов, при этом отмечается высокая смертность – до 40% [201]. Еще одним грозным осложнением является присоединение грамотрицательной инфекции мочевых путей с инфицированием сморщенных почек, что приводит к пиелонефрозу, периренальному абсцессу, уросепсису у ослабленных больных на диализе [36].

Типичные инфекционные осложнения на ПАПД – возникновение перитонита, туннельной инфекции, инфекции выходного отверстия перитониального катетера [4].

У пациентов на диализе нередко наблюдаются побочные действия препаратов в связи с трудностью подбора эффективной дозы лекарственного средства, в условиях резко нарушенной фармакодинамики при ХПН [63]. Поэтому при выборе того или иного препарата важно знать основной путь выделения (почками или печенью), а также степень потери его через диализную мембрану [65].

В настоящее время не вызывает сомнения, что качество реабилитации больных на диализной терапии прямо зависит от состояния пациента к началу проведения терапии. Поэтому дети должны поступать на диализ с сохранными органами, кроме почек. Это обеспечит длительные сроки социально-сохранной жизни [67].

В настоящее время применяется интегрированный подход к ЗПТ, в котором каждый из вариантов лечения дополняет друг друга. Проведение трансплантации почки при тХПН превосходит диализ, как по продолжительности жизни, так и экономической целесообразности [16]. Все возрастающая успешность пересадки почек во всем мире привлекает специалистов всех рангов, не только медиков, но и политиков. Ставится

задача превращения пересадки почек в общепринятый метод ЗПТ при тХПН [168].

Пересадке почек у взрослых уделяется большое внимание во всех развитых странах мира. Число лиц с пересаженной почкой растет как вследствие улучшения диагностики, так из-за глобальной эпидемии сахарного диабета и других заболеваний, вызывающих ХПН в основном у взрослых пациентов. Отмечается и глобальное неравенство доступности трансплантации почек в разных странах [208].

В педиатрической нефрологической практике трансплантация почки занимает главенствующее место в лечении ХПН [85, 100]. Известно, что хорошо функционирующий почечный трансплантат обеспечивает оптимальную физическую, психологическую и социальную реабилитацию, улучшает качество жизни, ускоряет рост, снижает летальность [85]. Однако по данным Российского центра трансплантации почки пятилетняя выживаемость трансплантата у детей составляет 77,4%, что несколько ниже, чем у взрослых пациентов [15]. Это связывают с особенностями детского организма, иммунной системы, сложностью адаптации к новым условиям жизни после трансплантации почки. Специалисты-трансплантологи считают, что необходимо тщательное наблюдение не только с первых часов после операции, но и в последующий период [100].

Трансплантация почки – наиболее рациональный путь обеспечения реабилитации детей с ХПН. Принципы ведения детей с пересаженной почкой и обзор результатов отразили в публикациях отечественные и зарубежные трансплантологи [85, 16, 208].

Существует много направлений ведения детей после трансплантации [31].

Развитие методов иммуносупрессивной терапии является ведущим в повышении выживаемости трансплантата. Наиболее значительные успехи в трансплантологии связаны с внедрением в практику циклоспорина А. Позже,

появились ингибиторы биосинтеза пуринов, моноклональные антигены, ингибиторы пролиферативного сигнала.

В настоящее время в трансплантологии применяют 6 основных классов иммуносупрессоров, 5 из которых используются для поддерживающей терапии [91]. Последние включают: 1) кортикостероиды, которые блокируют распознавание антигена и синтез ряда провоспалительных цитокинов; 2) ингибиторы кальциневрина (циклоsporин А и такролимус), блокирующие транскрипцию и синтез интерлейкина-2 (IL-2) путем связывания кальциневрина и нарушения процесса дефосфорилирования ядерного фактора активации Т-лимфоцитов; 3) ингибиторы пролиферативного сигнала (эверолимус/сертикан и сиролимус/рапамун), блокирующие передачу на белки-циклины, регулирующие клеточный цикл, сигнала, возникающего при связывании IL-2 с его поверхностным клеточным рецептором, что предотвращает клональную экспансию эффекторных Т-клеток; 4) антиметаболиты (азатиоприн и препараты микофеноловой кислоты), которые ингибируют синтез нуклеотидов, что предотвращает клональную пролиферацию Т-лимфоцитов; 5) ингибиторы ко-стимулирующего сигнала, единственным представителем которых в клинической нефро-трансплантологии является белатасепт [91].

Возрастное соответствие донора и реципиента является важным фактором увеличения потенциального приживания органа [91].

Как длительно проводить иммуносупрессию после трансплантации почки? Так, А.И. Сушков, М.М. Кабак с соавт., 2019, у 15 из 30 пациентов рано отменяли циклоsporин – в среднем через 6,8 года в отдаленные сроки [85]. Это улучшило результат лечения.

Вопросы связи ХПН с социальными и психосоциальными проблемами постоянно анализируются [20]. Чисто соматические проблемы включают отставание в росте, половом развитии, костные деформации, косметические проблемы. Э. Лойман указывает, что проблемы, непосредственно связанные с терапией – это стресс, боль, частое нахождение вне дома и семьи, частые

пропуски школы, низкая спортивная активность или её отсутствие, социальная изоляция [20].

Психологами установлено, что учебная деятельность ухудшается с течением формирования соматического заболевания, сопровождается высокой утомляемостью, медленной переключаемостью, высокой чувствительностью к замечаниям, эмоциональной неустойчивостью, выраженной невнимательностью. Эти дети часто не привлекательны для друзей своей «ненадежностью» [20].

Особенности психологического статуса детей, страдающих хронической патологией, давно интересуют исследователей [17]. Такие пациенты отличаются высоким уровнем тревожности (70% пациентов), низкой неустойчивой самооценкой, школьными трудностями и коммуникативными проблемами, детскими страхами, высоким уровнем агрессии. Исследования самоотношения младших подростков с хроническими заболеваниями на примере пациентов с хроническими гломерулонефритами провели Т.В. Свиридова и соавт., 2013 [80]. Авторы подчеркивают, что для хронических больных характерна большая тревожность, внутриличностная конфликтность, негативные переживания, связанные с болью. Подростки с хроническим заболеванием почек при переходе от латентности к пубертату в большей степени, чем здоровые подростки, ощущают собственную слабость «Я», не стабильно относятся к своему физическому «Я», испытывают трудности в самовыражении, зависимы от взрослых, что приводит к инфантильности.

ХПН – ведущая причина для перевода ребенка с заболеванием мочеполовой системы в статус инвалида, что превращает изначально чисто медицинскую патологию в социальную проблему. Наличие хронической болезни почек отражается на социальных условиях жизни, понижая ее: ограничение эмоционально-личностного общения с близкими и сверстниками, отсутствие продуктивной деятельности, ограничение социальной активности [80].

Трансплантация почки может сама по себе служить причиной нового заболевания, которое начнет развиваться позже. Пересадка органа сопряжена с многочисленными сопутствующими состояниями, которые влияют на сердечно-сосудистую систему и другие органы. Хроническая недостаточность примерно у $\frac{1}{3}$ детей вызывает нарушение слуха, зрения и др. [155]. Физиологические нарушения, психологические расстройства влияют на школьное обучение, профессиональную подготовку, образование, трудоустройство, социальную интеграцию и семью.

По данным Hartmann Н. с соавт., 2015, у обследованных 617 европейских взрослых в возрасте от 21 до 35 лет в 44% нет работы. Причина как раз в факторах, перечисленных выше. Авторы делают вывод: дети, прошедшие трансплантацию, нуждаются в последующем в длительной реабилитации и в долгосрочном обеспечении реальных возможностей и условий для здоровья путем санитарного просвещения, интенсивного общения с лицами, осуществляющими уход и участие в принятии решений по предотвращению осложнений [155].

Интересно отметить, что болезни мочеполовой системы (как изолированная патология), хотя и встречаются в качестве причины инвалидности у детей примерно в 10 раз реже, чем болезни нервной системы и психические расстройства, тем не менее, для общества этот контингент социально значимый [52].

Лечение детей с ХПН, в том числе с трансплантированной почкой должно способствовать независимости пациента (способности позаботиться о себе); удовлетворенности от процессов социальной деятельности и работы; нормальных социальных контактов: друзей, партнеров, своей семьи [20].

Ребенок-подросток с ХПН должен стать полноценным членом общества.

Заключение по главе.

В детской практике основные причины, приводящие к развитию тХПН – врожденные обструктивные уропатии, наследственная патология почек, реже

хронические гломерулонефриты, первичная оксалурия, вторичные гломерулонефриты при геморрагическом васкулите, системной красной волчанке и другая патология.

Трансплантация почек у детей – большое достижение в развитии ЗПТ. Однако известно, что хорошо проведенная хирургическая операция по пересадке почек далеко недостаточна для обеспечения успеха. Не менее важным является правильное длительное (в течение многих лет) медицинское наблюдение. Помимо чисто медицинских аспектов проспективного наблюдения за ребенком с пересаженной почкой, важное значение имеет возвращение его в социум, обеспечение его достойной жизнью, которой живут его сверстники, друзья.

Анализ литературы показал, что во всем мире достаточно четко выработана тактика ведения детей с ХПН – консервативный этап, перевод ребенка на ЗПТ (в современных условиях это ПАПД), проведение трансплантации почки (пересадка органа должна быть доступна всем, кто в этом нуждается).

Однако остается еще много достаточно важных вопросов в этой проблеме для проведения настоящего исследования. Это изучение региональных особенностей ХБП, ХПН, обобщение методов ведения детей с ХБП 3-5 ст. и пациентов с пересаженной почкой.

Важным аспектом остается профилактика перехода ОПП в ХБП, а также замедление прогрессирования хронического заболевания почек и формирования тХПН.

Индивидуальное ведение детей с ХБП с учетом стадии болезни, сопутствующей патологии, возникающих осложнений на терапию также сохраняет свою актуальность.

Глава 2. Характеристика пациентов и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в течение 2009 – 2018 гг. на базе уронефрологического центра Самарской областной клинической больницы им В.Д. Середавина (главный врач Д.Н. Купцов, с 2019 г. – доктор медицинских наук А.С. Беньян). Особенности центра состоят в том, что в него входят отделения детской нефрологии и урологии, а также палаты интенсивной терапии, в которых оказываются все виды заместительной почечной терапии (гемодиализ, перитонеальный диализ, продленная гемодиализация, плазмаферез).

На базе центра и консультативной поликлиники Самарской областной клинической больницы имени В.Д. Середавина (СОКБ) проведено наблюдение детей с пересаженной почкой.

Работа выполнена в несколько этапов ретро- и проспективного наблюдения. Ретроспективно проанализированы причины развития тХПН у 51 ребенка Самарской области с 2009 по 2018 год (10 лет). Возраст детей был от рождения до 18 лет.

Проводя настоящие наблюдения детей с ХПН, мы имели возможность встретиться с несколькими вариантами развития клинических событий.

Первый вариант – дети были взяты под наблюдение в состоянии ХБП 3 стадии, пролечены только консервативными методами, у данных пациентов удавалось сдерживать прогрессирование ХБП на фоне нефропротективной стратегии. Вторым вариантом течения заболевания были дети с ХБП с прогрессирующим процессом и потенциальным переводом на плановую заместительную почечную терапию (ЗПТ), главным образом на постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (ПАПД). В последующем из общего числа этих детей была выделена группа пациентов с трансплантированной почкой (описание в V главе).

2.1 Дизайн исследования. Общая характеристика групп обследованных детей

Диссертационное исследование было выполнено на протяжении 10 лет и включало в себя несколько этапов.

На первом этапе (ретроспективный) нами были изучены ежегодные отчеты отделения нефрологии СОКБ им. В.Д. Середавина. С 2009 по 2018 гг. в отделение поступило 9632 пациента, в том числе 357 детей с ХПН (3,71%), 123 (1,28%) пациента с острым повреждением почек (ОПП). Дети с ХПН поступали ежегодно, нередко несколько раз за год. В среднем в год наблюдались 35 пациентов. Мы изучили истории болезни детей с ХПН, находящихся на ЗПТ (51 ребенок). Для проведения ретроспективного анализа данных историй болезни пациентов с ОПП использовали метод случайной выборки (каждая 2-я история болезни).

Основными задачами первого этапа были: анализ региональной структуры причин развития тХПН у детей; изучение отдаленных исходов ОПП и гемолитико-уремического синдрома (ГУС) у детей. Оценка риска формирования ХБП у пациентов, перенесших ОПП, прогнозирование прогрессирования в ХПН. А также разработка способа диагностики поражения отдела нефрона.

На втором (проспективном этапе) изучены пациенты с ХБП 3–5 стадий (n=72), составившие основную группу исследования (I группа, n=28) – дети с ХБП 3–4 стадий, пролеченные консервативными методами и группу сравнения (II группа, n=44) – пациенты с тХПН, потребовавшие заместительных методов терапии или пересадки почки. II группа была разделена на две подгруппы в зависимости от использованных методов лечения: IIА – дети на диализном этапе наблюдения (n=23), IIБ – пациенты с трансплантацией почки (n=21).

Контрольную группу (III группа, n=30) составили дети с ХБП 1 ст.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.



Рис. 1 Дизайн исследования

Изученные пациенты были в возрасте от рождения до 18 лет, 4 ребенка были старше 18 лет (4 подростка с пересаженной почкой).

Основными задачами второго этапа исследования были: мониторинг клинических проявлений ХПН у детей, основных параметров гомеостаза и проведение психологического тестирования. Оценка эффективности постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) как основного метода заместительной почечной терапии при подготовке к трансплантации почки. Анализ факторов риска неблагоприятного прогноза (клинико-анамнестических, возрастных, метаболических) у детей с ХБП 3–5 стадий. Создание многофакторных моделей реального течения ХБП с прогрессированием с оценкой оптимальных подходов к коррекции лечения.

Обобщив все полученные данные, мы разработали подход к индивидуальной профилактике прогрессирования ХБП в группах высокого риска по развитию тХПН.

Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) – основной показатель для определения стадии ХБП по K/DOQI, 2003.

Критерии включения больных в клиническое исследование (проспективный этап) для I группы наблюдения были следующими: информированное согласие родителей на участие в исследовании; наличие клинически и лабораторно подтвержденной ХБП 3–4 стадии (снижение СКФ > 60 мл/мин/1,72 м²); использование консервативной терапии.

Помимо основного критерия – уровня СКФ, мы учитывали и иные клинико-лабораторные признаки ХПН в виде анемии, артериальной гипертензии, гипопроотеинемии и другие признаки, независимо от основного заболевания, приведшего к развитию ХБП.

Критериями включения пациентов во II группу исследования были: снижение СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м²; информированное согласие родителей на участие в исследовании; применение заместительных методов терапии (ПА) или пересадка почки (ПБ). Критерием включения в III группу

(контрольную) были наличие клинически и лабораторно подтвержденной ХБП 1 стадии (СКФ ≥ 90 мл/мин/1,72 м²).

Критерием исключения из исследования (I, II группы) были пациенты с начальными стадиями заболевания – ХБП 1–2 стадий (СКФ > 60 мл/мин/1,72 м²); для всех групп пациентов – отказ родителей ребенка от проведения научного исследования.

Все данные проанализированы как при ретроспективном, так и при проспективном наблюдении лично автором.

Распределение детей по возрасту представлено в таблице 3.

Таблица 3

Распределение детей с ХБП по возрасту

Возраст (годы)	Группы обследованных детей				χ^2 , p*
	Основная группа I (n=28)	Группа сравнения II А (n=23)	Группа сравнения II Б (n=21)	Контрольная группа III (n=30)	
0-3	4 (14,2%)	3 (13,0%)	3 (14,3%)	4 (13,3%)	$\chi^2=0,56$ p=2,32
4-7	7 (25,0%)	6 (26,1%)	4 (19,0%)	7 (23,3%)	$\chi^2=4,18$ p=0,08
8-14	12 (42,9%)	10 (43,5%)	7 (33,3%)	14 (46,7%)	$\chi^2=5,25$ p=0,06
15-18	5 (17,9%)	4 (17,4%)	3 (14,3%)	5 (16,7%)	$\chi^2=2,54$ p=0,31
> 18	-	-	4 (19,0%)	-	
χ^2 , df 3, * достоверность при p<0,05					

Среди групп обследованных детей по возрасту достоверной разницы мы не получили, во всех изученных группах преобладали пациенты 8-14 лет – 43 ребенка (42,2%, $\chi^2=5,25$, p>0,05). Исключение составила возрастная категория > 18 лет – 4 подростка, которым пересадка почки была произведена в Самарском центре трансплантации в возрасте более 18 лет. 17 детям трансплантация была проведена в г. Москве.

Таким образом, значимых статистических различий между группами не было выявлено.

Среди изученных пациентов несколько преобладали мальчики (таблица 4).

Таблица 4

Распределение детей с ХБП по полу

Пол	Группы обследованных детей				χ^2 , p*
	Основная группа I (n=28)	Группа сравнения II А (n=23)	Группа сравнения II Б (n=21)	Контрольная группа III (n=30)	
мужской	16 (57,2%)	13 (56,5%)	11 (52,4%)	15 (50,0%)	$\chi^2=3,17$ p=0,41
женский	12 (42,8%)	10 (43,5%)	10 (47,6%)	15 (50,0%)	
χ^2 , df 3, * достоверность при p<0,05					

По данным ряда авторов мужской пол является одним из факторов риска формирования ХБП у детей [227, 173, 154]. В нашем исследовании преобладание мальчиков было незначительным – 53,9%, p>0,05. Статистически достоверных различий между группами детей по полу выявлено не было.

Таким образом, по полу и возрасту исследуемые группы были сопоставимы.

2.2 Методы исследования

Обследование и лечение детей проведено по стандарту оказания медицинской помощи больным ХПН, утвержденному в приказе Министерства здравоохранения и социального развития №447 от 8 июля 2005 года [71]. Мы проанализировали клинико-anamnestические данные пациентов; изучили клинический статус с оценкой антропометрических показателей и данных физикального обследования (наличие или отсутствие клинических симптомов дефицита питания).

Лабораторные методы исследования были проведены в лабораториях СОКБ им. В.Д. Середавина: клинико-диагностическая лаборатория (зав. лабораторией, к.м.н. Н.В. Водопьянова), иммунологическая лаборатория (зав. лабораторией, к.м.н. Н.Н. Краснова), в настоящее время – Центр лабораторной диагностики (заведующая Е.Е. Потякина).

Проведен комплекс общеклинических и биохимических исследований сыворотки крови (исследование общего белка, альбумина и фракций глобулинов сыворотки крови, мочевины и креатинина, электролитов – калия, натрия, кальция, магния, фосфора, уровня трансаминаз и др.) и мочи (биохимический анализатор «Olympus AU 640», Япония). Помимо обязательных параметров биохимического анализа крови у ряда пациентов определяли паратгормон в сыворотке крови. В перитонеальной жидкости изучали содержание белка, цитоз.

Специальные методы.

1. Методом иммуофлуоресценции клеток определяли лимфоциты и их субпопуляции с помощью моноклональных антител к фенотипическим маркерам, меченных флюоресциин-5-изотиоцианатом и фикоэритрином (использовали проточный цитометр «Epics-Profile» («Coulter») и диагностические наборы «Simul Set IMK Lymphocyte»). Определяли следующие популяции Т-лимфоцитов: CD3, CD4, CD8, CD19, а также иммунорегуляторный индекс: CD4 / CD8.

2. Исследование α_1 -микроглобулина – низкомолекулярного белка суточной мочи (метод кинетической нефелометрии на аппарате «IMMAGE®» (Beckman Coulter, США)) [172].

3. Определение СКФ по методу Шварца [20, 21]:

- у детей 1 - 2 года:

$$\text{СКФ} = 40 \times \text{длина тела (см)} / \text{креатинин плазмы (мкмоль/л)};$$

- у детей с 2 до 12 лет и у девочек старше 12 лет:

$СКФ = 49 \times \text{длина тела (см)} / \text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}$;

- у мальчиков старше 12 лет:

$СКФ = 62 \times \text{длина тела (см)} / \text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}$.

4. Анкетирование детей с использованием психологических тестов – 40 детей (26 пациентов с ХБП и 14 детей с пересаженной почкой).

Поскольку пациенты с ХБП находятся в социуме, нам хотелось уточнить психологические особенности общения у таких больных. В связи с этим для оценки степени тревожности у пациентов с ХПН была использована система самооценки Ч.Д. Спилберга и Ю.Л. Ханина, оценивающая реактивную и личностную тревожность [55].

Шкала самооценки Ч.Д. Спилберга и Ю.Л. Ханина позволяет оценить реактивную и личностную тревожность. Личностная тревожность – это свойство личности, устойчивая характеристика самого ребенка, имеющего склонность воспринимать большинство ситуаций как угрожающие. Реактивная тревожность – это тревожность, спровоцированная какой-либо ситуацией (ситуативная тревожность), возникает как эмоциональная реакция на стрессовую ситуацию [76].

Результаты теста оценивали в баллах следующим образом: до 30 – низкая тревожность; 31-45 – умеренная тревожность; 46 и более — высокая тревожность.

Использовали тест коммуникативных умений Л. Михельсона (адаптация теста Ю.З. Гильбуха) [56]. Специальный опросник содержит 27 коммуникативных ситуаций и ребенку предлагается 5 возможных вариантов ответов. В данном тесте предполагается некий эталонный вариант поведения, который соответствует компетентному, уверенному стилю. Кроме этого есть неправильные ответы (зависимый и агрессивный варианты). В итоге с помощью ключа определяется тип реагирования – уверенный (компетентный), зависимый и агрессивный.

Пример теста. Кто-либо говорит Вам: «Мне кажется, что Вы – замечательный человек». Вы обычно в подобных ситуациях:

- а) Говорите: «Нет, что Вы! Я таким не являюсь».
- б) Говорите с улыбкой: «Спасибо, я действительно человек выдающийся».
- в) Говорите: «Спасибо».
- г) Ничего не говорите и при этом краснеете.
- д) Говорите: «Да, я думаю, что отличаюсь от других в лучшую сторону».

У пациентов с ХБП оценивали тест на определение уровня общительности по В.Ф. Ряховскому [76]. Уровень общительности человека – это характеристика его личности, отражающая степень потребности его в общении, степень легкости схождения с новыми людьми, уровень разговорчивости, умение слушать. Тест дает возможность определить уровень коммуникабельности человека. Он содержит 16 вопросов с вариантами ответов, отражающих степень потребности в общении, степень возможности схождения с новыми людьми, уровень разговорчивости и другие коммуникативные тесты.

Выделяют 7 уровней общительности в зависимости от количества набранных баллов.

1 уровень (30-31 балл). Ребенок некоммуникабельный и сам страдает от этого. Близким людям нелегко общаться с таким ребенком.

2 уровень (25-29 баллов). Пациент замкнут, неразговорчив, предпочитает одиночество, у него мало друзей. Необходимость общения с новыми людьми надолго выводят из равновесия.

3 уровень (19-24 балла). Ребенок общительный и вне знакомой обстановке чувствует себя вполне уверенно. Новые проблемы не пугают. И все же с новыми людьми пациент сходитесь с оглядкой, в спорах и диспутах участвует неохотно.

4 уровень (14-18 баллов). Нормальный уровень коммуникабельности. Ребенок любознателен, охотно слушает интересного собеседника, достаточно терпелив в общении, отстаивает свою точку зрения без вспыльчивости. Идете на встречу с новыми людьми.

5 уровень (9-13 баллов). Чрезмерный уровень общительности. Ребенок любопытен, разговорчив, любит высказываться по разным вопросам, что, бывает, вызывает раздражение окружающих. Охотно знакомится с новыми людьми. Любит быть в центре внимания. Может вспылить, но быстро отходит. Не хватает усидчивости, терпения и отваги при столкновении с серьезными проблемами.

6 уровень (4-8 баллов). Ребенок гиперобщительный. Охотно вступает в дискуссию по любому вопросу, даже если имеет о нем поверхностное представление. Берется за любое дело, хотя не всегда можете успешно довести его до конца.

7 уровень (3 балла и меньше). Коммуникабельность носит болезненный характер. Пациент говорлив, многословен, вмешивается в дела, которые не имеют к нему никакого отношения. Часто бывает причиной разного рода конфликтов в окружении. Вспыльчив, обидчив, нередко необъективен.

5. Анкетирование семей пациентов с пересаженной почкой (20 семей).

Инструментальные методы включали УЗИ-диагностику (аппарат «SonoScape»); рентгенологическую диагностику, денситометрию минеральной плотности костной ткани с помощью высокочувствительного метода двухэнергетической абсорбциометрии на денситометре «LEXXOS DR» (Франция).

Для оценки состояния сердечно-сосудистой системы использовали ЭКГ, ЭхоКГ.

Статистические методы.

Для обработки полученных количественных и качественных показателей в работе использованы методы статистики и многофакторного анализа моделей.

При этом применяли параметрические и непараметрические статистические методы. Для сравнения результатов исследований, распределение которых отличалось от нормального, были применены непараметрические критерии статистики: медиана (Me) и межквартильный размах (25-75%).

При оценке непараметрических показателей, мы использовали U-критерий Манна – Уитни при сравнении двух независимых групп по одному признаку, а также непараметрический дисперсионный анализ ANOVA (Kruskal-Wallis) или критерию χ^2 при сравнении трех и более независимых групп по одному признаку.

Критическим уровнем значимости (p) считали значение 0,05.

С целью математического моделирования исследуемых процессов применяли системный многофакторный анализ [94], вычисляли относительные разницы полученных средних показателей в различные сроки наблюдения между нормированными величинами, таким образом определяли реальное течение ХБП с прогрессированием (\bar{X}_i).

Степень значимости влияния единичных показателей на исследуемый процесс определяли с помощью весового коэффициента (коэффициента влияния) – P_i . Полученные величины объединяли в интегральные показатели (взвешенные средние) - X_{Bi} . В итоге по результатам вычисления строили графическую зависимость.

Информативность предложенного способа диагностики поражения отдела нефрона оценивали тремя критериями – чувствительностью, специфичностью и диагностической точностью [34].

При этом возможные исходы могли быть следующими:

A – истинно положительный результат – наличие заболевания совпадает с положительным результатом;

B – ложно положительный результат – интерпретация «положительный» отмечается лиц с неподтвержденным диагнозом;

C – ложно отрицательный результат – интерпретация «отрицательный» у лиц с подтвержденным диагнозом;

D – истинно отрицательный результат – интерпретация «отрицательный» у лиц с неподтвержденным диагнозом.

Далее рассчитывали показатели:

Чувствительность (sensitivity, S_e) – это вероятность позитивного ответа у лиц с подтвержденным диагнозом заболевания:

$$S_e = \frac{\text{истинно положительные результаты}}{\text{лица с подтвержденным диагнозом}} \times 100\%$$

Чувствительность метода показывает долю больных, у которых исследование даст позитивный результат. Чем выше чувствительность метода, тем он более эффективен.

Специфичность (specificity, S_p) – это вероятность отрицательных результатов у лиц с неподтвержденным диагнозом:

$$S_p = \frac{\text{истинно отрицательные результаты}}{\text{лица с неподтвержденным диагнозом}} \times 100\%$$

Специфичность метода определяет долю лиц с неподтвержденным диагнозом заболевания. Чем выше специфичность метода, тем он более эффективен.

Диагностическая точность метода (A_c) – отношение всех истинных результатов (положительных и отрицательных) ко всем изученным пациентам:

$$A_c = \frac{\text{истинные результаты}}{\text{все обследованные лица}} \times 100\%$$

Основные показатели, характеризующие эффективность метода терапии, рассчитывали с помощью таблицы сопряженности, учитывающей возможные исходы лечения:

Группа	Изучаемый эффект (исход)		Всего
	Есть	Нет	
Изучаемая (I)	A	B	A + B
Контрольная (II)	C	D	C + D

Рассчитывали отношение шансов (OR), которое показывает во сколько раз вероятность неблагоприятного исхода в изучаемой группе выше (или ниже), чем в контрольной.

$$OR = (A+B) / (C+D)$$

Значения OR от 0 до 1 соответствует снижению риска, более 1 – его увеличению.

Отношение шансов, равное 1, означает отсутствие эффекта.

Глава 3. Ретроспективный анализ причин терминальной почечной недостаточности у детей Самарского региона. Группы высокого риска прогрессирования заболевания

3.1 Анализ региональной структуры причин развития тХПН

В основу данного анализа положено наблюдение за 51 больным ребенком с тХПН от рождения до 18 лет. Исследование проведено за 10-летний период – с 2009 по 2018 гг. Использован клинический архив, данные ежегодных отчетов отделения нефрологии.

В состав исследуемой группы вошли дети с тХПН на этапе заместительной почечной терапии. Были включены в анализ причин тХПН случаи с летальным исходом (всего 11 случаев) (таблица 5).

Таблица 5

Основные этиологические причины формирования тХПН и летальных исходов у детей Самарского региона (2009–2018)

Патология	Общее число больных	Число умерших детей*
	Абс. (%)	Абс. (%)
Врожденные пороки развития органов мочевой системы (гипо- и дисплазия почек, гидронефроз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс)	30 (58,8%)	3 (27,3%)*
Поликистоз почек	6 (11,8)	3 (27,3)
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит	5 (9,8)	-
Хронический гломерулонефрит	5 (9,8)	2 (18,2)
Хронический неспецифический нефрит, врожденный нефротический синдром, нефропатия Фанкони	4 (7,8)	2 (18,2)
Амилоидоз почек	1 (2,0)	1 (9,0)
Всего	51 (100%)	11 (100%)
* p<0,05		

Из таблицы 5 следует, что в качестве ведущих причин, приводящих к развитию тХПН, выступает САКУТ-синдром – сочетанная врожденная

аномалия почек и мочевыводящих путей. Гипо- и дисплазия почек, гидронефроз и мегауретер, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, рефлюкс-нефропатия составили большинство (58,8%) среди всех других причин. Поликистоз почек, врожденный нефротический синдром, хронический наследственный нефрит и нефронофтиз Фанкони – это следующие по частоте причины. Они составили 19,6%. Таким образом, в структуре тХПН у детей преобладала врожденная и наследственная патология органов мочевой системы, составляя 78,4%.

Структура врожденной и наследственной патологии с исходом в тХПН представлена в таблице 6.

Таблица 6

Структура врожденной и наследственной патологии с исходом в тХПН у детей Самарского региона (2009–2018)

Патология	Общее число больных
	Абс. (%)
Врожденный гидронефроз	10 (25,0%)
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	8 (20,0)
Гипоплазия почки	6 (15,0)
Дисплазия почек	3 (7,5)
Мегауретер	3 (7,5)
Поликистоз почек	6 (15,0)
Синдром Альпорта (наследственный нефрит с тугоухостью и поражением зрения)	1 (2,5)
Врожденный нефротический синдром	2 (5,0)
Нефропатия Фанкони	1 (2,5)
Всего	40 (100%)

Хронический тубулоинтерстициальный нефрит (ХТИН), который чаще формировался у детей как исход гемолитико-уремического синдрома (ГУС) и хронический гломерулонефрит (ХГН) встречались реже – у 1/5 пациентов (19,6%).

По данным отечественной литературы структура причин ХПН у детей в России постепенно меняется [5]. Если по состоянию на конец 2001 г. лидировал ХГН, составляющий 43,2% случаев, то уже в 2004 году в качестве причин преобладали обструктивные уropатии, гипоплазии (дисплазии) [92]. В сумме они составили 59%. По материалам российского регистра больных ХПН детей в 2006 – 2010 гг. сохранилась та же тенденция среди причин, приведших к формированию ХПН [57]. По данным И.Э. Кутырло, Н.Д. Савенковой на 2017 год самой частой причиной тХПН является САКУТ-синдром – 42,5% детей [38]. Наши данные совпадают с общероссийскими.

В отличие от детей, у взрослых пациентов развитие ХПН выявляется преимущественно при первичных нефропатиях (гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит и др.), а также как осложнение гипертонии, сахарного диабета, вирусных инфекций (чаще всего вирусных гепатитов В и С, ВИЧ), болезней обмена, поликистоза [82].

В прошлые годы по нашим наблюдениям проблема ранней диагностики ХПН в детской практике была серьезной из-за отсутствия перинатального и постнатального скрининга врожденных пороков вообще и органов мочевой системы (ОМС) в частности. Поэтому преобладало позднее, отсроченное выявление и диагностика ХПН, которая постепенно развивалась на фоне врожденных пороков ОМС [46].

Ретроспективно анализируя формирование тХПН у детей, мы отметили в ряде случаев позднюю диагностику заболевания. Так, ребенок с гипоплазией почек в возрасте 7 лет был обследован в гематологической клинике в связи с развитием рефрактерной анемии. Ребенок был направлен в гематологическую клинику. В результате комплексного обследования выявили тХПН. При врожденных обструктивных уropатиях (гидронефроз), пузырно-почечном рефлюксе, рефлюкс-нефропатии, формирование ХПН выявлялось в связи с рецидивами воспалительных заболеваний мочевой системы, появлением болей в животе и при обследовании в уро- и нефрологическом отделениях. Появление одышки как следствие

метаболического ацидоза в связи с развитием ХПН помогло выявить это состояние у больной с нефронофтизом Фанкони в 7 лет. Постепенно развилась ХПН у детей с единственной почкой (после нефропатии у двух пациентов, в одном случае после удаления почки в связи с нефробластомой, в другом – вследствие гидронефроза).

Поликистоз почек как причина ХПН выявляется в последние годы пренатально. Иногда можно ожидать развитие ХПН к моменту рождения у ребенка с поликистозом и экстремальной нефромегалией, как было в одном нашем наблюдении, приведенном в IV главе [48].

Мы обратили внимание на семейную отягощенность по заболеваниям почек в 35% случаев, в том числе у ребенка с наследственным нефритом (синдром Альпорта). У мальчика заболевание проявилось в 2 года на фоне ОРВИ. У матери ребенка был ХГН, у деда по линии матери ХГН, ХПН.

Нами отмечена семейная форма развития ХПН у 2-х сестер-близнецов после одновременно возникшего типичного ГУС с исходом в ХТИН. Семейные случаи ХБП указывают на генетическое предрасположение к прогрессирующим нефропатиям. Предполагается связь ХБП с определенными вариантами генов, кодирующими различные слабые медиаторы прогрессирования [50]. В связи с семейной отягощенностью начинают внедряться в диагностику ХПН и ХБП новые методы – определение генного профиля, экспрессия клеточных генов, а также молекулярных маркеров в биологических жидкостях – крови, моче; в биоптатах почечной ткани.

Однако и до настоящего времени гломерулярная патология играет существенную роль в качестве причины развития ХПН. По нашему наблюдению, гломерулярная патология в структуре этиологических факторов ХПН наблюдается преимущественно у детей после 17–18 лет, когда ребенок уже переводится во взрослую сеть. В нашем исследовании отмечены 5 детей с ХГН в качестве причины развития тХПН.

По нашим наблюдениям исследования анализов мочи для своевременного выявления ХПН при врожденных и наследственных заболеваниях не играют большой роли. Значимы такие данные как: отягощенный семейный анамнез заболевания почек, обменные патологии, отставание в росте и массе тела, появление анемии и др.

При распределении детей с ХПН по возрасту, мы отмечали, что более 1/3 пациентов составляют дети раннего и дошкольного возраста. Таким образом, в большинстве случаев развитие ХПН наблюдается в школьном возрасте.

На рисунке 2 представлена диаграмма возрастного состава детей, наблюдаемых с тХПН.

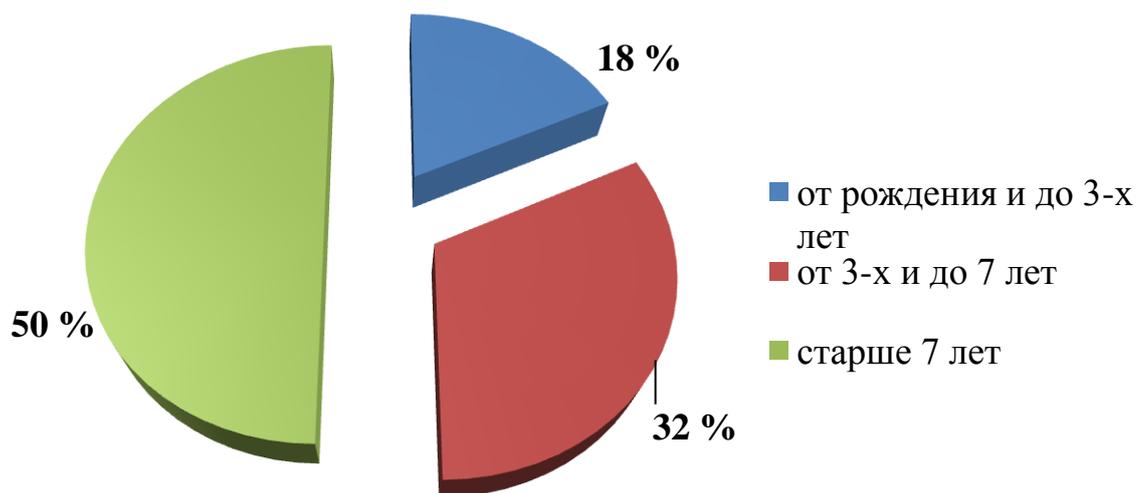


Рис. 2 Возрастной состав детей с тХПН

Ретроспективно изучая детей с тХПН, мы отметили, что равной мере встречались девочки и мальчики. Но среди 11 умерших детей преобладали лица мужского пола (72,7%). Дети страдали аутосомно-доминантным поликистозом почек, врожденным нефротическим синдромом, причем двое мальчиков из одной семьи (заболевание диагностировано в 4-х и 9-ти месячном возрасте). У остальных детей были многочисленные врожденные пороки – сочетание аномалий развития мочевой системы с пороками

развития желудочно-кишечного тракта, сердца, нервной системы. Среди причин смерти был отмечен гломерулонефрит (2 случая), амилоидоз почек (1 случай).

Следует подчеркнуть, что большинство пациентов умерли до 2010 года (8 детей), с 2010 по 2013 гг. от тХПН умер один ребенок в возрасте 5 месяцев с аутомно-рецессивным поликистозом почек, находившийся на заместительной почечной терапии (перитонеальном диализе). 81,8% детей, умерших от тХПН, составили пациенты с САКУТ-синдромом и наследственной патологией почек.

Летальность с 2014 по 2018 гг. резко снизилась – всего 2 случая. Эти данные показывают, как изменилось отношение к детям с тХПН. Как задолго до прихода на диализ внедряется современная медикаментозная терапия ХПН – это профилактика остеодистрофии, анемии, отставания в развитии, контроль за натриевым статусом. Все это способствовало снижению летальности от ХПН.

Омоложение пациентов с тХПН, начиная с периода новорожденности, связано со многими причинами. Главная из них – нежелание родителей прерывать беременность при тяжелой врожденной патологии органов мочевой системы, тем более что в настоящее время перевести ребенка, даже первых дней жизни, на ЗПТ, в частности на ПАПД, технологически возможно. Мы продлеваем жизнь ребенка, но есть много других проблем, связанных с оказанием адекватной медицинской помощи новорожденным и детям первых месяцев жизни с данной патологией.

При анализе наших данных о детях с ХПН в раннем и дошкольном возрасте отмечено, что именно в этом возрастном периоде выступают в качестве причин тяжелые врожденные обструктивные уропатии, наследственная патология.

В течение года все пациенты с ХПН проходят стационарное обследование в областном уронефрологическом центре для уточнения функций почек, соматического статуса, коррекции симптомов, почечной

терапии, направленной на нормализацию артериального давления, лечения и профилактики анемии, фосфорно-кальциевого обмена, рахитоподобных изменений, для решения вопроса при необходимости перевода с консервативного этапа на диализную терапию. Постоянно контролируется диета, особенно когда она становится малобелковой.

Согласно полученным данным при анализе ежегодных отчетов мы отметили, что в уронефрологическом центре СОКБ ежегодно наблюдаются в среднем до 35 детей с ХБП 3–5 стадий, за 10-летний период наблюдения количество таких пациентов не снижается (рис. 3).

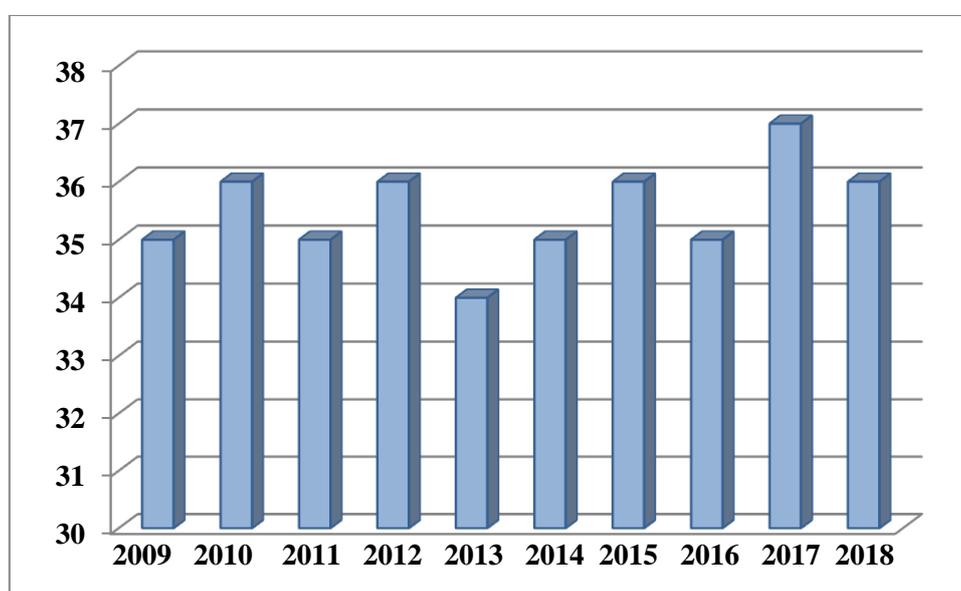


Рис. 3 Динамика количества пациентов с ХБП 3–5 ст., наблюдающихся в областном уронефрологическом центре

В Самарском регионе распространенность тХПН в 2009 г. составляла 5,5 на 100 000 детского населения, данный показатель мало изменяется с течением времени (5,1–5,6 на 100 000) и превышает среднероссийские показатели почти в 10 раз [52].

Мы отмечаем, что в последние годы увеличивается число детей с ХПН в структуре нозологии нефрологических заболеваний по данным годовых отчетов нефрологического отделения СОКБ.

Рост числа детей с ХПН в последние годы мы склонны объяснить лучшей выявляемостью и верификацией диагноза и развитием

перинатальных центров диагностики врожденных пороков развития мочевой системы, развитием современных методов заместительной почечной терапии.

Приводим клинические примеры выявления тХПН у детей из наших наблюдений.

Клинический пример 1.

Девочка С., (в 2018 г. ей 29 лет). В возрасте 14 лет была выполнена трансплантация почки от папы в связи с тХПН. Хроническое заболевание почек было выявлено случайным образом. В возрасте 4-х лет поступила в детское реанимационное отделение СОКБ с жалобами на увеличение частоты дыхания – одышку, развившуюся после перенесенного ОРВИ. Беспокоили головные боли, слабость. При обследовании отмечена бледность кожных покровов с землистым оттенком, повышение артериального давления до 160 и 90 мм рт. ст. Родилась от первой беременности, в срок, с массой тела 3300 грамм, путем кесарева сечения. Росла и развивалась нормально. Привита по возрасту. Комплексное обследование в 4 года выявило тяжелую анемию в общем анализе крови (эритроциты – $1,8 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 62 г/л), ускорение СОЭ до 70 мм/ч. В биохимическом анализе крови имело место повышение содержания мочевины до 20,1 ммоль/л; креатинина до 422,0 мкмоль/л. При исследовании кислотно-основного состава выявлен метаболический ацидоз, плохо корригируемый (РН крови 7,395, РС O_2 -21, PO_2 – 92,5, HCO_3 – 23,7, CO_2 – 13,3, АВЕ – 14,2, ZVI – 47,2).

Клинический диагноз: ХПН, терминальная стадия, нефронофтиз Фанкони. По показаниям переведена на заместительную почечную терапию, сначала на гемодиализ, затем на перитонеальный диализ. В возрасте 14 лет была успешно выполнена трансплантация почки.

Трансплантат функционирует в настоящее время.

Клинический пример 2.

Мальчик К., 17 лет. До 6 лет рос и развивался нормально. Масса тела при рождении 4700 г. В 6 лет стал резко отставать в физическом развитии. В 7 лет обследован, выявлена ХПН, развившаяся на фоне уретрогидронефроза

справа. Проведена нефрэктомия справа, одновременно выявлена гипоплазия левой почки и почечных артерий. С ноября 2002 года в 11 лет взят на программный гемодиализ, затем был подключен перитонеальный диализ. Психологически подавлен, неврологи расценивали данное состояние как аутизм, жизненная активность очень низкая, практически находился в социальной изоляции (только в семье). Плохо вступал в контакт. В 16 лет рост мальчика составлял 161 см, вес 45 кг, артериальное давление 130/80 мм.рт.ст.

Подростку проведена трансплантация почки в 17 лет.

Клинический пример 3.

Мальчик Я., 18 лет. Родился с дисплазией единственной почки, с атрезией ануса. Был наложен anus praeternaturalis.

Рос ослабленным, болезненным ребенком, отставал в физическом и половом развитии. Вскоре после рождения присоединился хронический вторичный пиелонефрит единственной почки с исходом в нефросклероз. К 8-ми годам жизни развились все признаки тХПН: слабость, астения, метаболический ацидоз, нефрогенная анемия (эритроциты $1,89 - 3,29 \times 10^{12}/л$, гемоглобин снизился до 51 г/л). Отмечалась артериальная гипертензия, выраженное повышение креатинина сыворотки крови – до 468-1380 мкмоль/л, мочевины до –18-39 ммоль/л, калия до 6,5 ммоль/л. СКФ составляла не более 3,3 мл/мин /1,73 м². Общий белок крови сохранялся в пределах 79 - 66 г/л, альбумин был снижен до 35 г/л. Переведен на гемодиализ, затем на постоянный амбулаторный диализ. На заместительной терапии находился 12 лет. Постоянно корректировалась анемия, альбумин.

Трансплантация из-за сочетанной врожденной патологии органов пищеварения и мочевой системы была противопоказана.

Умер в 18 лет от токсического гриппа с развитием ДВС-синдрома.

Следует отметить, что в последние годы частота тХПН уменьшилась. Это уже единичные пациенты – 3 ребенка за последние годы.

Проведя анализ этиологической структуры ХПН у детей, мы сосредоточили свое внимание на конкретных заболеваниях почек с исходом в тХПН в нашем регионе. Это высокие группы риска, с которыми необходима индивидуальная лечебно-профилактическая работа. В них вошли дети с врожденной и наследственной патологией почек и других органов и систем.

Далее мы обратили внимание на достаточно высокую, помимо врожденной и наследственной патологии почек, частоту ХТИН вследствие перенесенного ГУС и ОПП в качестве причины развития ХПН. И этот контингент детей мы взяли под свое наблюдение с целью снизить исход данных заболеваний в ХПН.

3.2 Анализ отдаленных исходов у детей, перенесших ГУС, ОПП

Мы проанализировали 61 историю болезни детей, у которых развился ГУС и/или острое повреждение почек (ОПП) на фоне других заболеваний и состояний. Дети были в возрасте от 3 месяцев до 18 лет. Основные причины развития ОПП представлены в таблице 7.

Таблица 7

Основные причины развития ОПП у детей и использование методов заместительной почечной терапии (2009–2018)

Патология	Число больных	Использование ЗПТ
	Абс. (%)	Абс. (%)*
ГУС	41 (67,2%)	33 (84,6%)
Острая кишечная инфекция	6 (9,8)	2 (5,1)
ГЛПС	6 (9,8)	1 (2,6)*
Острые отравления	3 (4,9)	2 (5,1)
Острый гломерулонефрит	2 (3,3)	-
Сепсис, внутриутробное инфицирование	3 (4,9)	1 (2,6)
Всего	61 (100%)	39 (100%)
* p<0,05		

Среди ведущих причин ОПП у детей занимает ГУС (67,2%). Наши данные согласуются с исследованиями, проведенными отечественными и зарубежными учеными [35, 166]. У большинства пациентов отмечен типичный постдиарейный ГУС (Д+ГУС, STEC) – 34 ребенка (82,9%). У двух пациентов – ГУС на фоне пневмококковой инфекции (4,8%), у одного – на фоне тромботической тромбоцитопенической пурпуры (2,4%). У 4 пациентов отмечен атипичный ГУС (без сопутствующего заболевания) [30].

Экстракорпоральные методы ЗПТ использованы у 63,9% пациентов. Дети в остром периоде получали сеансы гемодиализа, гемодиализа в сочетании с плазмаферезом, перитонеальный диализ. Внедрение продленных методик гемофильтрации системы «PEDI-PED» при проведении перитонеального диализа, сочетание заместительной терапии – плазмафереза и гемодиализа улучшило результаты.

Дети с ГУС потребовали ЗПТ в большинстве случаев (80,5%). При аГУС назначали мембранный плазмаферез [30].

Летальность при ОПП по нашим данным составила 8,2% (умерли 5 детей: 3 ребенка с ГУС, 1 – с острым отравлением и 1 – с сепсисом).

Таким образом, выжили 56 пациентов, перенесших ОПП. Мы наблюдали данных детей ретроспективно на протяжении 5–9 лет, изучали ранние и отдаленные исходы перенесенного заболевания.

Оценивая ранние исходы, мы определили, что через 6 месяцев после перенесенного ОПП у 34 детей (55,7%) сформировалась клинико-лабораторная ремиссия. Однако у части пациентов отмечено раннее прогрессирование и формирование ХБП 1–2 стадии, у одного ребенка спустя 3 месяца после перенесенного ГУС, была диагностирована ХПН. У 5 детей сохранялось стойкое повышение артериального давления, у 4 пациентов – неврологические нарушения.

Ранние исходы ОПП представлены на рис. 4.

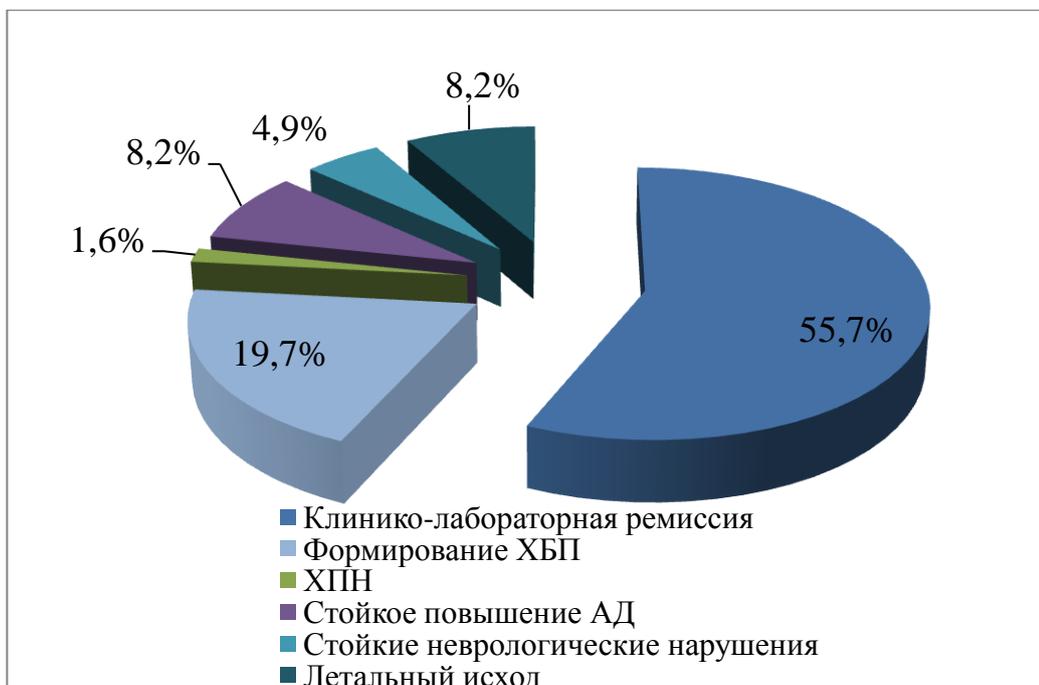


Рис. 4. Ранние исходы ОПП у детей (через 6 месяцев)

Отдаленные исходы после перенесенного ОПП мы оценивали через 5 лет после острого периода заболевания (рис. 5).

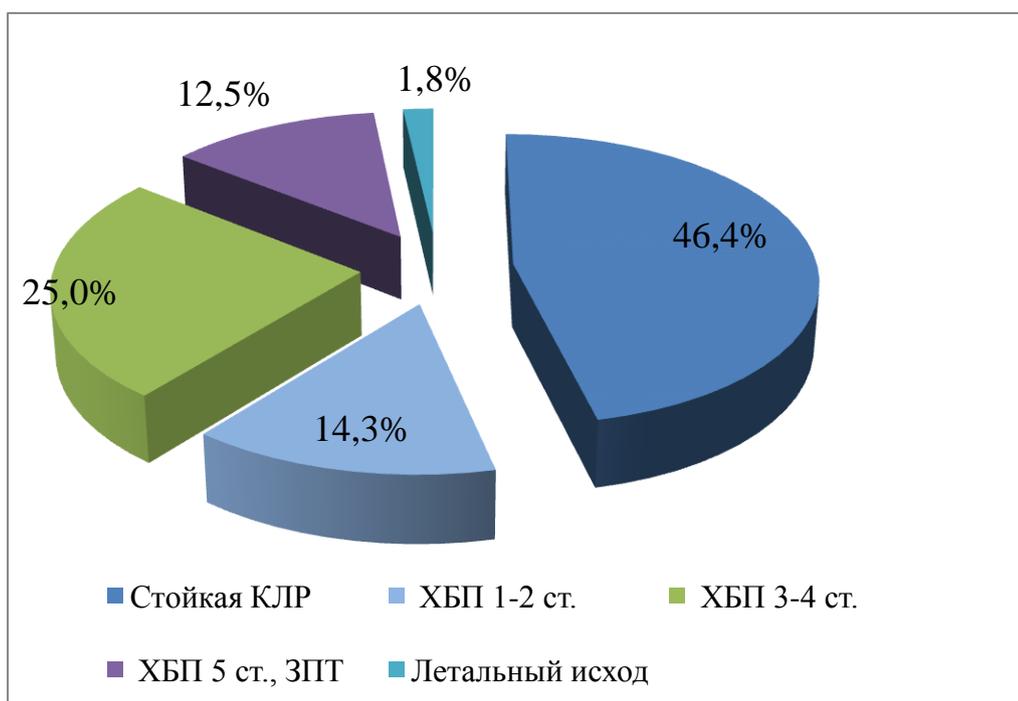


Рис. 5. Отдаленные исходы ОПП у детей (через 5 лет)

Через 5-ти летний период наблюдения ретроспективного наблюдения благоприятный исход отмечен у 26 детей (46,4%), определена полная клинико-лабораторная ремиссия.

ХБП сформировалась у 29 детей (51,8%), при этом тХПН была у 7 пациентов (12,5%). Умер один ребенок от тХПН после перенесенного ГУС на фоне врожденной дисплазии почек. Таким образом, неблагоприятные исходы ОПП отмечены у 30 детей (53,6%).

Структура ХБП у детей через 5 лет после перенесенной ОПП представлена в таблице 8.

Таблица 8

Структура ХБП у детей через 5 лет после перенесенного ОПП

Патология	Число больных	
	Абс. (%)	Основные причины формирования
ХТИН	25 (86,2%)	ГУС (24), ГЛПС (1),
ХГН	4 (13,8%)	ОГН (2), сепсис (1), отравление (1)
Всего	29 (100%)	

Основной причиной формирования ХБП у детей явился перенесенный ГУС (24 ребенка, 82,8%), вследствие ОПП у данных пациентов сформировался ХТИН. ХГН явился причиной ХБП у 4 детей (13,8%), как следствие перенесенного ОГН с развитием почечной недостаточности, тяжелого сепсиса, отравления с преимущественным поражением гломерулярного аппарата.

Далее мы оценили анамнестические, клинико-лабораторные и функциональные прогностические признаки формирования ХБП у детей, перенесших ОПП в анамнезе.

3.3 Прогнозирование формирования ХБП после перенесенного острого повреждения почек у детей

Для оценки основных факторов риска формирования ХБП у детей после перенесенного ОПП мы сравнили пациентов двух групп: детей с полным выздоровлением (n=26) и пациентов с формированием ХБП 1–5 ст. (n=29). Оценивая анамнестические данные детей, мы отметили, что у пациентов с формированием ХБП достоверно чаще отмечены следующие факторы, представленные в таблице 9.

Таблица 9

Анамнестические характеристики пациентов сравниваемых групп

Данные анамнеза		Здоровые дети, перенесшие ОПП в анамнезе (n=26)	Дети с формированием ХБП 1–5 ст. (n=29)
Раннее развитие ОПП (в возрасте до 1 года)*	Есть	10 (38,5%)	21 (72,4%)
	Нет	16 (61,5%)	8 (27,6%)
Хроническая гипоксия плода, ЗВУР**	Есть	5 (19,2%)	10 (34,5%)
	Нет	21 (80,5%)	19 (65,5%)
Недоношенность, маловесность***	Есть	4 (15,4%)	7 (24,1%)
	Нет	22 (84,6%)	22 (75,9%)
Заболевание почек у матери, ближайших родственников****	Есть	5 (19,2%)	11 (37,9%)
	Нет	21 (80,5%)	18 (62,1%)
Патология беременности и родов*****	Есть	3 (11,5%)	10 (34,5%)
	Нет	23 (88,5%)	19 (65,5%)
Внутриутробные инфекции*****	Есть	2 (7,7%)	5 (17,2%)
	Нет	24 (92,3%)	24 (82,8%)

Различия между пациентами по наличию:

* раннего развития ОПП: $\chi^2 = 36,4$ ($p < 0,000$); ** хронической гипоксии плода, ЗВУР: $\chi^2 = 7,8$ ($p < 0,002$); *** недоношенности, маловесности: $\chi^2 = 14,7$ ($p < 0,000$); **** заболевания почек у матери, ближайших родственников: $\chi^2 = 28,1$ ($p < 0,000$); ***** патологии беременности и родов: $\chi^2 = 23,4$ ($p < 0,000$); ***** внутриутробных инфекций: $\chi^2 = 19,8$ ($p < 0,000$).

Что касается клинических особенностей течения ОПП у исследуемых детей, то основными значимыми клиническими признаками острого периода были: продолжительность анурии более 5 суток ($p < 0,000$); отсутствие мочи после 2–3 сеансов гемодиализа ($p < 0,002$); стойкая артериальная гипертензия, плохо поддающаяся коррекции ($p < 0,001$); выраженный геморрагический синдром, развитие ДВС-синдрома ($p < 0,000$); развитие неврологической симптоматики ($p < 0,01$); сочетание основного заболевания с врожденными пороками развития почек ($p < 0,000$).

При оценке клинико-лабораторной симптоматики восстановительного периода ОПП через 6 месяцев мы отметили следующие значимые различия: сохранение пастозности ($p < 0,02$); нарушение концентрационной функции почек ($p < 0,001$); стойкие нарушения функции канальцев (оценка ацидоаммониогенеза) ($p < 0,000$); понижение СКФ ($p < 0,000$); сохранение протеинурии ($p < 0,000$).

Мы также оценили клинико-лабораторные особенности восстановления функционального состояния почек через 1 год после перенесенного ОПП. Статистически значимыми различиями были: нарушения функции канальцев (оценка ацидоаммониогенеза) ($p < 0,000$); снижение СКФ ($p < 0,000$); наличие протеинурии ($p < 0,002$); наличие микроальбуминурии ($p < 0,000$).

В результате проведенного анализа мы составили диагностическую таблицу с определением информативности каждого исследуемого признака. Для прогноза формирования ХБП у детей, перенесших ОПП, был использован метод последовательного анализа А. Вальда.

Нами были выбраны признаки с уровнем информативности более 0,5 (всего было 22 исследуемых признака).

При помощи диагностической таблицы мы вычисляли сумму баллов диагностических коэффициентов по каждому отдельному признаку с учетом их наличия или отсутствия (таблица 10).

**Прогностические значимые признаки формирования ХБП
у детей, перенесших ОПШ**

Наименование признака	Информативность (КИ)	Значение log	Диагностический коэффициент (в баллах)	
			ДК +	ДК -
Анамнестические признаки				
1. Мужской пол	1,56	0,26	+2,0	-1,3
2. Возраст развития ОПШ				
0 – 6 мес.	1,77	0,30	+2,5	-1,4
6 – 12 мес.	0,94	0,27	+2,3	-1,2
3. Хроническая гипоксия плода, ЗВУР	1,22	0,18	+1,4	-2,0
4. Недоношенность, маловесность	2,05	0,34	+2,7	-1,6
5. Заболевания почек у матери	1,11	-0,24	+2,2	-1,5
6. Заболевания почек у ближайших родственников	0,83	-0,17	+1,4	-1,2
7. Патология беременности и родов	0,62	0,28	+1,9	-1,5
Клинические признаки в остром периоде				
8. Продолжительность анурии >5 суток	1,67	0,22	+3,1	-1,8
9. Отсутствие мочи после 2-3 сеансов гемодиализа	2,75	0,35	+3,8	-2,3
10. Наличие артериальной гипертензии	3,42	0,47	+4,5	-1,8
11. Наличие геморрагического синдрома	2,72	0,55	+5,0	-2,4
12. Наличие неврологической симптоматики	2,18	-0,33	+3,5	-1,5
13. Сочетание с ВПР почек и мочеточников	4,25	0,57	+6,5	-2,8
Клинико-лабораторные признаки в восстановительном периоде (через 6 месяцев после ОПШ)				
14. Наличие пастозности, отеков	1,12	0,14	+1,4	-1,1
15. Нарушение функции канальцев почек (ацидоаммиогенез)	0,94	-0,09	+1,6	-1,4

Продолжение таблицы 10				
16. Наличие снижения СКФ	0,80	-0,07	+2,0	-1,6
17. Нарушение концентрационной функции почек	4,17	0,52	+6,1	-2,2
18. Сохранение протеинурии	1,32	-0,09	+1,5	-1,0
Лабораторные признаки в отдаленном восстановительном периоде (через 1 год)				
19. Нарушение функции канальцев почек (ацидоаммиогенез)	2,03	0,35	+3,1	-1,6
20. Наличие снижения СКФ	4,15	0,74	+4,5	-2,2
21. Наличие протеинурии	1,55	-0,16	+2,6	-1,4
22. Наличие α_1 -МГУрии	2,12	0,36	+4,1	-2,0

Сумма полученных баллов сравнивается с уровнями дифференцирующих порогов по формуле А. Вальда:

$$\log (1-b)/a = \log (1-0,05)/0,05 = \log 19,0 = +12,8 \approx +13.$$

За величину ошибки приняты величины $a=0,05$, $b=0,05$. При полученном индексе $+13$ баллов и $>$ отмечена высокая вероятность формирования ХБП, при индексе $< +13$ баллов отмечена невысокая вероятность формирования прогрессирующего заболевания.

В исследуемых группах пациентов мы определили индекс формирования прогрессирующего (таблица 11).

Таблица 11

Распределение изученных пациентов в зависимости от значения индекса

Течение заболевания	Индекс	
	$< +13$ баллов	$\geq +13$ баллов*
Здоровые дети, перенесшие ОПП в анамнезе (n=26)	22 (84,6%)	4 (15,4%)
Дети с формированием ХБП 1–5 ст. (n=29)	3 (10,3%)	26 (89,7%)

* – различия между группами: $\chi^2 = 77,54$ для таблицы 2x2, df 1, $p < 0,000$.

Индекс $\geq +13$ баллов определен достоверно чаще у детей с формированием ХБП ($\chi^2 = 77,54$; $p < 0,000$).

Мы оценили информативность метода с помощью критериев – чувствительности, специфичности и диагностической точности.

A – истинно-положительные результаты (индекс $\geq +13$ баллов у больных с ХБП) – 26 детей;

B – ложноположительные результаты (индекс $\geq +13$ баллов у здоровых детей) – 4 ребенка;

C – ложноотрицательные результаты (индекс $< +13$ у больных с ХБП) – 3 пациента;

D – истинно-отрицательные результаты (индекс $< +13$ у здоровых обследуемых) – 22 ребенка.

Результаты представлены в таблице сопряженности (таблица 12).

Таблица 12

Четырехпольная таблица сопряженности

Обследуемые группы детей	Показатели		Всего
	Здоровые обследуемые	Формирование ХБП	
	Положительный результат	Отрицательный результат	
Дети с формированием ХБП 1–5 ст.	Истинно-положительные результаты A (26)	Ложно-отрицательные результаты C (3)	A+C 26+3=29
Здоровые дети, перенесшие ОПП в анамнезе	Ложно-положительные результаты B (4)	Истинно отрицательные результаты D (22)	B+ D 4+22=26
Всего	A+B 26+4=30	C+ D 3+22=25	

$$\text{Чувствительность } (S_e) = A / A+C \times 100\% = 89,6\%$$

$$\text{Специфичность } (S_p) = D / B+ D \times 100\% = 84,6\%$$

$$\text{Диагностическая точность метода } (A_c) = A+ D / A+B+C+D \times 100\% = 87,3\%.$$

Таким образом, используемый метод доказал свою высокую чувствительность, специфичность и диагностическую точность. Метод можно использовать у детей, перенесших ОПП, для прогнозирования формирования ХБП.

3.4 Способ диагностики поражения отдела нефрона

Данный способ подтвержден патентом на изобретение «Способ диагностики поражения отдела нефрона при заболеваниях почек у детей» RU 2519648 С2 от 20.06.2014 г. (по заявке № 2012143298 от 09.10.2012 г.).

Основной задачей проведения диагностики явилась объективная оценка поражения отдела нефрона при заболеваниях почек у детей.

Суть изобретения заключалась в следующем: по результатам множественного регрессионного анализа показателей, отражающих функциональное состояние почек, путем математических вычислений рассчитывали индекс поражения почек по формуле:

$$X = 0,732 a + 0,540 b - 0,368 c + 0,381 d,$$

где X – индекс поражения почек;

a – максимальная относительная плотность мочи, усл. ед.;

b - титруемая кислотность мочи, мг/сут.;

c - α_1 -микроглобулин мочи, мг/л;

d – альбумин мочи, мг/л;

0,732; 0,540; 0,368; 0,381 - нормированные коэффициенты.

При значении индекса поражения почек $X < 800$ наблюдение может быть отнесено к группе с преимущественным поражением канальцев, при значении функции $X \geq 800$ – к группе с преимущественным поражением клубочков.

Данное изобретение предложено для пациентов с заболеванием почек любой этиологии, в том числе может применяться и для оценки функции почек в восстановительном периоде ОПП.

Мы применили данный метод к изученным детям (таблица 13).

Таблица 13

Распределение пациентов в восстановительном периоде ОПН в зависимости от значения индекса поражения почек

Преимущественный уровень поражения	Значение индекса поражения почек	
	< 800	≥ 800*
Тубулярные поражения (n=25)	23 (92,0%)	2 (8,0%)
Гломерулярные поражения (n=4)	3 (75,0%)	1 (25,0%)

* – различия между группами: $\chi^2=94,78$ для таблицы 2x2, df 1, p<0,000.

Мы оценили полученный способ с позиции доказательной медицины.

Чувствительность (S_e) = 95,8 %.

Специфичность (S_p) = 75,0%.

Диагностическая точность метода (A_c) = 85,7%.

Предлагаемый способ позволяет с достаточной точностью определить преимущественный уровень поражения отдела нефрона.

Заключение по главе.

Таким образом, анализ региональных причин развития тХПН привел к пониманию необходимости параллельного развития новых технологий в лечении больных с врожденной и приобретенной патологией почек, внедрения нефропротективных методов для сохранения функций почек, создание группы высокого риска среди детей с заболеваниями почек по развитию ХПН в ближайшее время; совершенствования амбулаторной нефрологической помощи. Мы обратили внимание, что раннее развитие ХПН наблюдалось у новорожденных и детей первых месяцев жизни с тяжелой врожденной и наследственной патологией. К 4–7 годам выявляется ХПН у детей с нефропатией, с хроническими наследственными нефритами, с

гипоплазией почек, после перенесенного ГУС. Особенно опасны гипо- и дисплазии почек. Они длительно протекают бессимптомно.

В последние годы преобладает раннее выявление САКУТ-синдрома у детей за счет пре- и постнатального скрининга, что улучшило прогноз данной патологии.

ХБП у детей, как правило, развивается медленно и на ранних стадиях может клинически не проявляться. Концепция ХБП расширяет понятие «хроническая почечная недостаточность», переводя ее в статус терминальной стадии ХБП (5 стадия). Это позволяет заблаговременно оценить начальные стадии заболевания почек, провести превентивные мероприятия для замедления прогрессирования ХПН и снижения частоты развития терминальной стадии.

Оценка дебюта заболевания с тяжелым течением, возникновением ОПП позволяет выявить факторы риска дальнейшего неблагоприятного прогноза и быстрого прогрессирования ХБП.

Определено, что ведущей причиной развития ОПП у детей раннего возраста является ГУС, в исходе которого формируется ХТИН. Раннее прогрессирование ХБП определено у 39,3% детей, перенесших ГУС.

Выделены предикторы неблагоприятного течения в остром периоде, раннем и позднем восстановительном периодах ОПП, позволившие смоделировать индекс прогрессирования болезни. Разработан способ диагностики поражения отдела нефрона при заболеваниях почек у детей. Вышеуказанные методы подтвердили достаточную чувствительность и специфичность и могут широко использоваться в практической нефрологии.

Выявление предикторов неблагоприятного течения заболевания, внимание к группам высокого риска формирования и прогрессирования ХБП с исходом в тХПН остается актуальной проблемой.

Развитие заместительной почечной терапии резко снизило летальность детей от ОПП и ХПН. Необходимо дальнейшее совершенствование тактики ведения детей с ХБП.

Глава 4. Комплексная оценка течения ХПН (ХБП 3-5 ст.) на разных этапах проспективного наблюдения (консервативный, диализный)

В этой главе мы проанализировали клинические и метаболические данные у детей с ХПН на разных этапах наблюдения.

С 1996 года на базе СОКБ им. В.Д. Середавина создан областной детский уронефрологический центр, включающий в себя отделения нефрологии, урологии, а также областной диализный центр, открытый в 2010 году. Имеется также стационар дневного пребывания нефрологических больных, стационар на дому для больных находящихся на амбулаторном постоянном перитонеальном диализе. С 1989 года внедрен гемодиализ для лечения больных с ХПН; с 2005 – перитонеальный диализ с 2009 – продленные методики заместительной почечной терапии (непрерывный вено-венозный гемодиализ, непрерывная вено-венозная гемофильтрация, мембранный плазаферез и др.).

Проспективно в динамике мы изучили следующие группы пациентов:

I группа (основная) – дети на консервативном этапе лечения с 3–4 стадиями ХБП (28 детей).

II группа детей (группа сравнения) – с тХПН на диализной терапии (23 пациента) – II А подгруппа; дети с пересаженной почкой (21 больной) – II Б подгруппа. Данная подгруппа (II Б) подробно описана в 5 главе настоящего исследования. По классификации K/DOQI, это были дети с 5 стадией ХБП.

Особенности формирования групп наблюдения – их динамизм и возможность перехода одного и того же пациента из одной группы в другую. Обычно переход возникает при необходимости перевести ребенка на заместительную почечную терапию (ЗПТ).

III группу (контрольную) составили дети с ХБП 1 ст., без выраженного нарушения функции почек – 30 пациентов.

В данной главе мы сравниваем три группы пациентов: I, II А и III.

Основной причиной развития ХПН были врожденные и наследственные заболевания мочевой системы – 72,5% (таблица 14).

Таблица 14

Этиологическая структура ХПН у детей (2009-2018)

Этиология ХБП	Группы обследованных детей		U _{эмп}
	ХБП 3–4 ст. I (n=28)	ХБП 5 ст., ЗПТ II A (n=23)	
Врожденные и наследственные заболевания	17 (60,7%)	20 (87,0%)	189,0
Обструктивные уропатии	6 (21,4%)	5 (21,7%)	135,0
Гидронефроз	1 (3,6%)	2 (8,7%)	23,5
ПМР (рефлюкс-нефропатия)	2 (7,1%)	4 (17,4%)	48,7
Гипо- и дисплазия почек	3 (10,7%)	3 (13,0%)	1,5
Поликистоз почек	4 (14,3%)	5 (21,7%)	19,7
Синдром Альпорта	1 (3,6%)	-	28,7
Нефронофтиз Фанкони	-	1 (4,3%)	0,6
Приобретенные заболевания почек	11 (39,3%)	3 (13,0%)	504,0*
ХТИН (исход ГУС)	9 (32,1%)	3 (13,0%)	322*
ХГН МПФ	2 (7,1%)	-	145,5
U – критерий Манна-Уитни, U _{кр} = 198 при p=0,01, * отмечены значимые критерии			

Это САКУТ-синдром (гипо- и дисплазия почек, обструктивные уропатии, гидронефроз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, рефлюкс-нефропатия); поликистоз почек, сложный генетический синдром (всего 37 детей). ХТИН нефрит у 12 наблюдаемых после перенесенного ГУС, острого

повреждения почек (23,5%). В двух случаях – хронический мезангиопролиферативный гломерулонефрит (4,0%).

Распределение по полу и возрасту пациентов представлено в главе 2. Самый молодой ребенок, который лечился с использованием перитонеального диализа, был взят на эту процедуру в возрасте двух недель. Более чем у половины пациентов с САКУТ-синдромом и ХБП была ранняя диагностика патологии вследствие пренатального и раннего неонатального скрининга. Детей наблюдали урологи, нередко выполняли операции. ХПН диагностировали у них в раннем и дошкольном возрасте. У 7 детей признаки ХПН выявлены сразу после рождения в первые недели и месяцы жизни. Развитие ХБП после перенесенного ГУС, диагностировали уже в первые годы наблюдения после перенесенного синдрома, достаточно рано. Сам синдром развивался в возрасте от 5 месяцев и до 3-х лет.

К моменту начала проспективного наблюдения в 2009 году и его окончания в 2018 году на перитонеальнотериом диализе находилось суммарно 32 ребенка. В конце наблюдения их стало меньше – 9, поскольку остальным была сделана в разное время трансплантация почек. Среди пациентов II А группы 6 были взяты на ЗПТ в течении 2005 – 2007 гг., 17 детей – с 2008 и по 2018 годы. Они включались в группу постепенно, по мере появления показаний для перевода на ЗПТ.

В отделении нефрологии СОКБ до 2005 года у единичных пациентов с ХБП 5 ст. лечение начиналось с гемодиализа. Но после 2005 года использовался преимущественно перитонеальный диализ. На перитонеальном диализе дети находились от 2-х и до 7 лет.

4.1 Клинико-лабораторные проявления ХПН у детей

Основные клинико-anamнестические признаки у детей исследуемых групп суммированы в таблице 15.

Клинико-anamнестические проявления ХБП 3-5 ст. у детей
(в сравнении с ХБП 1 ст.)

Анамнестические и клинические данные	Группы обследованных детей			H, p
	Основная группа I (n=28)	Группа сравнения II A (n=23)	Контрольная группа III (n=30)	
Анамнестические данные				
Возраст развития ХПН, годы	6,6 [5,7; 7,9]	4,7 [3,1; 5,2]	-	H=8,1 p=0,02*
Хроническая гипоксия плода, ЗВУР	9 (32,1%)	11 (47,8%)	6 (20,0%)	H=10,3 p=0,00*
Недоношенность, маловесность	5 (17,8%)	5 (21,7%)	2 (6,7%)	H=4,8 p=0,06
Заболевание почек у матери, ближайших родственников	8 (28,6%)	10 (43,5%)	2 (6,7%)	H=9,5 p=0,01*
Клинические данные				
Задержка роста	3 (10,7%)	10 (43,5%)	-	H=7,3 p=0,03*
Снижение массы тела	4 (14,3%)	9 (39,1%)	1 (3,3%)	H=11,5 p=0,00*
Артериальная гипертензия	17 (60,7%)	20 (87,0%)	2 (6,7%)	H=24,3 p=0,00*
Анемия	28 (100,0%)	23 (100,0%)	1 (3,3%)	H=62,8 p=0,00*
ANOVA Kruskal-Wallis, df 2, * достоверность при p<0,05				

Мы проанализировали общие признаки и некоторые особенности манифестации, связанные с основной патологией почек, которая привела к развитию ХПН.

У детей с тХПН на ЗПТ средний возраст развития почечной недостаточности после дебюта заболевания составил 4,7 [3,1; 5,2] лет (p=0,02), в 1,4 раза быстрее, чем у пациентов с ХБП 3–4 ст. При этом чем младше возраст дебюта почечной патологии, тем выше скорость прогрессирования ХБП. Так, у детей с ХБП, сформировавшейся в первые 6

месяцев жизни, средний возраст прогрессирования до тХПН составил 1,2 [0,4; 1,9] года. По данным А.А. Вялковой с соавт., 2015, СКФ принимает прогрессирующее течение через 4–5 лет после дебюта болезни с темпами снижения СКФ до 5,9 – 6,2 мл/мин/год [13].

Из анамнестических данных наиболее значимым фактором для прогрессирования ХБП была хроническая гипоксия плода. Постгипоксическое повреждение почек описывают многие авторы [42, 227, 158]. Мы отметили заболевание почек у матери ребенка и ближайших родственников в 43,5% при формировании тХПН ($p=0,01$).

Как следует из таблицы 15, задержка роста, массы тела отмечена в 43,5% и 39,1% случаев у больных с тХПН на фоне врожденной и длительно протекающей приобретенной патологии почек, развивающейся в раннем детстве ($p<0,001$ и $p=0,03$ соответственно).

Нарушение роста является распространенным и, возможно, наиболее заметным осложнением ХПН у детей. Степень нарушения роста и в меньшей степени массы тела увеличивается с уменьшением СКФ (рис. 6).

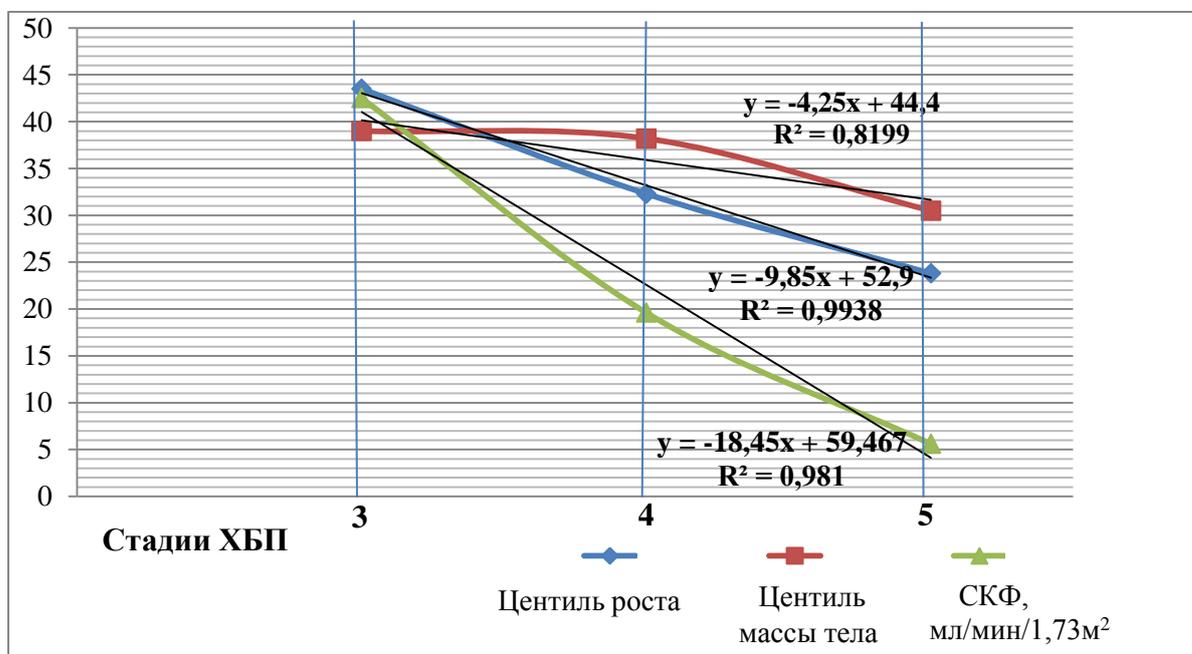


Рис. 6 Динамика роста и массы тела в зависимости от снижения СКФ при ХБП 3–5 ст. (уравнения линейной регрессии)

Нами получена высокая степень корреляции (по шкале Чеддока) между уровнем СКФ и снижением роста у детей с ХБП 3–5 ст. ($r = 0,87, p < 0,05$). Выраженная корреляционная связь обнаружена между уровнем СКФ и массой тела ($r = 0,71, p < 0,05$).

Проведенное в 2016 году совместное исследование в Северной Америке, в которое было включено 5000 детей с тХПН, показало, что более 35% пациентов имели рост ниже третьего перцентиля [112]. Наиболее активно ребенок растет в первые 2 года жизни, поэтому дети с ХБП в данном возрасте подвержены большому риску серьезной задержки роста. У пациентов более старшего возраста снижение темпов роста происходит главным образом из-за нарушений метаболизма гормона роста [113].

Артериальное давление было повышенным у 87,0% пациентов с тХПН, у больных с ХБП 3–4 ст. в 1,4 раза реже ($p < 0,001$) по данным суточного мониторирования АД. Средние уровни артериального давления у детей сравниваемых групп представлены на рис. 7.

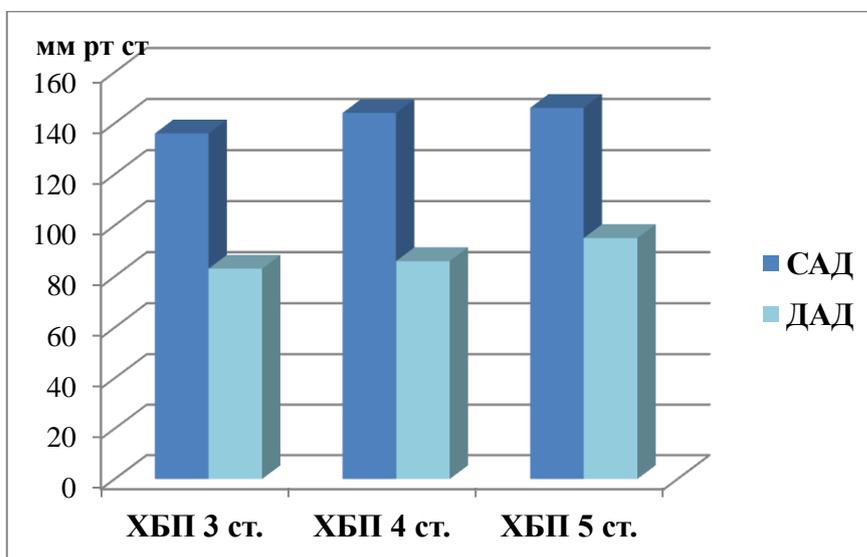


Рис. 7 Изменение уровней САД и ДАД в зависимости от стадий ХБП

В отличие от многих других осложнений ХБП, гипертензия может присутствовать на ранних стадиях заболевания и ее распространенность возрастает по мере постепенного снижения СКФ (рис. 8).

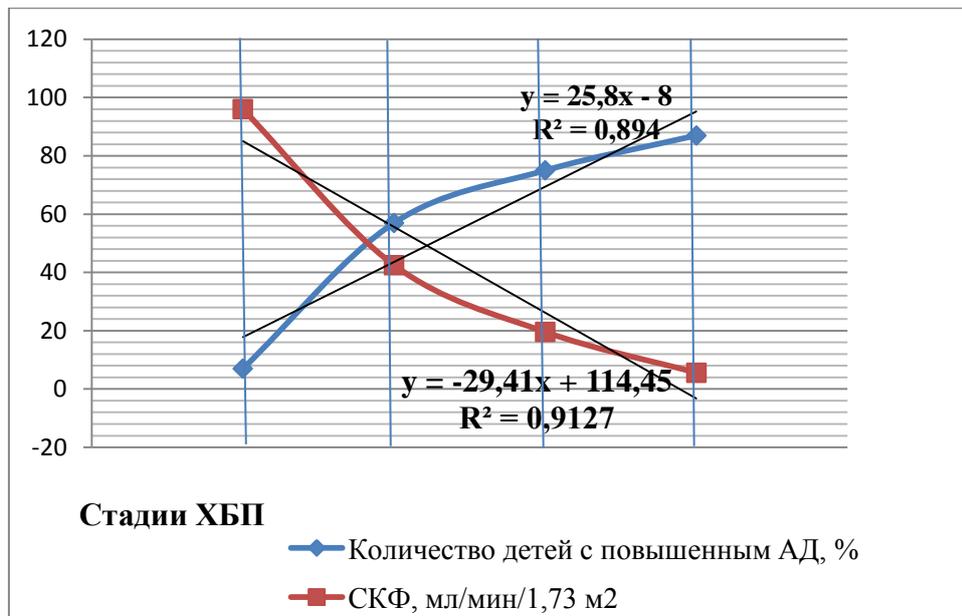


Рис. 8 Количество пациентов с повышением артериального давления в зависимости от снижения СКФ при ХБП 3–5 ст. (уравнения линейной регрессии)

По данным Mitsnefes M.M., 2012, у детей с ХБП наблюдается более высокая систолическая и диастолическая вариабельность артериального давления и более низкая вариабельность сердечного ритма по сравнению с пациентами без артериальной гипертензии с ХБП. Эти факторы являются потенциальными предшественниками развития сердечно-сосудистой патологии [183].

Метаболический ацидоз с клиническими проявлениями в виде одышки отмечался у 2-х пациентов (8,7%) с тХПН, по биохимическим параметрам мы наблюдали его значительно чаще.

В 100% случаев у всех детей с хронической болезнью почек 3–5 стадией была выявлена анемия.

Отдельные лабораторные данные изученных пациентов представлены в таблице 16.

Основные лабораторные показатели крови ХБП 3–5 ст. у детей
(в сравнении с ХБП 1 ст.)

Лабораторные данные	Группы обследованных детей			Н, р
	Основная группа I (n=28)	Группа сравнения II А (n=23)	Контрольная группа III (n=30)	
Гемоглобин, г/л	115,0 [102,5; 124,0]	96,5 [85,0; 110,5]	123,0 [110,0; 132,0]	H=13,8 p=0,00*
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,5 [2,8; 4,6]	2,9 [2,1; 3,6]	4,3 [3,4; 5,5]	H=6,0 p=0,04*
Общий белок, г/л	71,8 [67,6; 75,8]	57,6 [51,2; 63,5]	80,8 [76,5; 85,3]	H=9,7 p=0,01*
Альбумин, %	56,9 [51,2; 30,5]	48,2 [42,3; 54,6]	70,6 [65,5; 78,9]	H=16,4 p=0,00*
Креатинин, мкмоль/л	192 [148; 232]	256 [196; 405]	92 [78; 115]	H=37,4 p=0,00*
Мочевина, ммоль/л	8,2 [6,7; 9,6]	15,3 [10,9; 18,8]	4,5 [2,9; 5,3]	H=22,3 p=0,00*
Калий, ммоль/л	4,8 [3,7; 5,3]	5,2 [4,5; 6,0]	4,0 [3,1; 4,8]	H=14,1 p=0,00*
Натрий, ммоль/л	138 [132; 145]	141 [138; 147]	139 [132; 143]	H=4,1 p=0,07
Кальций, ммоль/л	2,0 [1,8; 2,7]	1,5 [1,3; 1,9]	2,4 [2,0; 2,6]	H=3,5 p=0,15
Фосфор, ммоль/л	1,7 [1,6; 2,0]	2,1 [1,8; 2,3]	1,3 [1,0; 1,9]	H=3,1 p=0,21
pH	7,3 [6,8; 7,8]	7,2 [6,5; 7,7]	7,4 [7,0; 8,1]	H=0,52 p=1,88
BE, ммоль/л	-2,8 [-2,3; -4,0]	-5,6 [-4,3; -7,1]	1,2 [0,5; 3,0]	H=6,3 p=0,04*
ANOVA Kruskal-Wallis, df 2, * достоверность при p<0,05				

Анемия является самым распространенным осложнением ХБП у детей, вызывает множество неблагоприятных клинических последствий, включая низкое качество жизни, сниженную нейрокогнитивную способность, работоспособность и прогрессирование факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертрофия левого желудочка [112]. По данным американских педиатрических исследований (NAPRTCS) показано, что

распространенность анемии у детей на 3 стадии ХБП составляет 73%, на 4 стадии – 87%, на 5 стадии – более 93% [107].

В наших наблюдениях данное осложнение выявлено в 100% случаев при ХБП 3–5 ст. Прогрессирование анемии более выражено при снижении СКФ (рис. 9).

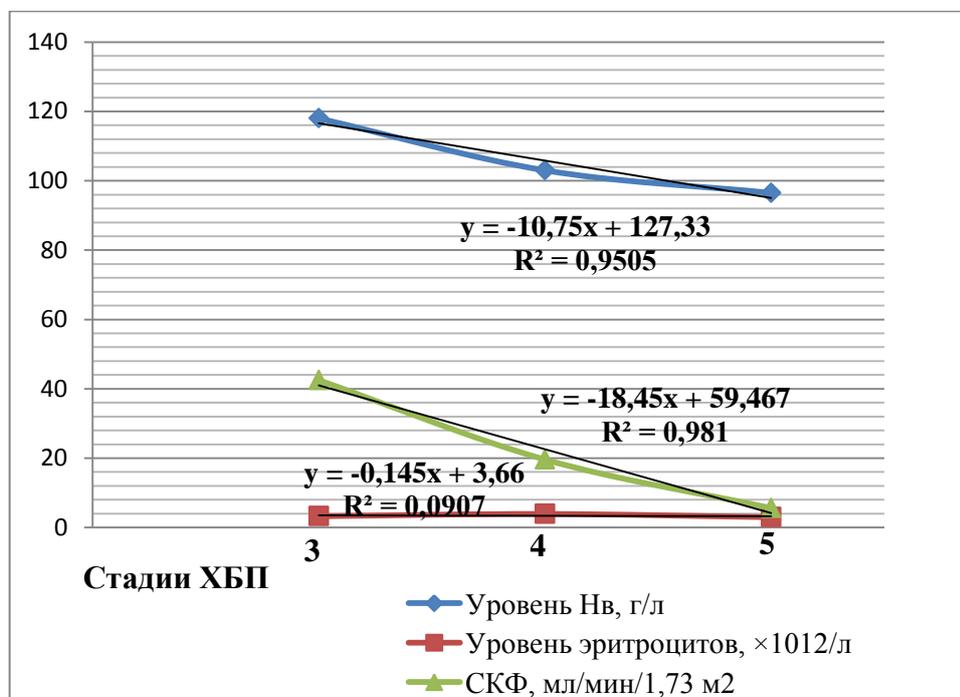


Рис. 9 Динамика уровней гемоглобина и эритроцитов крови в зависимости от снижения СКФ при ХБП 3-5 ст.

(уравнения линейной регрессии)

Получены высокие степени корреляции между снижением СКФ уровнями гемоглобина и эритроцитов ($r = 0,94$ и $r = 0,88$ соответственно, $p < 0,05$).

Мы установили корреляционную связь между уровнем гемоглобина и центильными показателями длины и массы тела ($r = 0,62$ и $r = 0,47$ соответственно, $p < 0,05$).

Анемия при ХБП является результатом многих взаимодействующих факторов, но снижение производства эритропоэтина из-за нарушения функций почек и дисрегуляция железа (включая дефицит железа и железоограниченный эритропоэз) являются первичными [198].

Наличие анемии у больных с ХБП увеличивает вероятность сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений иммунного статуса. На додиализной стадии нередко отмечена неэффективность лечения анемии или крайне низкая эффективность. Более чем у половины больных тХПН определена анемия тяжелой степени.

Как следует из таблицы 16, по мере прогрессирования ХБП с 3 до терминальной стадии нарастают анемия, азотемия. Гиперазотемия выявлена нами в 100% наблюдений при ХБП 3–5 ст. Появлялись тенденции к снижению общего белка с 71,8 г/л до 57,6 г/л ($N=9,7$, $p=0,01$). Соответственно снижались и альбумины сыворотки крови (с 56,9 – до 48,2 %).

Гиперкалиемия выявлена у отдельных больных, что объясняется снижением СКФ у детей по мере прогрессирования ХБП, метаболическим ацидозом, олигурией, анурией.

Отмечена тенденция к повышению уровня фосфора в сыворотке крови. Реже встречались конкретные жалобы, отражающие включение костной системы в патологический процесс. Так, наблюдались боли в голеностопных и коленных суставах при ходьбе, особенно при подъеме по лестнице (у 2-х пациентов); нарушение походки за счет вальгусной деформации стоп, хромота, утиная походка (у 2-х больных); боли в тазобедренных суставах со спонтанными вколоченными переломами шейки бедра (в 1 случае). Последнее свидетельствовало о снижении прочности костей (почечной остеодистрофии). Известно, что в терминальной стадии ХПН находят гистологические изменения костной ткани. По данным денситометрии минеральной плотности костной ткани у отдельных пациентов наблюдали снижение этого показателя: критерий Z-score в пределах $< -1 SD$ – $< -2,5 SD$ определен у 5 пациентов с тХПН, у данных пациентов диагностирована остеопения. У 2 детей критерий Z-score был более $-2,5 SD$, что соответствует остеопорозу.

Нарушение минерального метаболизма у пациентов с тХПН связаны не только с изменениями гомеостаза фосфора, но также и кальция, и магния. У

пациентов с ХБП определена гипокальциемия (2,0 ммоль/л при ХБП 3–4 ст., более выраженная – 1,5 ммоль/л при тХПН).

По мере прогрессирования ХПН и снижения скорости клубочковой фильтрации увеличивается продукция паратиреоидного гормона. В наших исследованиях подобное наблюдалось у отдельных пациентов с выраженными костными поражениями. Увеличение в сыворотке крови концентрации паратиреоидного гормона максимально достигало 2324 пг/мл. Одновременно отмечено и нарастание активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови (максимально до 1987 ЕД). Гиперпаратиреоз может развиваться и на ранних стадиях ХБП, мы еще недостаточно контролируем уровень гормона у пациентов с ранними проявлениями ХПН. Начиная с ХБП 5 стадии, вторичный гиперпаратиреоз выявляется у 95% больных. Поэтому нужна своевременная лабораторная диагностика данного состояния.

Метаболический ацидоз, развивающийся при тХПН, может ухудшать течение болезни и привести к летальному исходу [86]. Клинические признаки данного состояния не специфичны и диагноз устанавливается на основании лабораторных данных.

В нашем исследовании декомпенсированный метаболический ацидоз развивался у пациентов с тХПН (рН в среднем составил 7,2; ВЕ – -5,6 ммоль/л). Данное осложнение имело место у 73,9% детей с тХПН. У части детей с ХБП 3–4 ст. (46,3%) имел место субкомпенсированный метаболический ацидоз: рН – 7,3; ВЕ – -2,8 ммоль/л.

Полный комплекс уремического синдрома проявлялся в стадии терминальной хронической почечной недостаточности. При тХПН наблюдается азотемия (100,0%), анемия (100,0%), повышение артериального давления (87,0%), склонность к полиурии. К общим признакам мы относим – прогрессирующее снижение СКФ.

На рисунке 10 представлены данные о средних показателях СКФ по мере прогрессирования хронической болезни почек.

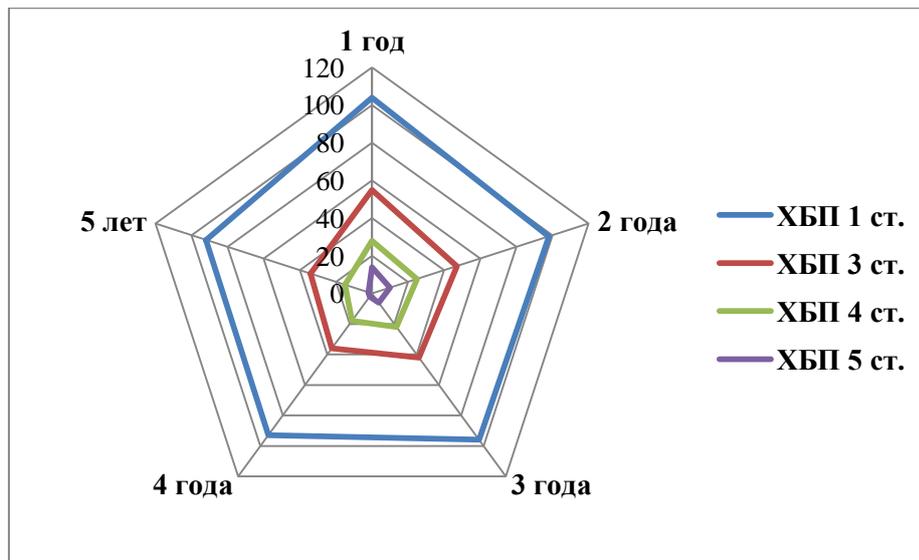


Рис. 10 Средние величины СКФ по мере прогрессирования хронической болезни почек (мл/мин/1,73 м²)

Темпы снижения СКФ принимают прогрессирующий характер в среднем через 4,2 года после дебюта заболевания, по нашим данным средние темпы снижения СКФ составили при ХБП 3–4 ст. 6,0 мл/мин/год.

Снижение СКФ является важным маркером неблагоприятного прогноза ХБП.

Протеинурия также является прогностически важным фактором прогрессирования ХБП. Многими авторами отмечается более высокая скорость снижения СКФ у больных с протеинурией более 3 г/л/сут [106, 179, 184].

У детей с ХБП 3–4 ст. протеинурия выявлена в 71,4%, при тХПН – в 47,8%. Мы не отметили высоких цифр потери белка с мочой. Средние показатели протеинурии у детей составили: 0,65 [0,61; 0,67] г/л при ХБП 3 – 4 ст.; 0,83 [0,76; 0,88] г/л при ХБП 5 ст.

В настоящее время вопросы хронизации заболеваний любой природы связывают, в том числе, с особенностями иммунного ответа, которые генетически детерминированы. Поэтому мы рассмотрели некоторые показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных с ХПН.

4.2 Иммунологические особенности ХПН

Согласно исследованиям Walter H. Hörl, 2020, важная роль в патогенезе ХБП отводится нарушениям регуляции Т-клеточного звена иммунитета [224]. Однако данные, касающиеся исследований субпопуляций Т-лимфоцитов, неоднозначны. Ряд авторов сообщают о снижении Т-хелперов/индукторов (CD4) при прогрессировании ХБП, и снижении Т-супрессоров/цитотоксических клеток (CD8) [83]. Имеются и работы, указывающие на повышение CD4 при ХПН [213]. Комбинация ослабленного иммунного ответа в сочетании с постоянной иммунной стимуляцией может играть роль в системном воспалении.

Мы изучили некоторые показатели Т-клеточного и гуморального иммунитета у исследуемых пациентов (таблица 17).

Таблица 17

Основные иммунологические изменения при ХБП 3-5 ст. у детей

Показатели	Группы обследованных детей			Н, р
	Основная группа I (n=28)	Группа сравнения II А (n=23)	Контрольная группа III (n=30)	
Лейкоциты, $10^9/л$	6,2 [4,5; 8,3]	8,7 [5,7; 11,0]	5,9 [5,0; 6,4]	Н=3,9 р=0,07
Лимфоциты, %	28,5 [24,5; 32,7]	30,7 [26,1; 33,0]	39,7 [35,3; 42,2]	Н=9,5 р=0,00*
Лимфоциты, $10^9/л$	1,3 [1,2; 1,5]	1,5 [1,3; 1,6]	2,8 [2,6; 3,2]	Н=5,7 р=0,04*
CD 3, %	52,5 [49,5; 55,9]	57,5 [52,8; 61,2]	63,5 [60,4; 65,0]	Н=8,2 р=0,01*
CD 3, $10^9/л$	1,4 [1,3; 1,6]	1,6 [1,6; 1,9]	2,2 [2,0; 2,3]	Н=5,9 р=0,04*
CD 4, %	28,8 [23,3; 34,6]	33,5 [30,3; 35,6]	37,8 [34,4; 39,2]	Н=11,3 р=0,00*
CD 4, $10^9/л$	0,44 [0,5; 0,8]	0,62 [0,5; 0,8]	1,05 [1,0; 1,2]	Н=7,7 р=0,01*
CD 8, %	18,5 [15,6; 21,5]	20,5 [18,5; 23,3]	25,5 [23,2; 27,6]	Н=5,9* р=0,04

Продолжение таблицы 17				
CD 8, 10 ⁹ /л	0,27 [0,1; 0,3]	0,40 [0,3; 0,4]	0,62 [0,6; 0,8]	H=2,6 p=0,15
CD 16, %	17,5 [15,5; 18,9]	20,5 [18,5; 21,6]	21,3 [19,2; 22,8]	H=0,64 p=0,758
CD 16, 10 ⁹ /л	0,32 [0,3; 0,5]	0,44 [0,4; 0,5]	0,42 [0,3; 0,4]	H=1,6 p=0,248
CD 4/ CD 8	1,6 [1,4; 1,7]	1,8 [1,7; 1,8]	1,4 [1,4; 1,5]	H=1,10 p=0,122
Ig G, г/л	6,2 [6,0; 6,4]	9,1 [9,0; 9,4]	10,5 [9,4; 10,8]	H=7,1 p=0,03*
Ig A, г/л	0,6 [0,6; 0,7]	0,8 [0,7; 0,9]	1,2 [1,0; 1,3]	H=1,8 p=0,10
Ig M, г/л	1,0 [1,0; 1,1]	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [1,1; 1,2]	H=0,08 p=1,15
ANOVA Kruskal-Wallis, df 2, * достоверность при p<0,05				

У детей с ХПН определяются множественные изменения клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Мы определили особенности иммунологической реактивности с недостаточностью Т-клеточного звена иммунитета (CD3-, CD4-, CD8-лимфоциты), более выраженные при ХБП 3 – 4 ст. до проведения ЗПТ. Уровень CD3-клеток (абсолютное и относительное их содержание) был достоверно снижен при ХБП 3-5 ст., тогда как уровни CD4 – и CD8-лимфоцитов только на додиализной стадии. Показатели CD16-клеток не были достоверно изменены и колебались в пределах референсных значений (абсолютное и относительное содержание клеток).

Нарушенный иммунорегуляторный индекс показывал изменение сбалансированности клеточного иммунитета.

Кроме того, при ХБП 3–5 ст. отмечается снижение синтеза Ig G и Ig A.

Эти данные свидетельствуют о иммунокомплексной патологии, возникновении гипоиммунного состояния, которое, безусловно, усугубляется с учетом длительности хронического заболевания и использования иммуносупрессивной терапии.

Показатели клеточного звена иммунитета представлены на рис. 11.

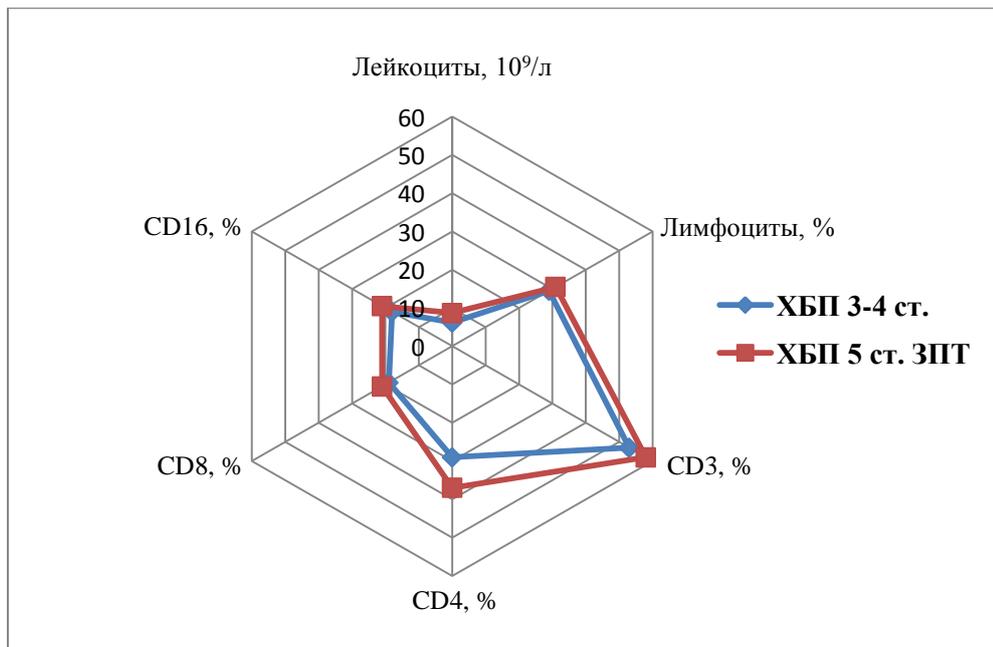


Рис. 11 Показатели клеточного звена иммунитета у пациентов с ХБП (на додиализном и диализном этапах)

Мы провели корреляции между основным функциональным показателем, характеризующим ХПН – СКФ и уровнем CD-лимфоцитов (рис. 12).

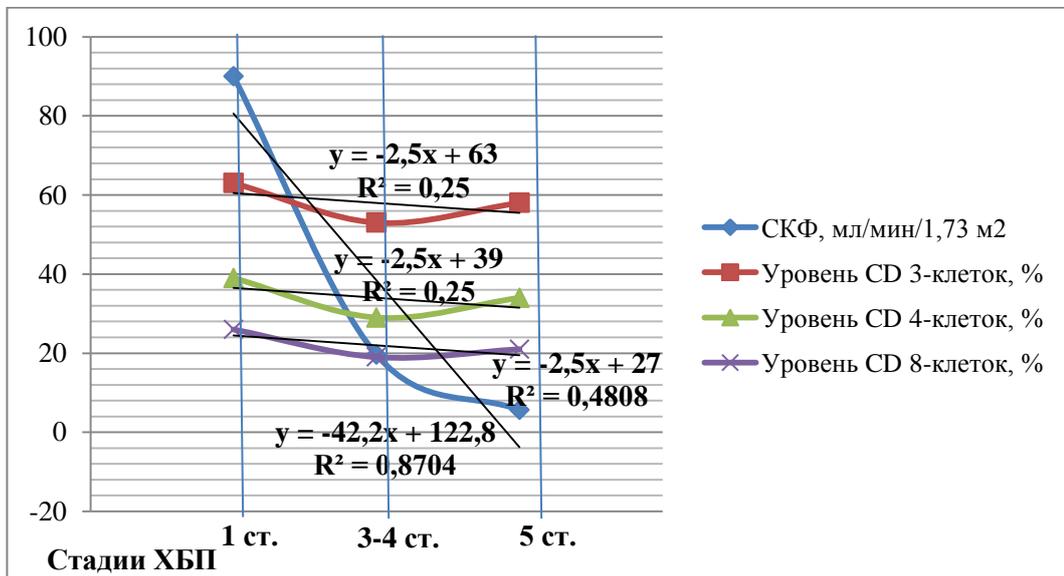


Рис. 12 Динамика изменения показателей CD-лимфоцитов в зависимости от уровня СКФ при ХБП 3–5 ст. (уравнения линейной регрессии)

Дети с гипоиммунными состояниями чаще болеют острыми респираторными заболеваниями. Пониженная иммунологическая реактивность пациентов с ХПН не может не отражаться на возникновении осложнений и сопутствующей патологии.

4.3 Осложнения и сопутствующие заболевания у детей с ХПН

Доказано, что имеется связь между снижением СКФ и прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний. Смертность от сердечно-сосудистых осложнений у лиц, находящихся на гемодиализе в 10–30 раз выше, чем в общей популяции [146]. Кардиоренальный синдром, проблемы взаимосвязи заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы широко обсуждаются в литературе [45; 224, 222, 219]. На всех этапах развития ХБП обязательно выявляли изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, которые отличались лишь степенью выраженности. Так на консервативном этапе лечения более чем у половины детей отмечена тенденция к повышению артериального давления, изменения со стороны ЭКГ в виде метаболических нарушений в сердечной мышце (таблица 18).

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы имели место практически у всех диализных больных. Минимальные изменения определяли по данным ЭКГ (чаще нарушения ритма, синусовая тахикардия, признаки гипертрофии левого желудочка). Выраженные изменения регистрировали также с помощью ЭхоКГ.

Наблюдали артериальную гипертензию вплоть до злокачественной (повышение артериального давления до 200/120 мм. рт. ст.) у мальчика 6 лет. У пациента на фоне злокачественной гипертензии возникло острое нарушение кровообращения в бассейне средней мозговой артерии. По данным эхокардиографии у этого же пациента отмечены признаки кардиомиопатии, дилатации левых отделов сердца.

Частота встречаемости изменений со стороны сердечно-сосудистой системы по мере прогрессирования ХБП

Признаки	Группы обследованных детей			χ^2 , p
	Основная группа I (n=28)	Группа сравнения II A (n=23)	Контрольная группа III (n=30)	
Клинические изменения				
Артериальная гипертензия	17 (60,7%)	20 (87,0%)	2 (6,7%)	$\chi^2=24,3$ p=0,00*
Гипертонические кризы	5 (17,8%)	7 (30,4%)	-	$\chi^2=10,4$ p=0,00*
Изменения по данным ЭКГ				
Нарушение ритма	7 (25,0%)	9 (39,1%)	1 (6,7%)	$\chi^2=15,7$ p=0,00*
Синусовая тахикардия	16 (57,2%)	11 (47,8%)	1 (6,7%)	$\chi^2=19,1$ p=0,00*
Гипертрофия левого желудочка	11 (39,3%)	19 (82,6%)	-	$\chi^2=32,4$ p=0,00*
Нарушения атриовентрикулярной проводимости	6 (21,4%)	6 (26,0%)	-	$\chi^2=4,1$ p=0,06
Блокада пучка Гиса	5 (17,8%)	4 (17,4%)	-	$\chi^2=0,2$ p=6,47
Изменения по данным ЭхоКГ				
Признаки кардиомиопатии	3 (10,7%)	8 (34,8%)	-	$\chi^2=11,1$ p=0,00*
Умеренная дилатация левых отделов сердца	2 (7,1%)	3 (13,0%)	-	$\chi^2=7,3$ p=0,02*
Умеренная дилатация всех отделов сердца	1 (3,6%)	1 (3,4%)	-	$\chi^2=0,0$ p=17,2
Недостаточность аортального клапана	2 (7,1%)	4 (17,4%)	-	H=5,4 p=0,08
χ^2 , df 2, * достоверность при p<0,05				

У других больных с ХПН по данным ЭКГ и эхокардиографии отмечены гипертрофия левого желудочка, неспецифические нарушения

внутрижелудочковой проводимости. Артериальное давление было повышено (или повышалось кратковременно) почти у 90% больных. На ЭКГ обнаруживали также неполную блокаду правой ножки пучка Гиса, деструктивные изменения миокарда. Единичными были находки о дилатации левого предсердия без выраженных нарушений внутрисердечной гемодинамики, о недостаточности аортального клапана. Отмечали и умеренную дилатацию всех отделов сердца без выраженных изменений гемодинамики. Известно, что отсутствие своевременной и адекватной терапии артериальной гипертензии, появление других осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы способствует увеличению лекарственной нагрузки у пациента и еще большему ограничению его жизнедеятельности. Мы уделяли большое внимание подбору гипотензивных средств, позволяющих снизить артериальное давление до целевого уровня.

Со стороны органов дыхания как проявление метаболического ацидоза отмечена одышка, чаще при внезапной манифестации ХПН или при присоединении ОРВИ уже при диагностированной ХПН (в 4-х наблюдениях). Выявлена склонность детей с ХПН к повторным острым респираторным заболеваниям. В среднем дети с ХБП 3–4 ст. переносили ОРВИ 3-4 раза в год, пациенты на диализе – 4-5 раз.

У части больных отмечены нарушения со стороны органов пищеварения. Практически у всех был снижен аппетит. По данным гастрофиброскопии выявились изменения в виде поверхностного гастрита, гастроэзофагеального рефлюкса, нарушения моторики кишечника.

Очень редко в течении ХПН у детей выявлялся геморрагический синдром. В единичных наблюдениях отмечено носовое кровотечение. Поэтому коагулограмму исследовали у единичных больных при появлении кровоточивости. Особых отклонений не было отмечено.

Всех детей по мере развития тХПН осматривал невролог и у половины пациентов находил изменения со стороны центральной нервной системы, что сопровождалось главным образом диагнозом «метаболическая

энцефалопатия». Однако к неврологическим расстройствам можно отнести также усталость, утомляемость, снижение внимания и памяти, сонливость, полинейропатию. Эти симптомы были более распространенными. Отмечена и эпилепсия у 1 ребенка с ХПН (таблица 19).

Таблица 19

Частота встречаемости изменений со стороны нервной системы по мере прогрессирования ХБП

Признаки	Группы обследованных детей			χ^2 , p
	Основная группа I (n=28)	Группа сравнения II A (n=23)	Контрольная группа III (n=30)	
Клинические изменения				
Усталость, утомляемость	17 (60,7%)	20 (87,0%)	2 (6,7%)	$\chi^2=24,3$ p=0,00*
Снижение памяти, внимания	5 (17,8%)	7 (30,4%)	-	$\chi^2=10,3$ p=0,00*
Нарушение ритма	7 (25,0%)	9 (39,1%)	1 (3,3%)	$\chi^2=13,8$ p=0,00*
Сонливость	16 (57,1%)	11 (47,8%)	1 (3,3%)	$\chi^2=20,5$ p=0,00*
Полинейропатия	11 (39,3%)	19 (82,6%)	-	$\chi^2=38,7$ p=0,00*
Гипертензионно-гидроцефальный синдром	6 (21,4%)	6 (26,0%)	-	$\chi^2=0,5$ p=2,25
Энцефалопатия (токсическая, дисциркуляторная)	5 (17,9%)	4 (17,4%)	-	$\chi^2=0,1$ p=8,99
Парапарез	3 (10,7%)	8 (34,8%)	-	$\chi^2=7,4$ p=0,03*
Инсульт	2 (7,1%)	3 (13,0%)	-	$\chi^2=10,2$ p=0,00*
Эпилепсия	-	1 (4,3%)	-	
χ^2 , df 2, * достоверность при p<0,05				

Были и более значительные изменения со стороны центральной нервной системы в виде инсульта; в том числе описанного выше; гипоксически-токсической лейкоэнцефалопатии, дисциркуляторной

энцефалопатии, сообщающейся гидроцефалии; нижнего центрального парапареза с умеренным нарушением двигательных функций. При проведении магнитно-резонансной томографии у ребенка после инсульта, острого нарушения мозгового кровообращения в левой гемисфере в бассейне сонной артерии отмечены нарушения, внутренняя гидроцефалия.

Выявлены изменения и со стороны сосудов глазного дна у наших пациентов. Окулист описывал картину, соответствующую ангиопатии сетчатки у большинства пациентов с артериальной гипертензией.

По показаниям детей с ХПН осматривал иммунолог. Возникла необходимость введения вакцин. По эпидемиологическим показаниям вводили АДСМ-анатоксин; после контакта детей с тХПН с больным корью и краснухой использовали внутримышечно нормальный человеческий иммуноглобулин.

4.4 Постоянный амбулаторный перитонеальный диализ как основной метод заместительной почечной терапии

Постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (ПАПД) является основным стартовым методом заместительной почечной терапии при лечении пациентов с ХПН. Он позволяет вести активный образ жизни, поскольку процедуру можно выполнять в домашних условиях, кроме того доступен для детей раннего возраста [102]. У новорожденных и детей первых месяцев жизни это единственный метод ЗПТ.

ПАПД имеет ряд преимуществ перед другими методами ЗПТ – это длительная сохраняемая остаточная функция почек, отсутствие проблем, связанных с осуществлением сосудистого доступа, а также малая вероятность инфицирования вирусами гепатита и других инфекций. Длительность использования ПАПД нередко ограничена 5-6 годами, по истечении которых пациенты нуждаются в переводе на гемодиализ.

В нашем исследовании на ПАПД находились 23 пациента с ХПН (II А группа).

Постановка перитонеального катетера с последующим проведением ПАПД, несомненно, снижала степень интоксикации, способствовала восстановлению гемодинамики, но метаболические показатели в частности мочевины, креатинина оставались повышенными, что способствовало сохранению умеренной интоксикации. Средние цифры до проведения ПАПД и через 1 год после представлены на рисунке 13.

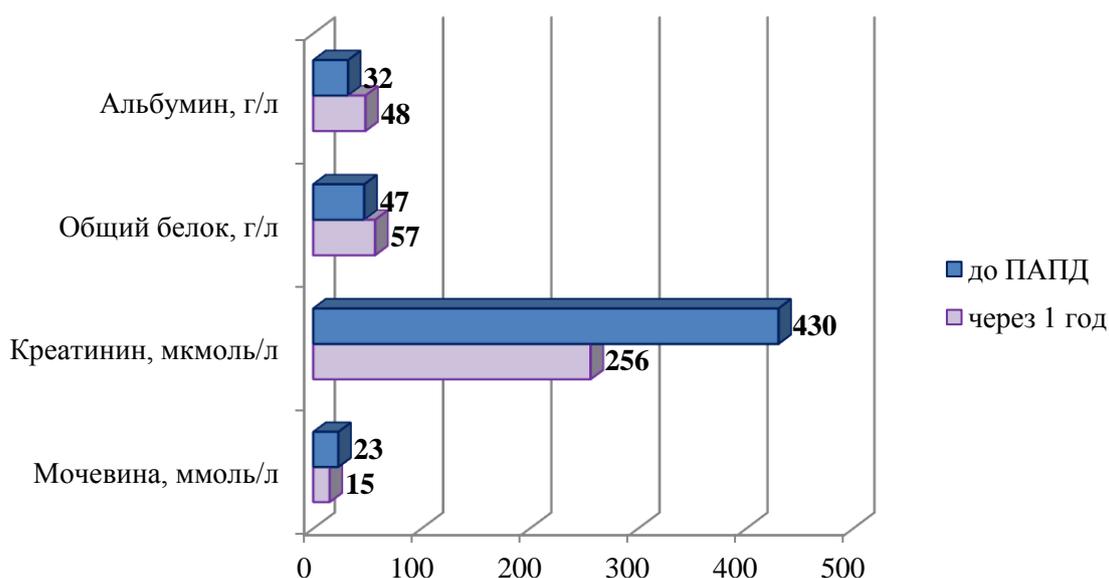


Рис. 13 Метаболические параметры крови у детей на ПАПД

Несмотря на диализ, сохранялись повышенными такие параметры, как мочевины, креатинина, имелась тенденция к снижению альбумина.

Следует отметить, что электролитный состав крови характеризовался гипокальциемией и гиперфосатемией, остальные показатели не были изменены. Средний уровень электролитов составил: К 4,3 [3,6; 5,1] ммоль/л, Na 138,8 [135,9; 145,0] ммоль/л, Ca 2,05 [1,6; 2,2] ммоль/л, P 1,7 [1,6; 2,03] ммоль/л.

Дети на перитонеальном диализе продолжали выделять мочу.

При проведении общего анализа мочи была отмечена гипостенурия с преимущественным размахом колебаний относительной

плотности мочи в пределах 1000 – 1008, только в двух исследованиях – максимально до 1016 – 1019. Отмечена протеинурия с колебаниями от 0,099 до 0,99 г/л, в среднем 0,368 г/л. Реакция мочи была периодически щелочная, отмечена положительная реакция на глюкозу в половине случаев. Таким образом, наблюдались нарушения концентрационной функции почек, отражающей состояние дистальных и проксимальных канальцев, о чем свидетельствовало наличие глюкозурии.

УЗИ почек на всех этапах давало патологические изменения. Паренхима почек по сравнению с возрастными нормами уменьшилась, плохо дифференцировалась или не дифференцировалась вовсе, в том числе и корковые и мозговые слои. Эхоструктура почек была неоднородной. Отмечался нефросклероз. На терминальном этапе ХПН почки вообще плохо дифференцировались от окружающей ткани. Отмечались единичные кисты.

У детей на ПАПД могут отмечаться специфические осложнения неинфекционного и инфекционного характера (рис 14).

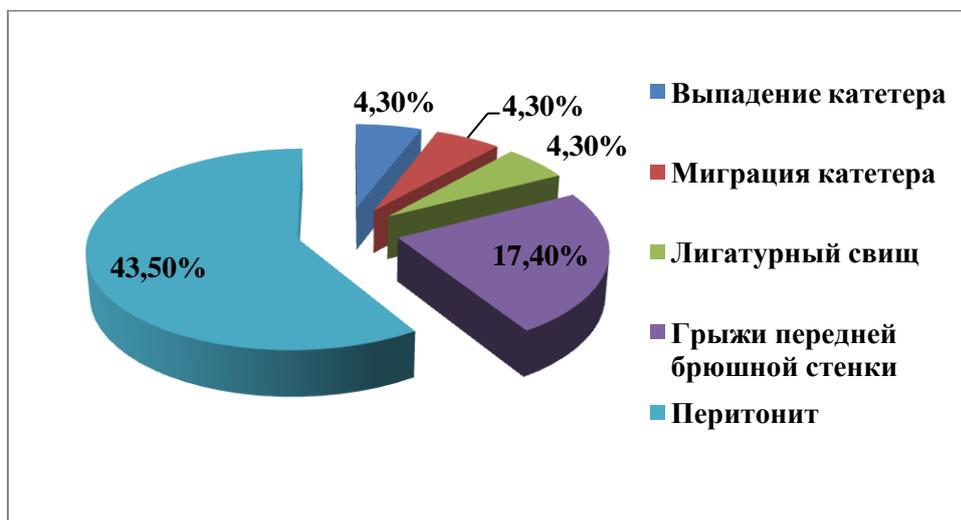


Рис. 14 Специфические осложнения у детей, находящихся на ПАПД

При проведении РЕТ – теста установлено, что брюшина является средневысоким транспортером (III); средненизким транспортером по глюкозе и низким по креатинину (I).

Показатель адекватности диализа – Kt/v составлял в среднем 2,48 в неделю, клиренс по креатинину – 75,4 л/неделю (уровень креатинина – 740 мкмоль/ч); 136 л/неделю (160 мкмоль/ч).

При исследовании диализата выявлялся цитоз разной степени – от 6 до 126 клеток в 1 мл за счет нейтрофилов. Роста бактерий или не было или определяли грамположительную кокковую флору.

Основные показания для экстренного перевода пациентов на диализ представлены в таблице 20. Возраст пациентов при этом составил от рождения до 7 лет.

Таблица 20

Показания для экстренного перевода пациентов с ХПН на перитонеальный диализ

Показания	Число больных
Причины терминальной ХПН:	
- обструктивная уропатия	2
- наследственная патология почек (наследственный нефрит, нефронофтиз Фанкони), аутосомно-рецессивный поликистоз почек	4
- хронический тубулоинтерстициальный нефрит	2
Клинические симптомы к моменту перевода на диализ в экстремальных случаях:	
- отеки	1
- артериальная гипертензия	5
- неврологические симптомы	4
Скорость клубочковой фильтрации < 25 мл/мин/1,73 м ²	5

Один ребенок переведен на диализ сразу же после рождения.

Клиническое наблюдение 4.

Приводим клиническое наблюдение случая поликистоза почек с экстремальной нефромегалией у новорожденного. Мальчик сразу после своего рождения попал в отделение реанимации новорожденных с признаками тХПН. У ребенка отмечено наличие отеков, увеличение живота

за счет больших почек, олиго-анурия, высокие показатели креатинина и мочевины сыворотки крови. В связи с развитием дыхательной недостаточности ребенок был переведен на искусственную вентиляцию легких. В итоге встает вопрос о возможности проведения перитонеального диализа и бинефрэктомии. Все эти клинические события происходят на фоне диабетической фетопатии. Большие почки препятствуют энтеральному кормлению ребенка, проведению адекватного перитонеального диализа.

О предстоящем рождении ребенка с поликистозом почек с экстремальной нефромегалией было известно еще до его рождения по данным перинатальной диагностики. Впервые диагноз «врожденная патология почек» поставлен в 22 недели гестации. По данным УЗИ определялись очень большие «белые» почки. Родители от прерывания беременности отказались. Мама ребенка в возрасте 21 года страдала сахарным диабетом 1 типа с 14 лет. Отец в возрасте 21 года был здоров.

Беременность протекала тяжело на фоне гестоза, угрозы прерывания в первом триместре, с сопутствующей анемией, сахарным диабетом. Родители отрицали наличие в семье родственников с почечной патологией, сахарным диабетом. Роды первые, были проведены путем кесарева сечения, преждевременно по показаниям со стороны матери в связи с декомпенсацией сахарного диабета. Ребенок закричал сразу, масса тела при рождении составила 3000 г.

При наблюдении за ребенком в динамике, помимо проблем с почечной патологией, нарастанием азотемии постоянно отмечались нарушения со стороны кишечника – вздутие живота, отсутствие самостоятельного стула. Диурез составлял не более 30 мл в сутки. Позже отсутствовал вовсе. Ребенок был вялым, адинамичным, мышечный тонус диффузно понижен. Кожа бледная с мраморным оттенком, пастозная, тургор кожи снижен. Дыхание постепенно восстановилось, сохранялась одышка смешанного типа. Тоны сердца приглушены, ритмичные, систолический шум на верхушке и в точке

Боткина. Печень выступала на 5 см из-под края реберной дуги, селезенка – на 3 см. Пальпировались большие почки.

При обследовании периферической крови количество эритроцитов на протяжении двухмесячной госпитализации пациента было снижено. Колебания количества эритроцитов составляли в пределах $1,96 - 3,28 - 4,36 \times 10^{12}/л$; колебания уровня гемоглобина – 88 –146 г/л. СОЭ в пределах 11 – 26 мм/час. В анализах мочи отмечена протеинурия в пределах 0,66 – 1,32 г/л, резко снижен удельный вес мочи – от 1001 до 1004.

По данным УЗИ органов брюшной полости обнаружены диффузные изменения почек по типу губчатой почки на фоне увеличения их размера, незначительный выпот в брюшной полости, в плевральных полостях.

С участием консилиума в связи с нарастанием интоксикации, полиорганной недостаточности у ребенка в возрасте 14 дней принимается решение о проведении нефрэктомии справа с одновременной постановкой перитонеального катетера (на бинифрэктомии родители согласия не дали). Операция прошла без осложнений. Осмотр удаленной правой почки и гистологическое исследование показали: почка 11–6–7 см с крупнобугристой поверхностью, ткань отекая, представлена множеством мелких кист, тесно прилежащих друг к другу, напоминает губку. Лоханка расширена (рис. 15).



Рис. 15 Поликистоз почки. Макропрепарат.

По данным микроскопии – тотальный поликистоз. Ткань почки представлена множеством кист различных размеров, выстланных уплощенным эпителием. Клубочки сморщены, единичные, гипоплазированы, сформированы правильно. Проксимальные и дистальные канальцы с выраженной атрофией эпителия с расширением полостей и формированием кист (рис. 16).



Рис. 16 Кистозное расширение нефрона, между кистами узкие прослойки соединительной ткани и гипоплазированные клубочки.

Окраска гематоксилином и эозином $\times 42$. Микропрепарат.

С момента постановки перитонеального катетера и проведения операции нефрэктомии справа состояние ребенка оставалось тяжелым, отмечено развитие артериальной гипертензии (периодически колебания АД до 200 и 100 мм рт ст). Сохранялась гипо- и диспротеинемия. Колебания уровня мочевины крови составили от нормальных цифр до 22,6 ммоль/л, креатинина – 83,8 – 289 мкмоль/л.

По данным компьютерной томографии мозга – признаки гипоксически-ишемического поражения незрелого мозга. Нельзя исключить паренхиматозное кровоизлияние.

Мальчику проводилось энтеральное кормление, периодически частично парентеральное. Ребенок получал комплексную симптоматическую терапию с учетом имеющейся артериальной гипертензии. Медикаментозное лечение включало антибактериальные препараты цефалоспоринового ряда (сульперазон, цефтриаксон); гипотензивную терапию (каптоприл, кордафлекс); препараты для стимуляции моторики ЖКТ (мотилиум, прозерин), коррекцию анемии – эритроestim, переливание эритроцитной массы; гипоальбуминемии (альбумин 10%). Вводились иммунные препараты – иммуновенин, пентаглобин.

Клинический диагноз: наследственная патология развития мочевой системы. Аутоcомно-рецессивный поликистоз почек. Нефрэктомия справа. Осложнения – терминальная хроническая почечная недостаточность (хроническая болезнь почек, 5 стадии). Постоянный амбулаторный перитонеальный диализ. Полиорганная недостаточность, артериальная гипертензия.

Сопутствующий диагноз – перинатальное поражение центральной нервной системы гипоксического и токсического генеза. Парез кишечника.

В процессе наблюдения за пациентом при тенденции к стабилизации клинических показателей и параметров гомеостаза его выписали домой после подбора режима и дозы перитонеального диализа, определения адекватности диализа и обучения родителей технике его проведения в домашних (амбулаторных) условиях. Однако позже при нарастании явлений полиорганной недостаточности, системных осложнений, дистрофии ребенок умер, прожив 5 месяцев.

Основное заболевание ребенка – поликистозная болезнь почек – наследственная нефропатия, связанная с мутацией генов, определяющих структуру почечных канальцев в их эмбриональном развитии. Проявляется образованием кист в почечной паренхиме. Увеличение кист ведет к склерозированию ткани почек и развитию ХПН.

Молекулярно-генетические исследования показали, что ген аутосомно-рецессивного поликистоза почек – РКНД1 расположен на коротком плече хромосомы 6 (6p21-p12).

Мы оценили эффективность ПАПД у изученных пациентов до использования метода и через 1 год после его применения с использованием основных клинических и лабораторных проявлений ХПН (таблица 21).

Таблица 21

Эффективность использования метода ПАПД у детей с ХПН

Клинические и лабораторные показатели	Пациенты с ХПН II A группа (n=23)		Uэпм
	До диализной терапии	Через 1 год после ПАПД	
Клинические показатели:			
- анемия	23 (100%)	23 (100%)	11
- артериальная гипертензия	22 (95,7%)	20 (87,0%)	170*
Лабораторные показатели:			
- гемоглобин, г/л	78,2 [60,3; 90,2]	96,5 [85,0; 110,5]	384*
- альбумин, %	32,2 [26,2; 41,8]	48,2 [42,3; 54,6]	424*
- креатинин, мкмоль/л	430 [352; 720]	256 [196; 405]	856*
- мочевины, ммоль/л	23 [17,6; 30,0]	15 [10,9; 18,8]	223*

U – критерий Манна-Уитни, Uкр = 166 при p=0,01, * отмечены значимые критерии

Анемия отмечена у всех 100% пациентов, как до использования метода, так и после, однако тяжесть данного синдрома через 1 год после ПАПД значительно уменьшилась. Если при ХПН 5 ст. у большинства детей была тяжелая анемия (56,5%, p<0,05), то через год пациентов с выраженным снижением уровня гемоглобина не было, преобладала анемия средней тяжести (60,9%, p<0,05). Мы отметили позитивные результаты не только по степени коррекции анемии, но и гипоальбуминемии (повышение уровня альбумина сыворотки крови в 1,5 раза), а также показателей гиперазотемии: снижение уровня креатинина в 1,7 раз, мочевины – в 1,5 раза.

Клинически мы отметили у пациентов, получающих ПАПД, уменьшение тяжести артериальной гипертензии (средние уровни АД составили 132 и 90 мм. рт. ст.).

Эффективность использования ПАПД, представлена на рисунке 17.

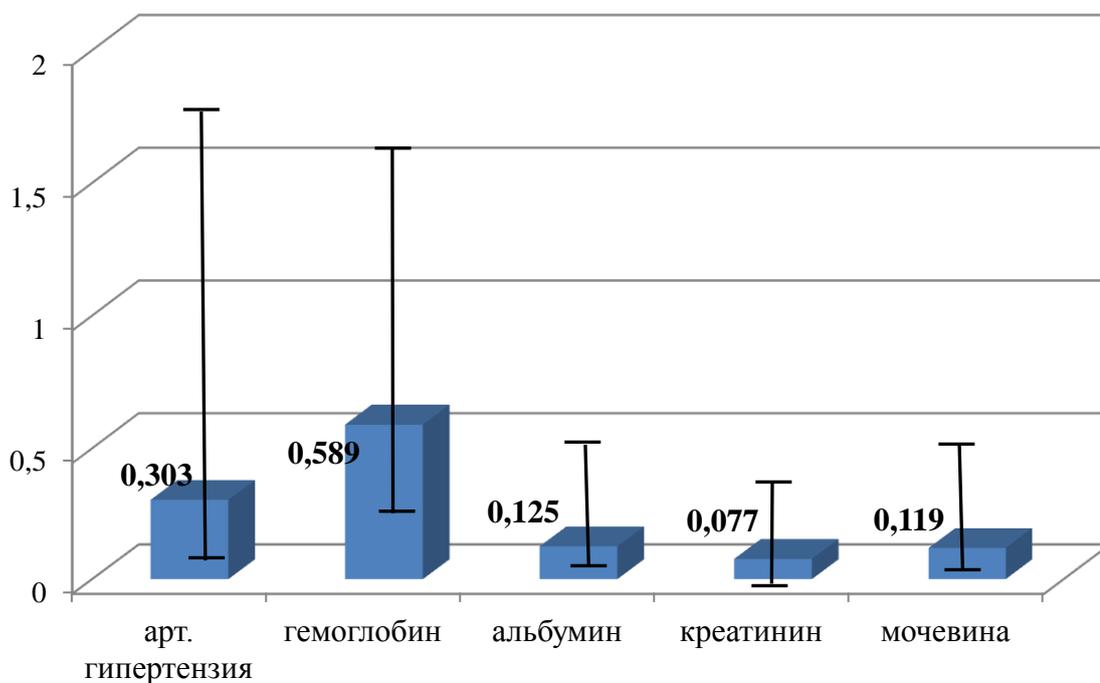


Рис. 17 Эффективность ПАПД у детей с ХПН (OR, ДИ 95%).

Таким образом, при использовании ПАПД эффективность метода подтверждена изменением основных лабораторных показателей ХПН: гемоглобина (OR 0,589; 95% ДИ 0,183-1,900); альбумина (OR 0,125; 95% ДИ 0,033-0,465); креатинина (OR 0,077; 95% ДИ 0,019-0,313) и мочевины (OR 0,119; 95% ДИ 0,030-0,472).

Безусловно, к позитивным эффектам ПАПД относится не только значимая достаточная сохранность основных целевых индикаторов ХБП, но и доступность диализа. Многие пациенты имеют возможность проходить процедуру дома, а не в диализном центре. Это способствует улучшению качества жизни, как самого больного, так и его семьи.

В динамике ПАПД (в среднем через 5 лет) наблюдается значимое снижение (или потеря) остаточной функции почек, повышение транспортных свойств перитонеальной мембраны. Поэтому у детей необходима оптимальная комбинация разных методов ЗПТ, чтобы максимально продлить жизнь пациента до трансплантации почки – наиболее эффективного из методов заместительной почечной терапии.

На постоянном перитонеальном диализе умерло двое детей, мы не включали их в группу ПА. Ребенок 19 лет, вследствие развившихся осложнений на фоне эпидемии гриппа, ДВС-синдрома. Второй пациент 3-х месяцев – вследствие полиорганной недостаточности, сепсиса (ребенок с аутосомно-рецессивным поликистозом почек).

4.5 Оценка уровня общительности, тревожности, коммуникативных умений у детей с ХПН

С этой целью мы провели анкетирование пациентов 12 – 18 лет (9 детей из группы I и 7 пациентов из группы ПА). Для контроля изучали детей с ХБП 1 ст. (n=10).

Использовали тест коммуникативных умений Л. Михельсона (адаптация теста Ю.З. Гильбуха), тест уровня общительности В.Ф. Ряховского и шкалу самооценки уровня тревожности Ч.Д. Спилберга и Ю.Л. Ханина.

Тест коммуникативных умений Л. Михельсона определяет уровень коммуникативной компетенции и качество сформированности основных коммуникативных умений.

Результаты проведения теста Л. Михельсона представлены на рис. 18.

У пациентов с ХБП 1 ст., в меньшей степени при ХБП 3–4 ст. преобладал компетентный тип реагирования, характеризующийся умением уступать в контакт с другими людьми, выражать положительные чувства,

адекватно реагировать на поведение окружающих, контролировать себя при развитии конфликтной ситуации.

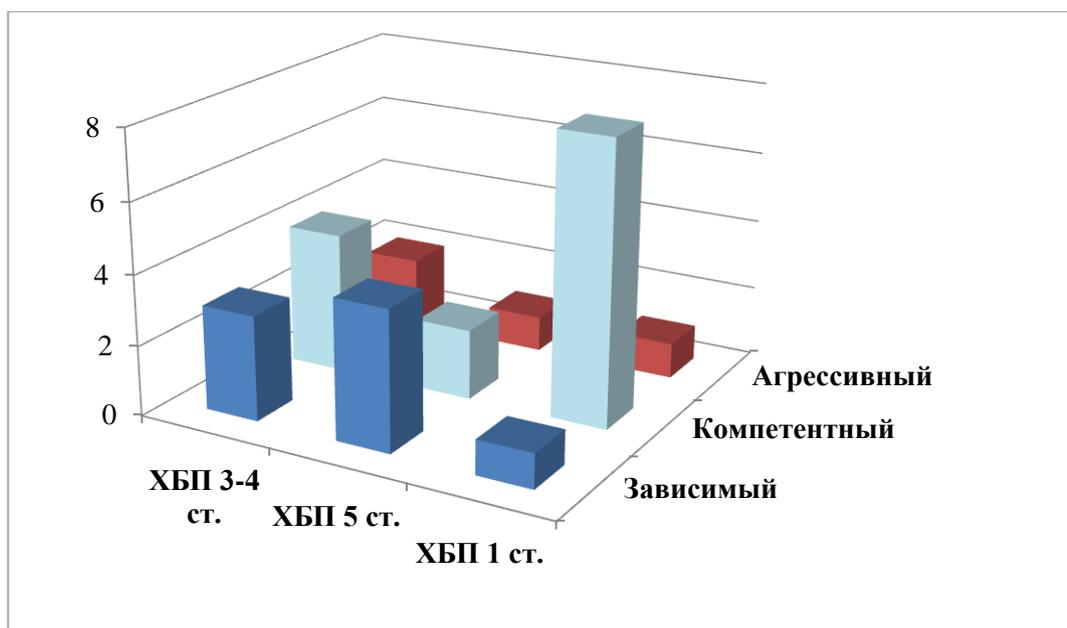


Рис. 18 Частота типов реагирования (коммуникативной компетенции) у больных с ХБП

У детей с ХБП 3–4 ст. и 5 ст. достоверно чаще встречался зависимый тип реагирования с зависимостью взглядов, оценки и поведения личности от других людей при различных ситуациях общения. А также агрессивный тип – с присутствием резкости, раздражения, гнева, категоричности суждений, негативной оценки происходящего.

Дети с ХПН – это пациенты, требующие длительного наблюдения и лечения, периодически проходящие госпитализацию в отделение нефрологии. Вынужденное общение с медицинским персоналом на протяжении ряда лет, некоторые ограничения в свободе могут способствовать формированию зависимого типа реагирования. У детей наблюдается неуверенное поведение, ребенок считает себя серьезно больным. Данной категории пациентов необходима психологическая поддержка.

Значимое преобладание агрессивного типа реагирования при ХБП 3–4 ст. объясняется стремлением ребенка, подростка быть более независимым, с учетом некоторых ограничений в образе жизни, постоянных рекомендаций

врача, запретов со стороны родителей. Поэтому им присуща некоторая агрессивность поведения.

Оценка уровня общительности проведена на основе теста В.Ф. Ряховского. Уровень общительности ребенка – это характеристика его личности, которая отражает степень потребности в общении, степень легкости схождения с новыми людьми, а также умение говорить и слушать собеседника. Выделяют 7 уровней общительности в зависимости от количества набранных баллов.

Результаты тестирования представлены на рис. 19.

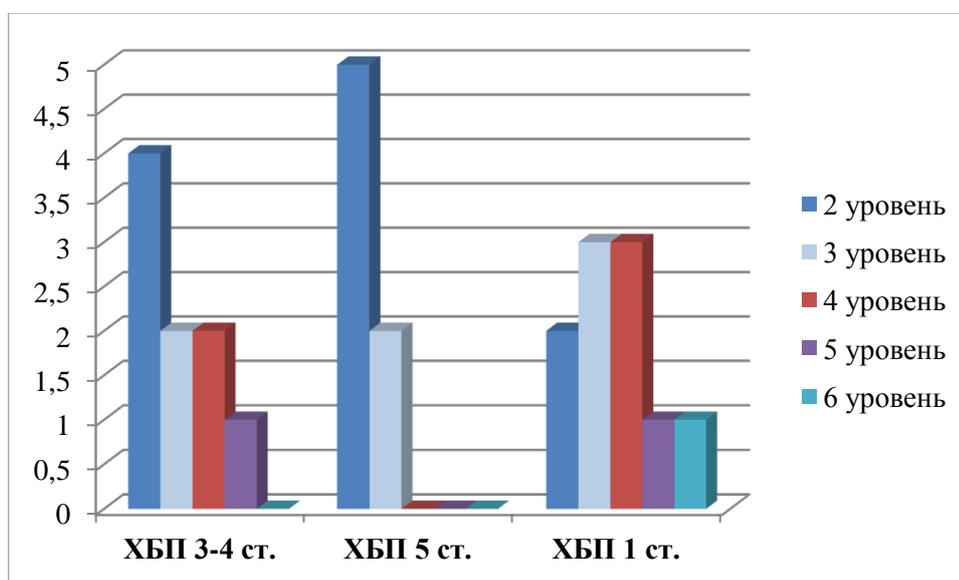


Рис. 19 Уровни общительности (тест В.Ф. Ряховского)

При оценке результатов теста 1 и 7 уровней общительности нами не выявлено.

У детей с ХБП 1 ст. преобладали 3 и 4 уровни общения – нормальная коммуникабельность. У части пациентов определена несколько чрезмерная общительность и гипербобщительность, которая может вызывать раздражение у окружающих. Такой уровень общения больше был свойственен подросткам, в данном случае могут быть трудности в решении сложных проблем.

Уже при 1 стадии ХБП есть дети с проблемами общения (2 уровень), дети, которые предпочитают одиночество. В новой обстановке они чувствуют себя неуверенно.

У пациентов с ХБП 3–4 ст. и 5 ст. данная стадия преобладала и определена в 2 – 2,5 раза чаще по сравнению с ХБП 1 ст.

Ребенок со 2 уровнем общительности не стремится к общению со сверстниками, скованно себя ощущает в новой компании и поэтому ограничивает знакомства, предпочитает одиночество, плохо ориентируется в незнакомой ситуации, не отстаивает свое мнение, тяжело переживает обиды. Он старается избегать принятия самостоятельных решений. Такие пациенты, как правило, требуют консультации психолога.

Шкала самооценки Ч.Д. Спилберга и Ю.Л. Ханина позволяет оценить реактивную и личностную тревожность.

Дети с ХБП 1 ст. (90,0%) относятся к умеренно тревожному типу (>30 и < 45 баллов), чаще они адекватно реагируют на различные ситуации, они чаще спокойны, уравновешены, уверены в себе, быстро принимают решения, не переживают из-за пустяков.

У пациентов с ХБП 3–4 ст. (66,7%) и 5 ст. (71,4%) чаще определяется высокая тревожность (≥ 46 баллов). При этом личностная и ситуативная тревожность связаны между собой: чем выше личностная тревожность, тем в большей степени проявляется и ситуативная тревожность. Такие пациенты находятся в напряжении, они встревожены, часто нервничают, быстро устают. Дети отмечают, что хотели бы быть такими же счастливыми как другие. Они испытывают выраженное беспокойство, когда думают о своем здоровье.

Часть пациентов, напротив, имеют очень низкий уровень тревожности (<30 баллов), за этим может скрываться повышенная тревога, имеющая защитный характер (рис. 20).

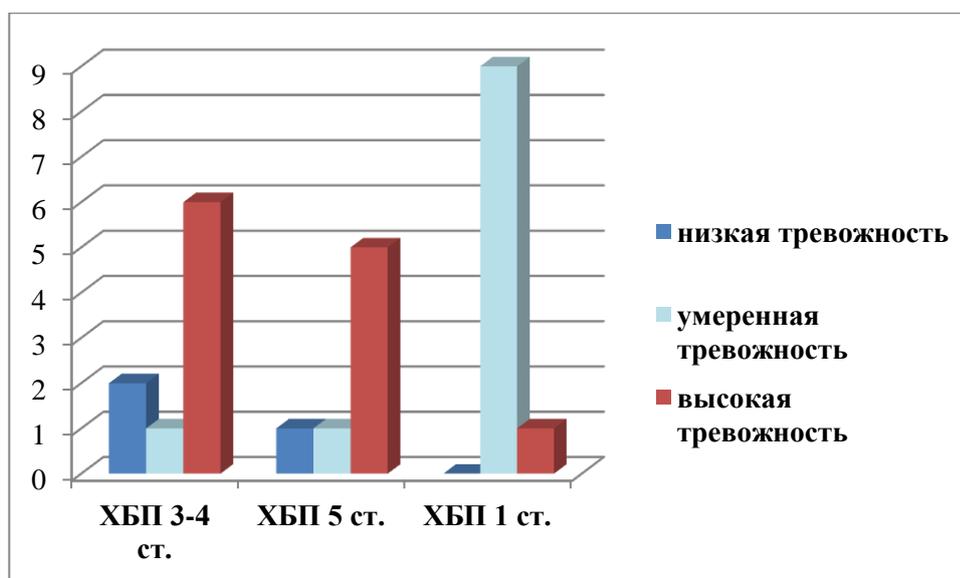


Рис. 20 Уровни тревожности пациентов с ХБП

Таким образом, нами выявлены изменения уровня общительности и коммуникативных умений у детей при прогрессировании ХПН. Показано преобладание высокого уровня тревожности у детей с ХБП 3–4 ст. и 5 ст. Особого внимания требуют значительные отклонения от уровня умеренной тревожности.

Специфика выраженности уровня, степени общительности не является психосоматическим фактором больных с ХПБ. Более значимыми являются качественные характеристики в общении, тип реагирования в ситуации общения. Агрессивность в типах реагирования объясняется защитной реакцией молодого человека, не желающего отличаться от здоровых людей. Вынужденное общение с медицинским персоналом, ограничения в свободе способствует формированию не только агрессивности, но и лучшей реакции на нестандартные ситуации в общении.

Коммуникативная компетентность, определенный уровень сформированного межличностного и профессионального опыта имеет некоторые особенности у пациентов с ХБП. Для успешного функционирования в профессиональной сфере и в обществе подросткам с ХБП необходима психологическая поддержка.

Заключение по главе.

Безусловно, клинические и лабораторные признаки ХПН хорошо описаны, начиная с XIX века, но в их проявлениях произошла определенная эволюция в последние годы. Это объясняется более ранним вмешательством в процесс, попытками приостановить прогрессирование ХБП проведением у больных нефропротективной стратегии, с появлением новых фармакологических средств, влияющих на модифицированные факторы риска развития ХПН (анемию, артериальную гипертензию, параметры фосфорно-кальциевого обмена). Кроме того, «помолодел» и контингент детей с тХПН вследствие рождения и выхаживания детей с формированием заболевания на фоне врожденных пороков развития органов мочевой системы; оказания им адекватной помощи, в том числе и заместительной почечной терапии. Дети с тХПН не умирают, но и не становятся здоровыми, нуждаясь в трансплантации почки.

Заканчивая описание клинико-анамнестических, лабораторных и иммунологических проявлений ХПН на этапах прогрессирования с переходом в тХПН, можно подчеркнуть, что в последние годы некоторые признаки болезни «смягчены» за счет хорошего мониторинга, консервативной терапии, диетотерапии и своевременного перевода на диализную терапию.

При прогрессировании болезни почек с исходом в терминальную почечную недостаточность, необходимо осуществлять мониторинг и за состоянием других органов и систем, в частности сердечно-сосудистой системой, легкими, желудочно-кишечным трактом. Основная клиническая картина отмеченной патологии у пациентов с тХПН четко не проявляется, за редким исключением. Необходимо дополнительное лабораторное, иммунологическое и инструментальное исследования. Нуждаются в дальнейшей разработке базовые проблемы нефрологической помощи детям – раннее выявление ХБП, широкое применение нефропротективных методов лечения для снижения прогрессирования, инвалидизации и смертности детей.

Дети с ХПН нередко нуждаются с помощи психотерапевтов в связи с выявленными нарушениями уровня тревожности, общительности и коммуникативных умений.

Задача мониторинга пациентов с ХБП – обеспечить своевременной нефропротективной терапией достижение целевых клинико-лабораторных показателей: уровня гемоглобина и эритроцитов, уровня азотемии, управляемой артериальной гипертензией; лечить не только осложнения ХБП, но и сопутствующую патологию.

Лечение пациентов с тХБП является высокочувствительным методом медицинской помощи. Единственно возможный метод лечения терминальной ХПН – диализная терапия, трансплантация почки. На многих территориях России этот вид лечения остается недоступным. Но в Самарской области такая возможность есть.

В нашей практике распространен интегрированный подход к ЗПТ. Начало заместительной почечной терапии в последние годы связано с перитонеальным диализом, как наиболее физиологичным методом. Нами доказана высокая эффективность ПАПД.

Радикальный метод – трансплантация почки – приводит к замещению эндокринной и метаболической функций почек, но имеет возрастные ограничения. Вопрос о пересадке органа у новорожденных детей и пациентов первых лет жизни остается нерешенной проблемой.

Глава V. Дети с пересаженной почкой: особенности медицинского наблюдения, гомеостаз, взаимодействие с семьей, социализация

Пересадка почки является методом выбора в лечении больных с терминальной почечной недостаточностью. По сравнению с диализом трансплантация обеспечивает лучшую социальную реабилитацию, более приемлемое качество жизни, большую вероятностную продолжительность жизни [210, 129, 231, 164].

Число пациентов с тХПН постоянно растет. Прогресс в этой области включает совершенствование хирургической техники, современную поддерживающую терапию, лучшую подготовку реципиента, раннюю диагностику и лечение ренальных и экстраренальных осложнений.

Трансплантация почки идет активно с 2005 года – в Москве, Самаре (в последнем случае подросткам от 18 лет). За это время выполнена 21 трансплантация почки.

В проспективное наблюдение включены все пациенты – 21 ребенок, перенесший пересадку почки: 17 трансплантаций почек детям и подросткам были выполнены в ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (г. Москва); 4 – в Федеральном центре трансплантации органов, созданном на базе клиник Самарского государственного медицинского университета (подростки старше 18 лет). Для сравнения, по данным Самарского областного информационно-аналитического центра, только за последние 3 года на территории Самарской области выполнено 157 трансплантаций почек взрослым пациентам. Это подчеркивает значительную разницу в проведении количества операции у взрослых больных с тХПН по сравнению с детьми из-за небольшого количества пациентов данного возраста. Выбор доноров для реципиентов был оптимальным – от 25 до 39 лет, что, по мнению М.М. Каабак и соавт., 2017, является наиболее значимым для длительного адекватного функционирования трансплантата почки [161].

Дети с пересаженной почкой попадают под действие приказа Министерства здравоохранения РФ № 930н от 29.12.2014 г. «Об утверждении порядка оказания высокотехнологичной медицинской помощи с применением специализированной информационной системы» и Административного регламента по предоставлению государственной услуги «Организация направления граждан Самарской области на оказание высокотехнологичной медицинской помощи, не включенной в базовую программу обязательного медицинского страхования».

Под нашим наблюдением находился 21 ребенок и подросток с тХПН, которым проведена трансплантация родственной почки (16) и трупной (5) в возрасте от 6 лет и до 18 лет.

В настоящее время подростки, ставшие взрослыми (возраст 22 – 28 лет), переведены под наблюдение терапевтов-нефрологов, но мы продолжаем наблюдать их в нефрологическом центре, отслеживая их судьбу (9 пациентов). 12 детей в возрасте от 8 и до 17 лет находятся под непосредственным нашим наблюдением (данные на 2018 год).

Дети с пересаженной почкой – особая группа диспансерного наблюдения. Причины, приведшие к развитию тХПН в нашем исследовании: врожденные обструктивные уропатии – гидронефроз, мегауретер, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, рефлюкс-нефропатия, наследственный нефрит, нефронофтиз Фанкони, поликистоз почек, гипо- и дисплазия почек, ХТИН единственной почки после нефрэктомии в связи с нефробластомой и вследствие мегауретера, ХТИН как исход ГУС (рис. 21).

К моменту трансплантации почки двое детей находились на гемодиализе – максимально до 9 лет, в том числе на гемодиализе в сочетании с перитонеальным диализом. Большинство детей, начиная с 2005 года, с момента внедрения в Самарской области перитонеального диализа, находились на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД). Максимальная длительность последнего варианта диализного периода до пересадки почки – до 4,5 лет. По данным ряда авторов длительность

пребывания на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе колеблется от 12 месяцев и до 5 лет [15, 161, 214].



Рис. 21 Основные причины развития тХПН у детей с трансплантацией почки

5.1 Параметры гомеостаза, иммунный статус и особенности медицинского наблюдения детей с пересаженной почкой

Дети поступали к нам под наблюдение из центров трансплантации органов, после того как были подобраны активные дозы иммуносупрессивных препаратов, нормализованы функции трансплантата.

Два раза в год дети консультируются в Российском научном центре хирургии им. акад. Б.В. Петровского в отделении пересадки почки у профессора М.М. Каабака, руководителя Федеральной программы по трансплантации почек у детей, г. Москва. Мониторинг детей проводится по специальному протоколу, включающему клиническое наблюдение и лабораторные исследования. Осмотры нефрологом в Самаре проводятся 2 раза в месяц. Осуществляется контроль концентрации иммуносупрессивных препаратов, контроль за возможным присоединением вирусных инфекций:

герпетической, цитомегаловирусной, Эпштейна-Барр и др. кроме того, обязательный контроль общих анализов крови и мочи с определением суточной потери белка, если она есть. Один раз в год проводится пункционная биопсия трансплантата для исключения возможного хронического отторжения и определения функционирующих клубочков.

У всех пациентов после трансплантации почки уровни эритроцитов и гемоглобина значительно выросли (рис. 22, 23).

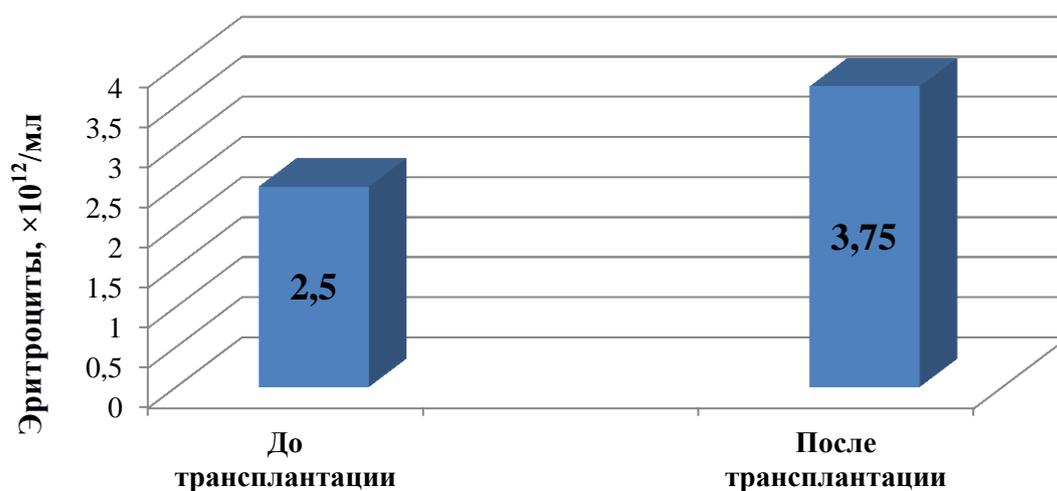


Рис.22 Динамика эритроцитов периферической крови до и после проведения трансплантации почки

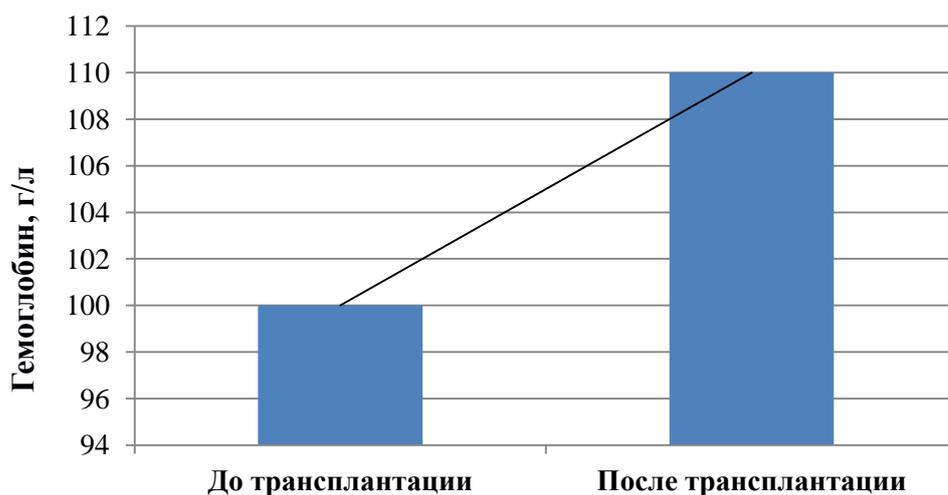


Рис.23 Динамика гемоглобина периферической крови до и после проведения трансплантации почки

Таким образом, средний уровень гемоглобина у пациентов составил 110,0 [105,5; 117,5] г/л.

На постоянном контроле находятся азотистые компоненты сыворотки крови и уровень суточной протеинурии.

Средние показатели креатинина сыворотки крови составили 85,2 [66,3; 188,8] мкмоль/л; мочевины 4,12 [2,49; 6,57] ммоль/л. Уровень суточной протеинурии был не высоким – 0,03 [0,0; 0,09] г/л.

Средний возраст к моменту трансплантации почек был $12,5 \pm 3,7$ лет. Максимальная продолжительность выживания трансплантата в наших наблюдениях составила 12 лет.

Главная из функций контроля – наблюдение и коррекция за иммуносупрессией. Дети получают комбинированную иммуносупрессию, включающую преднизолон (метипред), микофеноловую кислоту (майфортик), циклоспорин А (сандиммун) или такролимус (програф).

Большая часть наших пациентов получает такролимус. Один ребенок получает циклоспорин А, один ребенок находится на эверолимусе (сертикан), поскольку при применении такролимуса или циклоспорина А у развивалась гипертермия. Эверолимус – ингибитор сигнала пролиферации, воздействующий на наиболее важные причины прогрессирующей дисфункции трансплантата.

Допустимые цифры концентрации прографа (такролимуса) в сыворотке крови 2 – 8 нг/мл, циклоспорина А 230 – 460 нг/мл.

Известно, что основным фактором риска хронической нефропатии трансплантата являются: нефротоксичность, связанная с применением ингибиторов кальциневрина, пожилые доноры, острая реакция отторжения, цитомегаловирусная инфекция [193]. Для наших пациентов имеет особое значение два фактора – нефротоксичность циклоспорина А и цитомегаловирусная инфекция.

Таким образом, у наших пациентов в состав иммуносупрессии входит преимущественно такролимус, который имеет меньшее количество побочных эффектов и дает более длительное выживание трансплантата.

Одному ребенку в процессе наблюдения провели замену циклоспорина А на такролимус, так как при биопсии в почечном биоптате были обнаружены признаки отторжения. В этих случаях назначается метипред в дозе 400 мг/м² поверхности тела одновременно с переводом на такролимус. У данного препарата небольшой терапевтический интервал, что требует четкого его приема. В этих случаях особое значение имеет комплаентность пациента, его родителей (обычно мамы). По нашим наблюдениям, некомплаентным пациентам и тем пациентам, которых по тем или иным причинам не могут контролировать 2 раза в месяц концентрацию такролимуса, предпочтительнее применение циклоспорина А, у которого более широкий терапевтический интервал. В состав иммуносупрессии всем детям назначается майфортик (микофеноловая кислота). Третий компонент иммуносупрессии – преднизолон (метипред).

Безусловно, такая терапия вызывает выраженные изменения иммунитета у детей (таблица 22).

Таблица 22

Основные иммунологические изменения при тХПН у детей

Показатели	Группы обследованных детей		χ^2 , p
	Группа ХПН, ЗПТ II А (n=23)	Группа ХПН, пересадка II Б (n=21)**	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,7 [5,7; 11,0]	5,6 [4,1; 7,8]	$\chi^2=7,4$ p=0,03*
Лимфоциты, %	30,7 [26,1; 33,0]	27,6 [24,4; 30,2]	$\chi^2=6,3$ p=0,04*
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,5 [1,3; 1,6]	1,2 [1,0; 1,3]	$\chi^2=0,78$ p=0,63
CD3, %	57,5 [52,8; 61,2]	50,4 [48,2; 53,0]	$\chi^2=1,8$ p=0,54
Продолжение таблица 22			
CD3, 10 ⁹ /л	1,6 [1,6; 1,9]	0,78 [0,5; 0,9]	$\chi^2=4,2$ p=0,06
CD4, %	33,5	30,3	$\chi^2=7,4$

	[30,3; 35,6]	[29,5; 33,4]	p=0,02*
CD4, 10 ⁹ /л	0,62 [0,5; 0,8]	0,58 [0,5; 0,8]	$\chi^2=6,1$ p=0,04*
CD8, %	20,5 [18,5; 23,3]	18,1 [17,2; 20,3]	$\chi^2=4,3$ p=0,06
CD8, 10 ⁹ /л	0,40 [0,3; 0,4]	0,32 [0,3; 0,4]	$\chi^2=1,5$ p=0,33
CD16, %	20,5 [18,5; 21,6]	20,2 [18,7; 20,9]	$\chi^2=0,59$ p=0,89
CD16, 10 ⁹ /л	0,44 [0,4; 0,5]	0,39 [0,3; 0,4]	$\chi^2=1,6$ p=0,25
CD4/CD8	1,8 [1,7; 1,8]	1,7 [1,7; 1,8]	$\chi^2=1,0$ p=0,95
χ^2 , df 1, * достоверность при p<0,05			
** - дети обследованы в сроки 6 мес. после проведенной операции			

У пациентов с пересадкой почки при обследовании через 6 месяцев после трансплантации выявлены особенности иммунологической реактивности в виде В-лимфопении, недостаточности Т-клеточного звена иммунитета (абсолютное и относительное снижение CD3, CD4, CD8). Выявленные нарушения являются следствием перенесенной операции и проводимой иммуносупрессивной терапии. Наши данные совпадают с мнением других авторов [96].

При изучении иммунологических показателей пациентов через 3 года после оперативного вмешательства состояние иммунологической реактивности на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии характеризовалось: повышением количества лейкоцитов крови (8,9 [6,1; 14,5]×10⁹/л, p<0,05), уровня циркулирующих иммунных комплексов (64,0 [47,0; 86,0] усл.ед., p<0,05), а также уровня иммуноглобулинов классов М и G (1,1 [0,6;1,3], p>0,05 и 9,8 [7,2; 12,5] p<0,05 соответственно), процентного содержания популяции Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8) (рис. 24).

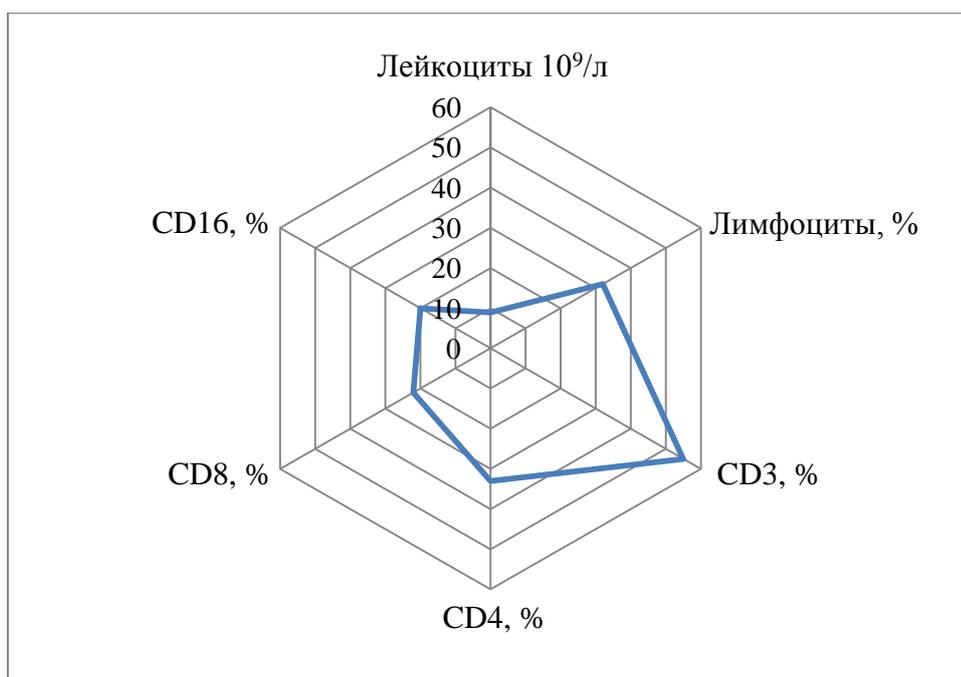


Рис. 24 Основные показатели иммунитета через 3 года после трансплантации почки

Однако, несмотря на значимое повышение показателей CD3, CD4, CD8-лимфоцитов референтных значений они не достигали, уровень CD16 оставался умеренно пониженным; таким образом, у пациентов сохранялась умеренная иммуносупрессия, необходимая для нормального функционирования трансплантата. Активация иммунных процессов, возможно, является следствием некоторого снижения эффективности иммуносупрессивной терапии.

Серьезной медицинской проблемой у наблюдаемых детей вследствие иммуносупрессии являются частые инфекционные заболевания. Частота вирусных инфекций колеблется от 2 до 7 в год. Для профилактики вирусных инфекций два раза в год детям проводили вакцинацию от гриппа.

Вторичные бактериальные инфекции в основном осложняют респираторно-вирусные заболевания и протекают в виде отитов, фарингитов. Мы учитываем то обстоятельство, что у детей на фоне мощной иммуносупрессии нельзя применять интерфероны и препараты, способствующие выработке интерферонов. Возможно применение

иммуноглобулинов и при необходимости противогерпетических и/или противоцитомегаловирусных препаратов. При выборе антибиотиков для лечения бактериальных инфекций учитывается их нефротоксичность, а также возможное влияние на концентрацию в крови иммуносупрессивных препаратов. При развитии инфекционных осложнений дети госпитализируются в стационар, в отдельную палату. Обязательно проводится внеочередной контроль концентрации такролимуса и циклоспорина А в крови. Доза микофеноловой кислоты на период болезни уменьшается или препарат отменяется полностью на 3–6 дней до купирования инфекции.

5.2 Взаимодействие с семьей, особенности психологического статуса и социализации пациентов

Мы провели анкетирование родителей 20 пациентов с пересаженной почкой, надо отметить, что все родители согласились на тестирование и готовы обсуждать открыто проблемы своих детей. Анкетирование было проведено через 3 года после выполнения операции трансплантации.

Возраст родителей изученных пациентов составил от 25 до 48 лет. 55,0% родителей имели высшее образование, однако 75,0% матерей являлись домохозяйками для возможности постоянного ухода за ребенком. Изменялся социальный статус матери – из дипломированного специалиста она превращалась в сиделку, соответственно круг общения был ограничен. Основная функция отца – материальное обеспечение семьи. При этом отмечено некоторое отдаление супругов, поскольку у матерей на первое место выходил ребенок.

В большинстве случаев семьи были полными (80,0%), в 20,0% ребенок воспитывался одним родителем, чаще мамой. В 5 семьях отцы ушли из семьи. В 12 семьях ребенок был единственным, у родителей присутствовал страх рождения второго ребенка с заболеванием почек.

В большинстве семей (85,0%) имеет место стремление к сотрудничеству, родители заинтересованы в делах своего ребенка, высоко оценивают его способности, активно ему помогают, поощряют самостоятельность. В 15,0% выявлено нейтральное отношение со снижением стремления к сотрудничеству, невысокой заинтересованностью.

В 70,0% семей отмечается гиперсоциализация с авторитарным поведением родителей по отношению к ребенку, навязыванием своей воли и постоянным контролем за его поведением.

Таким образом, имеет место нарушение межличностных внутрисемейных отношений, отдаление супругов друг от друга, поэтому родители пациента с пересаженной почкой нуждаются в помощи специалистов-психологов.

Приверженность наблюдению и лечению отмечена во всех семьях (20). Дети регулярно наблюдались в уронефрологическом центре. Родители заполняли самоотчет о лечении, а также вели дневник пациента с ежедневным контролем уровня АД, выпитой жидкости, веса, диуреза и температуры.

Тесное взаимодействие с семьей ребенка – необходимое условие выживаемости трансплантата. Речь идет, прежде всего, о приверженности лечению. Родители ребенка и сам пациент должны осознать важность постоянного приема иммуносупрессивных препаратов. Мать одного ребенка в наших наблюдениях самостоятельно уменьшала дозу такролимуса, скрывая это обстоятельство от врачей. В результате обследование давало ложные результаты, поскольку контроль концентрации препарата в крови по вине родителей проводился не до приема препарата, а после. Вследствие этого обстоятельства началось хроническое отторжение трансплантата и прогрессирование ХБП до 5 стадии за два года. Проведена операция удаления трансплантата. В настоящее время ребенок вновь переведен на ПАПД и готовится к трансплантации почки от другого родителя.

Наблюдая за пациентами с пересадкой почки, мы понимаем необходимость своевременного перевода ребенка на ПД для достижения лучших результатов в будущем после трансплантации почки. Нередко родители затягивали свое решение, длительное время не соглашались на проведение диализа, на трансплантацию почки, пока у детей не появлялись вторичные костные изменения, связанные с ХПН как следствие вторичного гиперпаратиреоза. Перитонеальный диализ как образ жизни ребенка иногда устраивает семью. Нередко требуется длительная предварительная работа с семьей еще до перевода ребенка на перитонеальный диализ, это помогает эффективности при последующей пересадке почки.

Важная задача врача-нефролога объяснить родителям, что ребенок должен прийти к ЗПТ в более сохранном состоянии – без признаков белково-энергетической недостаточности, анемии, рахитоподобных изменений. Поэтому беседы с родителями и детьми продолжаются врачом постоянно и после перевода ребенка на перитонеальный диализ и после пересадки органа.

Мы изучили психологический статус 14 детей-подростков с пересаженной почкой, используя тест коммуникативных умений Л. Михельсона, тест уровня общительности В.Ф. Ряховского и шкалу самооценки уровня тревожности Ч.Д. Спилберга и Ю.Л. Ханина.

При проведении данных тестов, мы выяснили, что изменения психологического статуса у детей зависят от длительности течения заболевания, степени выраженности проявлений ХПН и времени трансплантации почки. Таким образом, чем раньше ребенку проводится трансплантация, тем менее выражены изменения психологического состояния. При прогрессировании ХПН отмечается резкое изменение привычного жизненного стереотипа ребенка, необходимость строго соблюдения режима терапии, частые госпитализации, изменение привычных видов деятельности.

Тест коммуникативных умений Л. Михельсона показал, что у пациентов с длительной диализной терапией до трансплантации почки чаще

встречался зависимый тип реагирования с зависимостью взглядов, оценки и поведения личности от других людей. Агрессивный тип реагирования с категоричностью суждений, негативной оценки происходящего отмечен значимо реже по сравнению с детьми на диализной терапии (глава 4) и встречался у 1 пациента (7,1%). При проведении трансплантации в возрасте до 10 -12 лет выявлен компетентный тип реагирования с умением уступать в контакт с другими людьми, выражать положительные чувства, адекватно реагировать на поведение окружающих.

Оценка уровня общительности на основе теста В.Ф. Ряховского выявили проблемы общения у большинства детей (2 уровень общения). Сказывается ограничение эмоционально-личностного общения с близкими и сверстниками, отсутствие продуктивной деятельности, ограничение социальной активности. Наиболее явно социальная изоляция выражается в подростковом возрасте.

По шкале самооценки Ч.Д. Спилберга и Ю.Л. Ханина чаще определялась высокая тревожность (≥ 46 баллов) – у 78,6% детей, отмечены негативные переживания, связанные с опасениями за свою жизнь, неуверенностью, ощущением своей неполноценности.

Все дети с пересаженной почкой нуждаются в психолого-педагогической поддержке. При разработке программы психологической помощи, необходимо учитывать возраст ребенка на момент проведения трансплантации, выраженность проявлений ХПН, длительность заболевания.

Пересадка почки, безусловно, изменяет жизнь пациента в лучшую сторону, однако основное заболевание находится в тесной связи с социальным психологическим статусом ребенка, его образом жизни и воспитанием. Особую важность приобретает процесс социализации пациента – процесс взаимодействия личности и общества [18].

У ребенка возникает стигма восприятия себя как «больного» человека, с ограниченными возможностями, что угрожает в дальнейшем появлением нежелательных поведенческих реакций. Важная роль в воспитании и

развитии ребенка принадлежит семье, однако родители не всегда с этим справляются и больше надеются на воспитательную роль образовательных учреждений.

В результате анализа психологического статуса и опроса 14 детей с пересаженной почкой определено, что отношение родителей нередко принимало патологические формы и характеризовалось гиперопекой (50,0%) или чрезмерной строгостью (28,6%). Лишь 2 ребенка считали отношение к себе родителей нормальным. 1/2 детей расценивали свою болезнь как серьезный недостаток, который мешает им достичь высоких результатов в обучении. 64,3% детей отметили, что им интересно получать новые знания, такие пациенты хотят учиться, однако указывают на быструю утомляемость. 1/3 детей считают, что определились с будущей профессией. Они хотят обучаться в высших учебных заведениях. Спортом (непрофессиональным) занимаются только двое подростков (бег, гимнастика), остальные дети указали, что не хотели бы заниматься спортом.

При анализе психологических тестов и данных анкетирования подростков нами выделены признаки, свидетельствующие о нарушении процесса социализации у детей с пересаженной почки. Это малое участие в общественной жизни; низкая включенность в работу по дому; наличие патологических форм воспитания в семье; склонность к недооценке или переоцениванию собственных возможностей; длительное переживание неудач; наличие сложностей в отношениях со сверстниками; неудовлетворенность собственной жизнью; низкое стремление к самостоятельности.

Мы изучили дальнейшую судьбу пациентов. Дети с пересаженной почкой находятся на общем режиме с ограничением физической нагрузки, обучение продолжается индивидуально на дому по школьной программе. Один ребенок посещал обычный детский сад, потом пошел в обычную школу. Другие двое пациентов получают среднее профессиональное образование, двое учатся в высшем учебном заведении и пятеро работают.

Один пациент после пересадки трупной почки и гибели трансплантата вернулся к программному гемодиализу. Другая взрослая пациентка из-за искривлений конечностей также не работает.

Следует подчеркнуть, что после пересадки почки жизнь пациента и его окружения меняется. Многие взрослые люди с пересаженным органом живут и работают, имеют семью. Пятеро пациентов, которые в настоящее время работают, получили высшее образование. Девушка 28 лет работает врачом, молодые люди 29 и 24 лет – экономистами, еще двое – 25 и 27 лет – программисты.

Клиническое наблюдение 5.

Девушке К. в настоящее время 28 лет. Проблемы со здоровьем начались с 7 лет, когда незаметно развилась анемия, рефрактерная к лечению. После обследования в клинических условиях была выявлена тХПН вследствие гипо- и кистозной дисплазии почек. По жизненным показаниям была переведена на хронический гемодиализ, затем был подключен и перитонеальный диализ в связи с развившимися сердечно-сосудистыми осложнениями. На диализной терапии девочка пробыла 9,5 лет. На переезд в Москву для проведения аллотрансплантации почки родители не соглашались. С открытием в г. Самара центра трансплантации почек девочка была взята в лист ожидания. В 2007 году ей выполнена трансплантация трупной почки. Получает иммуносупрессивную терапию (циклоsporин А, микофеноловую кислоту, преднизолон), противоязвенные препараты, идеально соблюдает диету. Гомеостатические параметры держатся практически в пределах допустимых значений. Так, колебания креатинина в сыворотке крови составляют 77-79 мкмоль/л, мочевины – 9-11 ммоль/л, калия – 4-4,5 ммоль/л, натрия – 145-147 ммоль/л. Гемоглобин составляет в среднем – 110 г/л. В общем анализе мочи плотность мочи до 1012. Артериальное давление максимально повышается до 120/80 мм рт. ст. Девочка всегда была позитивно настроена, открыта для общения. После трансплантации почки закончила медицинский колледж и поступила в медицинский университет. По этому

случаю хочется сделать небольшие комментарии. Эта девушка с удовольствием встречается с пациентами, которым предстоит пересадка почки, беседует с ними. Посещает уронефрологический центр.

Известно, что дети уже на диализной терапии в отличие от здоровых людей имеют более высокую личностную и реактивную тревожность. Встреча и беседы с такой пациенткой, о которой мы говорили выше, действует на психику ребенка как консультация профессионального психолога.

5.3 Оценка выживаемости почечного трансплантата

Годичная выживаемость почечных трансплантатов составила 100,0%, 5-летняя – 90,5%, 10-летняя – 85,7% (10 лет с момента трансплантации прошло у 7 пациентов). Причиной утраты почечного трансплантата было несоблюдение предписанного режима иммуносупрессии с развитием хронического отторжения (хронической трансплантационной нефропатии) – в 4,8%.

Летальности в детском возрасте (до 18 лет) после пересадки почки нами не отмечено.

Погибли двое взрослых подростков, летальность составила 9,5%. В настоящее время трансплантат продолжает функционировать у 18 пациентов (85,7%).

Двое пациентов умерли в 2019 г. возрасте 19 и 20 лет уже после завершения исследования.

Клиническое наблюдение 6.

Пациент И., 2000 г.р., болен с рождения. В возрасте 17 дней выявлена патология почек: врожденная патология развития мочевой системы. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Наблюдался в уронефрологическом центре СОКБ им. В.Д. Середавина. В 2007 г. во время обследования выявлена терминальная стадия хронической почечной недостаточности. В

течение 2 лет проводился перитонеальный диализ, в 2009 г. проведена родственная аллотрансплантация почки. С 2012 года стала отмечаться дисфункция трансплантата – снижение диуреза, уремия, анемия, метаболический ацидоз. В связи с этим ребенок стал получать перитонеальный диализ. В 2013 году проведена трансплантантэктомия.

Подросток наблюдался в уронефрологическом центре с диагнозом: ХПН, терминальная стадия. Ренопривное состояние после билатеральной нефрэктомии, аллотрансплантации от родственного донора (от отца в 2009 г). Дисфункция трансплантата. Трансплантантэктомия в 2013 г. Автоматизированный перитонеальный диализ. Симптоматическая артериальная гипертензия III ст. Дилатационная кардиомиопатия. Недостаточность аортального клапана I ст. НК II. Состояние после преходящего нарушения мозгового кровообращения в бассейне средней мозговой артерии слева, легкий центральный гемипарез. Анемия легкой степени, смешанного генеза. Вторичный гиперпаратиреоз. Нефрогенная остеодистрофия.

В течение 4,5 лет подросток находился на ПАПД.

В 2019 году пересажена трупная почка, произошло острое отторжение трансплантата, смерть через 5 дней после пересадки.

Клиническое наблюдение 7.

Мальчик К., 1999 г.р., ХПН сформировалась в возрасте 2 месяцев вследствие врожденной патологии развития мочевой системы: двухсторонний пузырно-почечный рефлюкс.

Наблюдался с диагнозом: Рефлюкс-нефропатия. Вторичный пиелонефрит с исходом в нефросклероз. ХПН, терминальная стадия. Заместительная почечная терапия: ПАПД с июля 2008 года по май 2011 года.

В 2011 г. в Москве проведена аллотрансплантация родственной почки. С сохранной функцией трансплантанта жил в течение 8 лет.

В 2019 году погиб вследствие лимфомы средостения.

Постоянный амбулаторный перитонеальный диализ продлевает жизнь пациентам, рожденным в состоянии тХПН, начиная с первых месяцев жизни. В уронефрологическом центре наблюдались трое детей в возрасте от 2-х недель до 1,5 месяцев жизни с терминальной ХПН вследствие тяжелой врожденной и наследственной патологии почек (двусторонний мегауретер, аутомно-рецессивный поликистоз почек с экстремальной нефромегалией). Один ребенок в возрасте 5 месяцев с наследственной патологией умер от полиорганной недостаточности. Другие в возрасте 2–5 лет находятся на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе. В свое время родители отказались от прерывания беременности после пренатальной диагностики тяжелой патологии почек.

Заключение по главе.

Развитие современных технологий заместительной почечной терапии (гемодиализа, амбулаторного постоянного перитонеального диализа) детскому населению Самарской области при хронической почечной недостаточности позволило снизить смертность детей (с 16,5% в 2005 г. до 5,5% в 2015 г. – снижение летальности в 3,0 раза). В последние годы с развитием трансплантации почек дети с тХПН не умирают.

Формирование областного регистра детей, куда включаются пациенты с хронической болезнью почек (3–5 стадии) позволяет дифференцированно подходить к медицинскому наблюдению, своевременно планировать перевод на диализную терапию как этап подготовки к трансплантации почек.

Одна из основных задач нефролога – индивидуальный подход к каждому больному, необходимо реабилитировать каждого пациента до восстановления его трудоспособности.

В наблюдении за пациентами с пересаженной почкой большое значение имеет партнерское взаимодействие с семьей, приверженность терапии родителей и пациентов.

Глава VI. Многофакторные модели реального течения хронической болезни почек с исходом в терминальную почечную недостаточность.

Индивидуальный подход к ведению пациентов с ХБП

6.1 Основные факторы риска формирования тХПН

На протяжении последних лет нами не отмечено ни одного перехода ХБП в терминальную стадию у пациентов нашего уронефрологического центра.

В педиатрии группы риска по развитию ХБП с исходом в почечную недостаточность отличаются от взрослых пациентов. Среди них к мощным факторам риска относятся врожденные пороки развития органов мочевой системы, особенно обструктивные уропатии. Именно врожденные пороки развития почек и мочевыводящих путей, САКУТ-синдром (гидронефроз, уретрогидронефроз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс) являются ведущей причиной терминальной ХПН. Поэтому дети с САКУТ-синдромом – это высокая группа риска по развитию хронической почечной недостаточности. По нашим данным неблагоприятное течение ХБП с последующим быстрым прогрессированием отмечено у пациентов, перенесших ГУС, ОПН с исходом в хронический тубулоинтерстициальный нефрит. В этом мы убедились, не только изучая причины терминальной ХПН, но и проведя катамнез детей, перенесших ГУС, ОПН. На нашей территории целенаправленно мониторируются данные пациенты. С целью снижения риска формирования терминальной ХПН ранее были приняты организационные решения (создание отделения экстракорпоральных методов лечения на базе СОКБ, в 2009 году трансформированное в детский областной диализный центр); проведена большая информационная работа с врачами первичного звена, внедрен алгоритм действия врача при подозрении на ГУС и качественное управление реабилитацией детей путем создания областного регистра больных (начиная с периода 2005 года).

Кроме этого, создан региональный регистр больных с ХПН с целью формирования потребности детского населения Самарской области в высокотехнологичных методах ЗПТ; разработаны персонифицированные индивидуальные карты (карта динамического наблюдения больного с ХПН с таблицей проводимой терапии); формализованы выписки для детских поликлиник с рекомендациями для последующего наблюдения за ребенком.

В регистр детей с ХПН по состоянию на конец 2018 года внесены сведения о 43 детях (из них 9 с функционирующим почечным трансплантатом, 9 пациентов перешли во взрослую сеть). С тХПН наблюдаются 9 детей (ХБП 5 ст.), все они находятся на заместительной почечной терапии (большинство получают ПАПД); 25 пациентов – с додиализными стадиями (ХБП 3-4 ст.) получают консервативное лечение.

В нашем исследовании мы выявили и проанализировали основные факторы риска формирования тХПН у детей:

- формирование нефропатии на фоне врожденных пороков развития, почечного дисэмбриогенеза ($\chi^2 = 48,5, p=0,00$)*;
- формирование нефропатии на фоне наследственного нефрита ($\chi^2 = 30,6, p=0,00$)*;
- формирование тубулоинтерстициального нефрита вследствие исхода ГУС ($\chi^2 = 36,8, p=0,00$);
- сохранение артериальной гипертензии ($\chi^2 = 24,4, p=0,00$);
- прогрессирующее снижение СКФ ($\chi^2 = 33,9, p=0,00$);
- ранний возраст дебюта заболевания ($\chi^2 = 19,1, p=0,00$).

* - ANOVA Kruskal-Wallis, достоверность при $p < 0,05$.

У всех изученных пациентов основной причиной формирования тХПН явились тубулоинтерстициальные поражения почек (на фоне ПМР, врожденных обструктивных уропатий, наследственных поражений органа – гипо- и дисплазии почек, поликистоза и др., а также ХТИН после

перенесенного ГУС). Тубулоинтерстициальные поражения нефрона с уродинамическими или гемодинамическими нарушениями, а также воздействием инфекционного агента приводят к фиброзированию интерстиция почек, атрофии канальцев. Вовлечение гломерул в процесс происходит вторично.

Наши данные согласуются с исследованиями отечественных нефрологов. Так, А.А. Вялкова с соавт. наблюдали 92 детей с ХБП, в том числе 52 пациентов с ХПН в Оренбургской области. Авторы указывают на тубулоинтерстициальные заболевания как основную причину формирования патологии в 91,1% наблюдений [12].

Независимо от преобладания тубулярных или гломерулярных механизмов прогрессирования почечной патологии итогом патологического процесса при тХПН является нефросклероз. Именно от скорости склерозирования паренхимы почек зависят темпы прогрессирования ХПН [75, 63]. При утрате функционирующих нефронов в действующих происходят компенсаторные изменения гемодинамики с возникновением гиперперфузии капилляров клубочков. Интактные нефроны постепенно теряют свои функции, возникает персистирующая протеинурия. В результате гипертензии клубочков почек, стойкой гиперфльтрации происходит гипертрофия и склероз последних.

6.2 Многофакторные модели формирования ХПН

Мы оценили реальное течение ХБП с исходом в ХПН с учетом скорости прогрессирования процесса при врожденных аномалиях мочевыводящих путей, наследственных заболеваниях и тубулоинтерстициальном поражении почек, возникшем вследствие перенесенного ГУС (рис. 25).

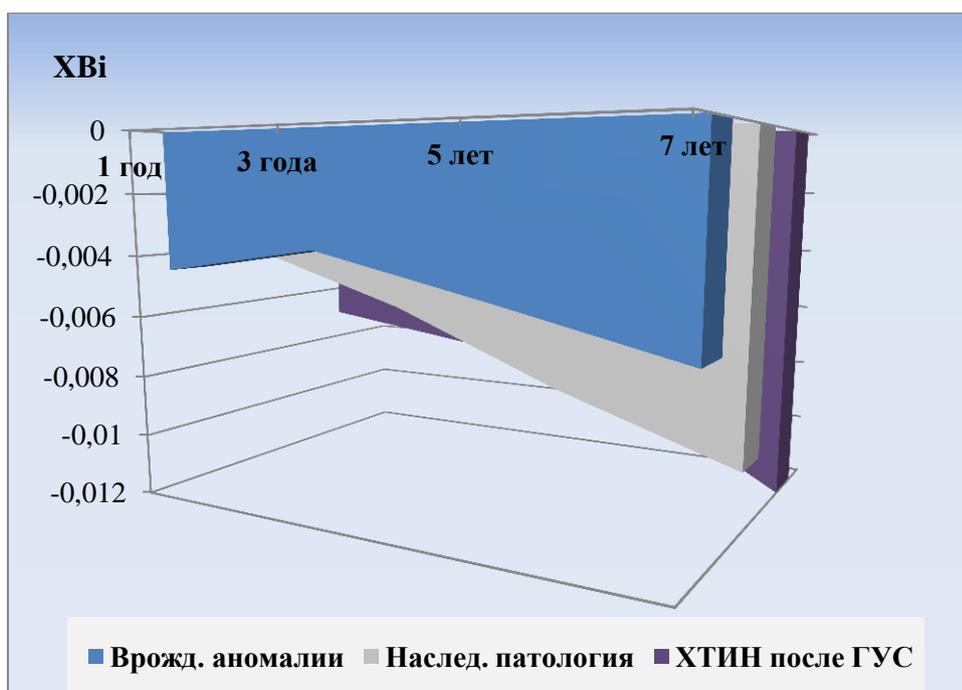


Рис.25 Математические модели течения ХБП с исходом в ХПН у детей с различной нозологией

В итоге было определено, что при врожденных аномалиях идет более медленное прогрессирование до тХПН. Через 7 лет проспективного наблюдения функции почек были более сохранными у данных больных, по сравнению с пациентами с ХТИН после перенесенного ГУС.

Мы рассчитали коэффициенты влияния (P_i) основных показателей функционального состояния почек: канальцевой реабсорбции, максимальной относительной плотности мочи, титруемой кислотности, α_1 -микроглобулина мочи, СКФ и креатинина сыворотки крови у изученных пациентов.

Результаты представлены в таблице 23.

Результаты оценки коэффициентов влияния, отражающих функциональное состояние почек, показывают, что через год после перенесенного заболевания независимо от его этиологии, более выражены канальцевые нарушения (снижение канальцевой реабсорбции, повышение титруемой кислотности, α_1 -микроглобулинурия). Что свидетельствует о преобладании тубулоинтерстициальных изменений в раннем восстановительном периоде.

**Коэффициенты влияния показателей функционального состояния
почек при формировании ХПН**

Признаки	Группы обследованных детей с ХПН			Н, р
	Врожденные аномалии (n=21)	Наследствен- ная патология (n=15)	ХТИН после ГУС (n=8)	
Через 1 год				
Канальцевая реабсорбция, %	18,7	10,5	32,2	Н=12,5 р=0,00*
ρ_{\max} , у.е.	5,5	5,1	8,3	Н=6,3 р=0,04*
Титруемая кислотность, мг/сут	34,4	36,8	27,4	Н=4,7 р=0,06
$\alpha 1$ -МГ ¹ , мг/дл	45,5	40,9	53,3	Н=9,8 р=0,01*
СКФ, мл/мин/1,73м ²	8,8	11,4	14,6	Н=3,6 р=0,08
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	22,2	10,4	28,3	Н=19,5 р=0,00*
Через 3 года				
Канальцевая реабсорбция, %	5,6	7,7	16,4	Н=7,5 р=0,03*
ρ_{\max} , у.е.	2,1	1,5	5,5	Н=3,2 р=0,09
Титруемая кислотность, мг/сут	14,4	9,3	19,0	Н=14,3 р=0,00*
$\alpha 1$ -МГ, мг/дл	30,6	16,7	48,6	Н=52,5 р=0,00*
СКФ, мл/мин/1,73м ²	5,2	4,5	20,2	Н=26,8 р=0,00*
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	8,4	4,1	12,5	Н=7,7 р=0,03*
Через 5 лет				
Канальцевая реабсорбция, %	15,7	10,8	26,3	Н=13,0 р=0,00*
ρ_{\max} , у.е.	11,6	11,1	9,4	Н=1,5 р=0,19

Продолжение таблицы 23				
Титруемая кислотность, мг/сут	32,1	24,6	45,5	H=14,6 p=0,00*
α_1 -МГ, мг/дл	36,4	24,2	47,3	H=20,8 p=0,00*
СКФ, мл/мин/1,73м ²	15,5	23,0	42,2	H=33,9 p=0,00*
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	12,8	24,2	20,4	H=12,3 p=0,00*
Через 7 лет				
Канальцевая реабсорбция, %	25,9	29,9	55,6	H=27,8 p=0,00*
ρ_{\max} , у.е.	26,3	18,7	23,4	H=4,8 p=0,06
Титруемая кислотность, мг/сут	34,5	30,8	52,0	H=30,6 p=0,00*
α_1 -МГ, мг/дл	35,1	40,7	80,5	H=78,8 p=0,00*
СКФ, мл/мин/1,73м ²	42,4	54,3	58,8	H=24,4 p=0,00*
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	11,3	18,8	25,4	H=19,1 p=0,00*
ANOVA Kruskal-Wallis, df 2, * достоверность при p<0,05 ¹ α_1 - микроглобулин (α_1 -МГ) - белок мочи с низкой молекулярной массой изучен для оценки функции проксимальных канальцев				

Подобную динамику можно отметить и через 3 года после дебюта заболевания. Однако спустя 5 лет значительно повышаются коэффициенты влияния СКФ и уровня креатинина в сыворотке крови. Через 7-летний период значительно нарушаются все функциональные показатели, которые имеют высокую статистическую достоверность (p<0,001).

При этом коэффициенты влияния также показывают, как и математические модели, что функции почек значительно снижаются со временем в большей степени у детей с ХТИН после ГУС.

6.3 Индивидуальный подход к ведению пациентов с ХБП

Полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что при наблюдении пациентов с ХБП необходимо учитывать многие факторы: высокий риск прогрессирования заболевания и формирования ХПН; полисистемность поражения; тщательный мониторинг состояния пациентов, лабораторно-функциональные показатели; привлечение многих специалистов для наблюдения данных больных.

1. Оценка риска формирования ХБП при ОПН может осуществляться с учетом наиболее значимых факторов риска с высоким диагностическим коэффициентом: сочетание с врожденной патологией органов мочевыводящей системы; длительная анурия в остром периоде; наличие неврологической симптоматики, артериальной гипертензии; нарушения канальцевых функций почек в восстановительном периоде; микроглобулинурия. При определении риска развития хронического процесса можно использовать метод последовательного анализа А. Вальда.

2. Определение преимущественного уровня поражения нефрона (патент РФ на изобретение «Способ диагностики поражения отдела нефрона при заболеваниях почек у детей») позволит определить тактику нефролога при дальнейшем наблюдении ребенка.

3. Создание регистров детей высокого риска формирования ХБП, прогрессирования в ХПН позволит оценить реальное клиническое течение болезни, повысить эффективность диагностики и лечения. Регистр позволит выявить реальную распространенность и заболеваемость на территории Самарской области.

4. Организационно важно ведение пациентов с ХБП, ХПН в уронефрологическом центре с составлением индивидуального графика наблюдения и обследования для каждого ребенка.

Мероприятия, проводимые после дебюта заболевания.

Профилактика формирования ХПН должна начинаться своевременно при наблюдении ребенка после дебюта почечного заболевания. Так, восстановительный период после перенесенного ГУС, ОПН не имеет четко оформленных временных границ. При благоприятном течении он продолжается до 5 лет. При сохранении мочевого синдрома, снижении СКФ, эпизодов артериальной гипертензии ребенка с диспансеризации не снимают.

Нами рекомендован ранний длительный прием ингибиторов АПФ на фоне лечебного питания, начиная с ХБП 1 стадии ($СКФ \geq 90$ мл/мин/1,73м²). Мы использовали эналаприл в субгипотензивной дозе (0,3-0,5 мг/кг/сут) для нормализации показателей параметров почечного кровотока. С нашей точки зрения необходимо включать ингибиторы АПФ в схему терапии ХБП для улучшения долгосрочной функции и выживаемости почек. Ингибиторы АПФ действуют на факторы прогрессии ХБП, блокируют потенциально негативные эффекты ангиотензина II, препятствуют развитию нефросклероза [33].

Учитывая полисистемность поражений при ХБП, в диспансеризации больных помимо нефролога и уролога должны участвовать многие специалисты: гастроэнтеролог, невролог, кардиолог, гематолог, иммунолог, а при наличии показаний и психолог, психотерапевт. Наиболее часто наблюдаются симптомы поражения органов пищеварения, нервной, сердечно-сосудистой системы. С учетом данных осложнений, при наличии нарушений со стороны иммунной системы необходимо проводить индивидуальную коррекцию медикаментозных и немедикаментозных методов реабилитации, лечебного питания.

Алгоритм ведения пациента, начиная с острого периода болезни, представлен на рис. 26.



Рис. 26 Алгоритм ведения нефрологического пациента, профилактика ХБП, ХПН

Дети, перенесшие ГУС, ОПП при плановом хорошо отрегулированном мониторинге представляют реальную группу для эффективной продолжительной профилактики прогрессирования ХБП, лечения многих сопутствующих заболеваний.

Мероприятия в восстановительном периоде заболевания.

Очень важным аспектом является раннее выявление хронической болезни почек. С этой целью, возможно, оценивать риск формирования хронического процесса у нефрологического больного, определять уровень преимущественного поражения.

Нами показано, что при преобладании тубулоинтерстициальных изменений у детей сохраняется высокий риск быстрого прогрессирования в ХПН, поэтому необходимо раннее начало профилактики и лечения ХБП (начиная с 1 ст.).

Одним из несложных, неинвазивных диагностических тестов, позволяющих оценить уровень поражения и степень прогрессирования нефропатии, является определение уровня α_1 -микроглобулина мочи. У детей с ХБП необходимо оценивать данный маркер, начиная с восстановительной стадии острого периода болезни.

Особую значимость в данном случае приобретает нефропротективная стратегия ведения больного с ХБП. Она подразумевает использование препаратов с доказанной эффективностью, способных достоверно снижать скорость снижения функции почек. Нефропротекция должна включать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторы ангиотензивных рецепторов первого типа (БРА) – не менее 12 месяцев. Данные препараты имеют определенные преимущества, в частности, способны уменьшать протеинурию (альбуминурию). Ингибиторы АПФ и БРА хорошо сочетаются с мочегонными средствами и антагонистами кальция [82].

Многими авторами доказана высокая эффективность нефропротективной терапии иАПФ на ранних стадиях ХБП [25].

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы играет основную роль в развитии и прогрессировании ренальной гипертензии [75]. Поэтому еще одной важной целью нефропротекции является снижение АД ниже 95 перцентиля согласно возрасту пациента. У детей нередко целевые уровни АД достигаются путем использования иАПФ с антагонистами кальция.

Основными принципами ведения пациентов с ХБП на ранних стадиях должны стать следующие: раннее начало профилактики прогрессирования и лечения ХБП.

Мероприятия при прогрессировании заболевания в ХПН.

При формировании ХБП 3-4 ст. и переходе в ХБП 5 ст. важно своевременное начало диализной терапии.

Показания для начала диализной терапии:

1. Тяжелый отечный синдром, резистентный к консервативной терапии;
2. СКФ ≤ 15 мл/мин/1,73м²;
3. Уровень мочевины ≥ 30 ммоль/л;
4. Снижение толерантности к обычной дневной активности, задержка роста, потеря аппетита.

Диализ у ребенка необходимо начинать до того, как СКФ снизится до уровня 6 мл/мин/1,73м².

У пациентов групп высокого риска (с ранним дебютом болезни; при формировании нефропатии на фоне ВПР, наследственных поражений или исхода ГУС; при прогрессирующем снижении СКФ) предпочтительно более раннее начало диализа.

Соблюдение диеты с регулярным контролем нутритивного статуса, ведением пищевого дневника, при необходимости консультация диетолога. Важно ограничение потребления соли (не более 5 г/сут). Кроме этого,

ограничение белка в зависимости от снижения СКФ: при умеренном снижении – 0,6-0,7 г/кг/сут; при выраженном снижении (ХБП 4 и 5 ст.) – 0,3 г/кг/сут. Нередко при прогрессировании заболевания у пациентов возникает нарушение аппетита, отвращение к мясной пище, это может привести к развитию синдрома белковоэнергетической недостаточности (нарушение синтеза жизненно важных протеинов, катаболизм мышечного белка, увеличение содержания азотистых шлаков).

Мы обратили внимание на позитивное влияние добавления кетостерила в малобелковую диету детей с ХПН на массо-ростовые показатели. Препарат кетостерил включает кетоаналоги незаменимых аминокислот. Он очень важен для обеспечения положительного баланса белка при применении малобелковой диеты с целью замедления прогрессирования ХПН [39]. Кетостерил назначался в дозировке 1 таб/5кг/сут.

Другие проявления белковоэнергетической недостаточности наблюдались у пациентов с ХПН в виде снижения тканевой эластичности, тонких ломких волос, мышечной слабости.

Следует учесть, что при проведении программного гемодиализа и перитонеального диализа диета ребенка с ХПН становится более свободной. Если ребенок получал ПАПД в домашних условиях, в семье контролировался его вес – прибавка массы тела в междиализный период. При лечении перитонеальным диализом вес ребенка должен оставаться стабильным. Ограничивались жидкость, соли натрия, калия. Белок назначался по возрасту, обеспечивалась высокая калорийность пищи. На этом этапе лечения разрешалось мясо, рыба, птица, яйца. Одной из особенностей больных ХПН – плохой аппетит. Поэтому рекомендовался более четкий прием пищи, малыми порциями, употребление калорийных продуктов.

Поскольку диета на этапе постоянного ПАПД расширялась, кетостерил в схему лечения этих больных не включался. Он оставлен только на консервативном этапе больных с 3–4 стадиями ХБП.

Другие назначения на этапах развития ХБП – кальцитонин-спрей – антагонист паратиреоидного гормона, который совместно с ним участвует в обмене кальция в организме. Препарат использовали по 2000 МЕ 2 раза в неделю, интраназально или 25 мкг по 2 таблетки 1 раз в день.

Крайне важна для пациентов с ХБП коррекция анемии до нормальных возрастных значений. Многие отечественные и зарубежные авторы пишут о полиэтиологичности нефрогенной анемии и сложности ее терапии [68, 103, 133]. Нефрогенная анемия по критериям NICE — это снижение гемоглобина (Hb) менее 110 г/л у взрослых и детей старше 2 лет и менее 100 г/л у детей младше 2 лет при наличии доказанной ХБП (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²) [20]. С целью коррекции анемии использовали эритропоэтин (эритростим, эпокрин) 2000 МЕ подкожно 1 раз в неделю. Пациентам, находящимся на ЗПТ, эритропоэтин вводили внутривенно или подкожно на очередном сеансе диализа.

Коррекция фосфорно-кальциевого обмена является непростой задачей для нефролога [22]. С целью коррекции фосфорно-кальциевого обмена назначали активные формы витамина D и препараты кальция (кальцитриол и альфакальцидол, кальций Д3 Никомед).

Мы внедрили индивидуальный подход к ведению пациентов с ХБП и ХПН в работу уронефрологического центра с 2012 года.

По данным центра за последние 3 года не было выхода в тХПН.

Число летальных исходов снизилось в 3,0 раза (с 16,5% в 2005 г. до 5,5% в 2015 г.). С 2015 года смертности в детском возрасте не отмечено.

Заключение по главе.

Результаты наблюдений, изложенных в данной главе, свидетельствуют о целесообразности продолжения ведения регистров пациентов определенных групп, в частности, перенесших ГУС, ОПП и детей с ХПН. А также создание регистров детей с высоким риском формирования ХБП, у которых соответственно высокий риск развития тХПН.

Исследование стандартных клинико-лабораторных и дополнительных иммунологических показателей крови, использование новых методов диагностики и прогнозирования исходов заболевания позволяют верифицировать развитие ХБП, ее прогрессирование, предупредить формирование тХПН за счет применения нефропротекции, коррекции сопутствующих состояний, тщательного мониторинга и индивидуального подхода к каждому пациенту.

В основе замедления прогрессирования ХБП лежит ранняя и своевременная консервативная терапия; при формировании ХБП 3-4 ст. – своевременное начало диализной терапии до развития тяжелых осложнений у пациента, значимо ухудшающих дальнейший прогноз.

Заключение

ХБП приобрела эпидемиологический и социальный статус междисциплинарной проблемы [165]. Во всем мире растет число детей и подростков с ХБП, терминальной ХПН, трансплантированной почкой [54, 72, 14, 197, 110]. Этот вид заместительной почечной терапии – наиболее эффективный, способствующий интеграции ребенка в общество по сравнению с другими процедурами заместительной почечной терапии (хронический гемодиализ, постоянный амбулаторный перитонеальный диализ) [28].

В настоящее время дети не умирают от терминальной почечной недостаточности именно за счет развития и совершенствования заместительной почечной терапии [2]. Пересадка почки детям осуществляется преимущественно за счет родительской (аутотрансплантация) или взрослой донорской почки за счет государственных средств. В Стамбульской декларации трансплантологов (2008) определены профессиональные принципы и стандарты трансплантации органов. Наша задача – обеспечить максимально возможный уровень качества жизни для любого гражданина страны [1, 2].

С учетом актуальности проблемы в стране действует Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 27.12.2019, с изм. от 13.01.2020) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 08.01.2020), ст. 47 «Донорство органов и тканей человека и их трансплантация (пересадка)». Закон рассматривает пересадку органов как гуманитарную функцию государства, в реализации и понимании которой необходимо участие не только медицинской общественности, но и граждан нашей страны [15].

Дети с ХПН – это дети-инвалиды. Современная стратегия в организации помощи детям с ограниченными возможностями имеет гуманистический характер и нацелена на создание благоприятных условий

для защиты права ребенка в жизнь, равноправие, предупреждение дискриминации его в обществе, на доступность медицинской помощи, образование, обеспечение достойного места в социуме.

Рядом исследователей и нами доказано, что семья ребенка-инвалида как единое системное образование испытывает влияние тяжелого стресса. Отмечен кризис брака, нарастание психологических проблем у братьев и сестер по мере ухудшения состояния ребенка. В этой ситуации вся семья нуждается в помощи психолога [53, 79].

Болезнь отрицательно влияет и искажает психологическое отношение ребенка с окружающим миром.

В настоящее время актуальным является раннее выявление ХБП и ХПН; формирование регистра детей с высоким риском развития ХПН; своевременное начало заместительной почечной терапии (ЗПТ).

Важно обеспечить адекватное питание пациента с ХПН, проводить коррекцию ацидоза, баланса кальция и фосфора; обеспечить достаточный уровень гемоглобина и нормальное физическое развитие ребенка. По данным С. Bizzarri et al, 2018, до 80% детей с ХПН имеют нормальное физическое развитие [113]. Необходимо предупредить такие осложнения как гипертонические кризы, развитие судорог [152]. Одной из проблем являются респираторно-вирусные, герпесвирусные инфекции на фоне развивающегося иммунодефицитного состояния.

На территории Самарской области в 1996 году был создан областной детский уронефрологический центр, позже областной диализный центр – которые успешно функционируют. На базе центра внедрен реестр детей с ХБП, начиная с 3 стадии болезни. Создание регистра – это обязательное условие для дальнейшего планирования развития заместительной почечной терапии [52].

Несмотря на то, что во всем мире достаточно четко выработана тактика ведения детей с ХПН, остается много нерешенных вопросов, в частности выявление региональных особенностей в причинах ХПН и ее манифестации.

Нуждаются в дальнейшей разработке оптимизация диагностики и прогнозирование исходов заболевания по мере формирования ХБП, начиная с ранних стадий. Требуется обобщение особенностей ведения детей с пересаженной почкой. Необходимо изучение групп детей высокого риска по развитию терминальной почечной недостаточности. Также актуально учитывать все перечисленные вопросы, связанные с ХБП и ХПН, поэтому нами было предпринято настоящее исследование.

Цель исследования: разработка комплекса диагностических и прогностических мероприятий для профилактики прогрессирования хронической болезни почек 3–5 ст. у детей на этапах консервативной и заместительной почечной терапии (диализ, трансплантация почек).

Для реализации поставленной цели проведены ретро- и проспективные наблюдения: анализ причин ХПН 3–5 стадий и особенности манифестации хронической болезни почек на территории Самарской области. Изучен каdamнез детей, перенесших ГУС, ОПП, особенности исходов заболевания, ранжированы основные факторы риска формирования ХБП у детей, перенесших ОПП. Проведен мониторинг клинико-лабораторных и иммунологических проявлений заболевания у детей, страдающих 3–5 стадиями ХБП, а также их психологическое тестирование. Дана оценка эффективности постоянного амбулаторного перитонеального диализа.

В задачи исследования входили также анализ факторов риска отрицательного прогноза у детей с ХБП, построение многофакторных моделей реального течения ХБП для оценки оптимальных подходов к коррекции лечения. Обобщение особенностей ведения детей с пересаженной почкой. Разработка системы индивидуальной профилактики ХБП в группе высокого риска по ее развитию.

Для решения поставленных задач проведено ретроспективное и проспективное исследования. Были проанализированы причины развития тХПН у 51 ребенка за 10-летний период 2009–2018 гг. Подтвердилась

ведущая роль врожденной и наследственной патологии органов мочевой системы (78,8%). Далее следовал ХТИН вследствие перенесенного ГУС, ОПП и заболевания единственной почки. Гломерулярная патология как причина терминальной ХПН у детей от рождения и до 18 лет занимает последнее место, становясь более актуальной у взрослых пациентов.

Ретроспективно изучен исход ГУС, ОПП у 61 ребенка через 5–9 лет после острого эпизода. Обнаружено формирование хронического тубулоинтерстициального нефрита с нарушением канальцевых функций и с постепенным снижением скорости клубочковой фильтрации. Дети входят в число «часто болеющих», нуждающихся в консультации помимо нефролога, невролога, гастроэнтеролога, иммунолога и некоторых других специалистов. Прогрессирование ХБП отмечено более чем у половины пациентов – 51,8%, выход в терминальную ХПН выявлен у 12,5% детей. Летальный исход за эти годы составил 8,2% в остром периоде ОПП, 1,8% – в отдаленном периоде.

Проведено ранжирование факторов риска формирования ХБП у детей, перенесших ОПП с помощью метода последовательного анализа А. Вальда. Используя 22 наиболее информативных показателя, определили сумму баллов диагностических коэффициентов. При индексе + 13 баллов и более отмечена высокая вероятность формирования ХБП; при индексе менее +13 баллов отмечена невысокая вероятность формирования прогрессирования заболевания. Информативность подтвердили критериями доказательной медицины, используемый метод доказал свою высокую чувствительность, специфичность и диагностическую точность.

Разработан новый способ диагностики поражения отдела нефрона, который был подтвержден патентом на изобретение «Способ диагностики поражения отдела нефрона при заболеваниях почек у детей» №2519648 от 16.04.2014 г. Данный способ имеет высокую диагностическую точность, чувствительность и специфичность и может широко использоваться в практической нефрологии. С успехом применяется в уронефрологическом центре СОКБ им. В.Д. Середавина.

Этот ретроспективный раздел работы показал, что дети, перенесшие ГУС, ОПП – высокая группа риска по прогрессированию ХБП, с исходом в тХПН, и они нуждаются в особом внимании.

Далее мы проанализировали на основе клинико-метаболического, иммунологического и функционального мониторинга течение ХБП у детей на ранних этапах лечения (консервативном) с последующей диализной терапией и после пересадки почки. Были сформированы три группы для проспективного наблюдения: I группа (основная) – дети на консервативном этапе лечения с ХБП 3-4 ст. (28 детей); II группа детей (группа сравнения) – пациенты с тХПН (44 ребенка), на диализной терапии (23 пациента) – II А подгруппа; дети с пересаженной почкой (21 больной) – II Б подгруппа.

III группу (контрольную) составили дети с ХБП 1 ст., без выраженного нарушения функции почек – 30 пациентов.

Возраст детей был от рождения и до 18 лет, 4 ребенка с пересадкой почки были старше 18 лет, что связано с особенностями проведения трансплантации почки в г. Самара. Обследование и лечение проведено по федеральным стандартам. Для верификации диагноза использованы критерии K/DOQI, комплекс клинико-лабораторных, инструментальных методов обследования, принятых в нефрологической практике в соответствии с национальным руководством по педиатрии и клиническими рекомендациями.

Ведущие причины ХПН – врожденные пороки развития мочевой системы, в том числе обструктивные уropатии, ПМР, гипо- и дисплазии почек (САКУТ-синдром), наследственная патология почек – 78,8%; хронический тубулоинтерстициальный нефрит – 17,0%, реже гломерулонефрит и др. (4,2%). Наши данные согласуются с результатами, полученными отечественными и зарубежными исследователями [38, 53, 87, 104, 112, 153]. Все дети находятся в областном регистре больных с ХПН.

В первой группе наблюдения были дети с 3-4 стадиями ХБП, которым рано осуществлялся комплекс консервативной терапии, влияющий на модифицирующие факторы риска прогрессирования. Это касается коррекции

анемии, предупреждения тяжелых форм белково-энергетической недостаточности. В последние годы произошло «смягчение» клинических проявлений ХБП за счет систематического наблюдения, диетотерапии и своевременного перевода на диализную терапию. Лишь у единичных больных наблюдался геморрагический синдром. Исчезли кожный зуд и бессонница. Длительно сохранялся близким к норме общий белок и альбумин сыворотки крови.

Наиболее частыми осложнениями основного заболевания была анемия (определена при ХБП 3-5 ст. в 100,0% случаев, $p < 0,001$); артериальная гипертензия – 87,0% больных с ХПН и ЗПТ и 60,7% детей с ХБП 3-4 ст. ($p < 0,001$), а также задержка роста – 43,5% у детей с ХБП 5 ст. ($p = 0,03$). Лабораторно ХБП 3-5 ст. характеризовалась гиперазотемией в 100,0% случаев, $p < 0,001$; метаболическим ацидозом – у 73,9% пациентов с тХПН ($p > 0,05$).

По нашим данным средние темпы снижения СКФ составили при ХБП 3–4 ст. 6,0 мл/мин/год. В группе пациентов с тХПН, находящихся на ЗПТ, средний возраст развития почечной недостаточности после дебюта заболевания составил 4,7 лет ($p = 0,02$), что в 1,4 раза быстрее, чем у пациентов с ХБП 3–4 ст.

У детей с ХПН выявлены множественные изменения клеточного и гуморального звеньев иммунитета, у данных больных имела место иммунокомплексная патология, гипоиммунное состояние, которое, безусловно, усугублялось с учетом длительности хронического заболевания и использования иммуносупрессивной терапии.

Практически у всех диализных больных отмечены изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы.

Умер 1 ребенок в возрасте 5 месяцев с аутосомно-рецессивным поликистозом с экстремальной нефромегалией – от полиорганной недостаточности. Наблюдения на этом этапе показывают, что раннее вмешательство в процесс с попыткой приостановить прогрессирование ХБП;

появлением новых фармакологических препаратов, влияющих на модифицирующие факторы; нефропротекция способствуют улучшению качества жизни детей с ХПН. Кроме того, помолодел и контингент детей с тХПН за счет рождения детей с тяжелыми формами врожденной и наследственной патологии почек из-за отказа родителей прервать беременность. И этим больным оказана заместительная почечная терапия, в том числе постоянный амбулаторный перитонеальный диализ.

За счет перинатального и раннего постнатального скрининга дети с ХБП 3–4 стадиями рано берутся под наблюдение, готовятся в плановом порядке к заместительной почечной терапии, трансплантации почек.

Во второй группе наблюдения были пациенты, которые в связи с прогрессированием процесса или поздним выявлением терминальной ХПН достаточно быстро проводились перевод на диализную терапию (гемодиализ, постоянный амбулаторный перитонеальный диализ) с последующей трансплантацией почки у большинства из них.

Наблюдения за этими группами пациентов показали, что лечение больных с ХПН в последние годы стало более ранним, комплексным и направленным на предупреждение осложнений со стороны других систем. Критическая граница СКФ, после которой начинается особый клинический контроль, менее $60 \text{ мл/мин}/1,73\text{м}^2$. Дети включаются в областной регистр. Важное значение имеет контроль и коррекция фосфорно-кальциевого обмена, профилактика деформации костной системы, спонтанных переломов. Контролируются массо-ростовые показатели, сохраняется соматический статус ребенка на фоне проведения консервативного лечения и диализа. Это позволяет улучшить качество жизни детей, осуществлять более поздний перевод ребенка на заместительную почечную терапию.

Мы дали свою оценку методам заместительной почечной терапии.

Перитонеальный диализ (ПД) – это вид заместительной почечной терапии, роль которого возросла после разработки постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД). Метод прост и удобен,

имеет относительную низкую стоимость. ПД включает в себя транспорт сольвентов и воды через «мембрану», которая разделяет два жидкостных сектора. Этими двумя секторами являются: кровь в перитонеальных капиллярах, которая при почечной недостаточности содержит избыток мочевины, креатинина, калия и других метаболитов, и диализный раствор в перитонеальной полости, который содержит натрий, хлорид и лактат, и поддерживается гиперосмолярным за счет включения глюкозы в высокой концентрации. Перитонеальная мембрана действует как диализатор.

С помощью ПД пролечено 23 пациента с тХПН. Возраст детей был от 2-х месяцев и до 17 лет. Один ребенок с ХПН, ранее находящийся на программном гемодиализе более трех лет с прогрессирующей гипертензией и сердечной недостаточностью переведен на комбинированную заместительную почечную терапию. Сочетание постоянного ПД и программного гемодиализа позволило стабилизировать артериальное давление и справиться с сердечно-сосудистой недостаточностью.

На фоне проведения ПАПД достигнут положительный эффект – уменьшение проявлений интоксикации, стабилизация гемодинамики, улучшение основных показателей азотистого электролитного обмена, однако полной нормализации никогда не происходит. Доказана достаточно высокая эффективность ПАПД, подтвержденная изменением основных лабораторных показателей ХПН: гемоглобина (OR 0,589; 95% ДИ 0,183-1,900); альбумина (OR 0,125; 95% ДИ 0,033-0,465); креатинина (OR 0,077; 95% ДИ 0,019-0,313) и мочевины (OR 0,119; 95% ДИ 0,030-0,472).

Применение ПАПД у пациентов с тХПН, ожидающих трансплантацию почки, позволяет улучшить качество их жизни. У них сохраняются остаточные функции почек. Однако имеют место осложнения в виде перитонитов, в связи с нарушением асептики. Проведение ПД в амбулаторных условиях требует обучение родителей и самого пациента методике этой процедуры – для достижения её эффективности и профилактики инфекционных осложнений.

Еще одной из наших задач было выявление предикторов отрицательного прогноза у больных с ХБП. Эта задача, с нашей точки зрения, решалась на основании оценки состояния внутренних органов, их возможных нарушений при прогрессировании ХБП. В первую очередь, нами отмечено нарастание отклонений со стороны сердечно-сосудистой системы у детей по мере утяжеления состояния у детей с ХБП. Сердечно-сосудистые осложнения в структуре причин смерти от ХПН взрослых пациентов составляют 33,4% [21, 37, 33]. По мнению И.А. Кутыриной, 2015, ХБП – это модель ускоренного «старения» сосудистой стенки [37].

За период наблюдения умерло 2 пациента с тХБП. В одном случае от гриппа, осложнившегося ДВС-синдромом (пациент 19 лет), в другом случае – от полиорганной недостаточности (ребенок с аутосомно-рецессивным поликистозом почек в возрасте 5 месяцев). Таким образом, летальность от тХПН составила 5,5%, достоверно снизилась за 10 лет (2005-2015 гг.) в 3,0 раза.

Анализируя особенности манифестации ХБП, особенно 4-5 стадии, мы отметили, что заболевание нередко продолжительное время остается не диагностируемым, в итоге формируется тХПН, требующая ЗПТ.

Мы попытались оценить психоэмоциональное состояние детей, находящихся на диализной терапии с помощью шкалы самооценки Ч.Д. Спилбергера и Ю.Л. Ханина, благодаря которой устанавливался уровень реактивной и личностной тревожности больных детей по сравнению контрольной группой.

В ходе исследования установлено, что при ХБП 3-4 ст. (66,7%) и 5 ст. (71,4%) чаще определяется высокая тревожность (≥ 46 баллов), которая сохраняется у пациентов после трансплантации почки. В контрольной группе отмечена низкая личностная тревожность у большинства детей. Таким образом, у детей, находящихся на диализной терапии, преобладал высокий и очень высокий уровень личностной тревожности.

Мы также использовали психологические тесты, позволяющие оценить уровень общительности у детей с ХБП (тест В.Ф. Ряховского). Наличие у ребенка хронической болезни отражается на социальных условиях жизни, искажая ее: ограничение эмоционально-личностного общения с близкими и сверстниками, отсутствием продуктивной деятельности, ограничение социальной активности. Наиболее явно социальные изоляции выражаются в подростковом возрасте. Она выражены и у пациентов с пересадкой почки после длительной диализной терапии.

Мы определяли коммуникативные умения и уровни общительности у детей с ХБП. Уровень общительности у детей с ХБП 1 ст. определен как нормальная коммуникабельность. Выявлены достоверные различия в типах реагирования на конкретные коммуникативные ситуации в разных группах. У подростков с ХПБ 3–5 ст. в большей степени выражен агрессивный тип реагирования и в меньшей степени – зависимый. Дети с ХБП 1 ст. обладают более адекватным восприятием коммуникативной ситуации, более выраженной альтруистической установкой во взаимодействии. В группе с ХПБ, сформировано умение реагировать на нестандартные ситуации в общении, сильно выражена установка на принятие помощи со стороны. Агрессивность в типах реагирования объясняется защитной реакцией молодого человека, не желающего отличаться от здоровых людей. Вынужденное общение с медицинским персоналом, ограничения в свободе способствует формированию не только агрессивности, но и лучшей реакции на нестандартные ситуации в общении.

У пациентов с трансплантацией органа преобладал зависимый тип реагирования с зависимостью взглядов, оценки и поведения личности от других людей. Большинство пациентов считали себя серьезно «больными».

Мы убедились также и в том, что перевод ребенка на постоянную диализную терапию, а затем принятие решения о пересадке почки от родственников, выбор донора для ауто трансплантации – серьезное

психологическое испытание для всех членов семьи, психологический стресс. В этом периоде семья нуждается в психологической поддержке.

Наблюдения за детьми с пересаженной почкой показали следующее. Приверженность наблюдению и лечению, доверие родителей врачу – основа успешной адаптации детей после пересадки почки. Пересадка почки детям осуществлялась в основном за счет родительской (аутотрансплантация) или взрослой донорской почки за счет государственных средств.

Известно, что хроническая недостаточность почек и пересадка органа сопряжены с сопутствующими заболеваниями и осложнениями в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы. Возникают проблемы с образованием. Всем этим пациентам необходима длительная реабилитация.

В специальных исследованиях Hartmann H. и соавт., 2015, было подчеркнуто, что после трансплантации почки, конечно, идет жизнь, «но только мы, педиатры, не всегда знаем ее до конца» [155].

Мы полагаем, что больше половины детей с ХПН, в перспективе, нуждающихся в заместительной терапии с применением трансплантации почек будет готова к этим методам лечения, так как будут предупреждены тяжелые нарушения в развитии детей, серьезные изменения со стороны внутренних органов, опорно-двигательного аппарата, психики и социализации ребенка.

На основе наших исследований мы разработали многофакторные модели реального течения ХБП с исходом в почечную недостаточность; показав, что у большинства пациентов основной причиной формирования тХПН явились тубулоинтерстициальные поражения почек, приводящие к фиброзированию интерстиция почек, атрофии канальцев, при этом вовлечение в процесс гломерулы идет вторично. Неизбежным итогом патологического процесса при тХПН является нефросклероз.

Полученные результаты исследования позволили разработать алгоритм индивидуального ведения ребенка с ХБП с целью профилактики прогрессирования в ХПН. Основным принципом данного алгоритма является

раннее, своевременное начало профилактики прогрессирования и лечения ХБП с учетом всех имеющихся в настоящее время современных методов терапии.

Развитие дорогостоящих высоких технологий в педиатрии, касающихся заместительной терапии с заключительным этапом трансплантации почек при хронической почечной недостаточности является важным вкладом в Самарское здравоохранение. Совершенствование заместительной терапии у пациентов с терминальной почечной недостаточностью снижает детскую смертность в регионе (5,5% при тХПН). Профилактические мероприятия в группе детей с хронической патологией и риском развития ХПН способствуют снижению детской инвалидности.

Приоритетный подход к профилактике хронических заболеваний почек и детской инвалидности должен быть осуществлен с возрастных позиций. Наиболее сложной нам представляется первичная профилактика болезней почек. В документах ВОЗ первичная профилактика – комплекс мер, предпринимаемых для снижения частоты заболеваний за счет уменьшения рисков их возникновения. Первичную профилактику нельзя представить без взаимодействия сфер здравоохранения, государственной политики и прав ребенка.

Имеют значение и социальные меры, в том числе реализация федеральных и региональных программ по охране природы, экологии питания, семьи, экологические реабилитационные программы, которые действуют на нашей территории и связаны с экологической реабилитацией городов области с высокой антропогенной нагрузкой.

Медико-организационные мероприятия связаны со снижением риска тяжелых перинатальных повреждений, а также с развитием генетического скрининга. Это направление совпадает с приоритетными программами по профилактике патологических состояний перинатального периода, которые действуют на региональном и федеральном уровнях.

Мониторинг состояния мочевой системы ребенка, начиная с проведения УЗИ мочевой системы плода и после рождения ребенка; динамический контроль за пациентом, перенесшим гипоксическую нефропатию в периоде новорожденности; ранняя диагностика ОПП, а также выявление изолированного мочевого синдрома будет способствовать снижению числа детей с хронической болезнью почек и хронической почечной недостаточностью.

ВЫВОДЫ

1. Ведущая роль среди причин хронической почечной недостаточности (ХПН) у детей Самарского региона принадлежит врожденной (САКУТ-синдром) и наследственной патологии органов мочевой системы, определяемой в 78,4%, $p < 0,05$, с манифестацией в раннем и дошкольном возрасте.
2. Прогнозирование формирования ХБП основано на расчете индекса течения заболевания. При значении < 13 баллов течение оценивается как непрогрессирующее, при индексе ≥ 13 баллов – прогрессирующее (диагностическая точность метода $A_c = 87,3\%$). Новый эффективный способ диагностики поражения отдела нефрона позволяет неинвазивно определить преимущественный уровень поражения – тубулярный или гломерулярный ($A_c = 85,7\%$).
3. Комплексный мониторинг течения ХПН выявил быстрое прогрессирование заболевания – 4,7 лет ($p < 0,05$) с формированием уремического синдрома, средние темпы снижения СКФ составили 6,0 мл/мин/год. Определена иммунокомплексная патология с недостаточностью Т-клеточного звена иммунитета, более выраженная до проведения ЗПТ. Психологический статус пациентов характеризовался низким уровнем общительности, высокой тревожностью (≥ 46 баллов), изменением коммуникативных умений – агрессивный или зависимый тип реагирования.
4. Эффективность ПАПД подтверждена изменением основных лабораторных показателей ХПН: гемоглобина (OR 0,589; 95% ДИ 0,183-1,900); альбумина (OR 0,125; 95% ДИ 0,033-0,465); креатинина (OR 0,077; 95% ДИ 0,019-0,313) и мочевины (OR 0,119; 95% ДИ 0,030-0,472). Применение ПАПД до трансплантации почки, позволяет сохранить

остаточные функции почек, уменьшить проявления интоксикации, стабилизировать гемодинамику, улучшить качество жизни ребенка.

5. Наиболее эффективным методом ЗПТ у детей с тХПН является пересадка почки, годовичная выживаемость почечных трансплантатов составила 100,0%, 5-летняя – 90,5%. Летальности в детском возрасте не было. У пациентов с пересадкой почки сохраняется умеренная иммуносупрессия Т-клеточного звена иммунитета, необходимая для нормального функционирования трансплантата.
6. Многофакторные модели реального течения ХБП выявили первичность тубулоинтерстициальных изменений ткани почек у пациентов, вторичное поражение гломерул и формирование нефросклероза. Алгоритм индивидуальной профилактики прогрессирования ХБП включает оценку значимых факторов риска, раннюю диагностику ХБП и ХПН, определение преимущественного уровня поражения нефрона, создание регистров детей высокого риска, раннее начало профилактики прогрессирования и лечения почечного заболевания (нефропротективная стратегия) и своевременный перевод ребенка на ЗПТ. За период с 2005 по 2015 гг. произошло достоверное снижение летальности от тХПН с 16,5% до 5,5% ($p < 0,01$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С учетом ведущей роли врожденной и наследственной патологии органов мочевой системы в формировании тХПН необходимо проводить пренатальный и ранний неонатальный скрининг, а также оценивать наличие и выраженность мочевого синдрома после рождения ребенка.
2. Для раннего прогнозирования формирования ХБП у детей, перенесших ОПП, целесообразно рассчитывать индекс течения заболевания с помощью таблицы диагностических коэффициентов признаков. При индексе < 13 баллов течение болезни следует оценивать как непрогрессирующее, при индексе ≥ 13 баллов – как прогрессирующее.
3. При невозможности проведения пациенту нефробиопсии преимущественный уровень поражения нефрона можно определить при помощи предложенного способа. При значении индекса поражения почек $X < 800$ заболевание может быть отнесено к группе с преимущественным поражением канальцев, при значении функции $X \geq 800$ – к группе с преимущественным поражением клубочков.
4. С учетом разработанных многофакторных моделей реального течения ХБП необходимо раннее начало нефропротективной терапии – использование энalapрила в субгипотензивной дозе (0,3-0,5 мг/кг/сут) для нормализации показателей параметров почечного кровотока.
5. При прогрессировании ХПН до 5 ст. показан своевременный перевод ребенка на ПАПД до развития тяжелых осложнений и сопутствующих заболеваний. Начало диализной терапии необходимо при наличии тяжелого отеочного синдрома; снижении СКФ ≤ 15 мл/мин/1,73м²; повышении уровня мочевины ≥ 30 ммоль/л; при выраженной задержке роста пациента.
6. Дети с ХПН на этапе ЗПТ (диализ и пересадка почки) нуждаются в помощи психотерапевта. При разработке программы психологической поддержки, необходимо учитывать возраст ребенка на момент проведения

диализа или трансплантации, выраженность проявлений ХПН, длительность заболевания.

7. Ребенок с пересаженной почкой нуждается в длительной реабилитации в условиях специализированного уронефрологического центра. Основой успешной адаптации пациента является приверженность лечению и наблюдению, партнерское взаимоотношение с семьей, постоянное взаимодействие с родителями.
8. Формирование областного регистра детей с ХПН позволяет дифференцированно подходить к медицинскому наблюдению, своевременно планировать перевод на диализную терапию как этап подготовки к трансплантации почек. Целесообразно включать в регистр группу детей с высоким риском формирования ХПН.
9. Разработанный алгоритм индивидуальной профилактики прогрессирования ХБП целесообразно использовать в работе врачей специализированного уронефрологического центра, а также педиатров и нефрологов первичного звена здравоохранения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Некоторые вопросы актуальной проблемы ХБП 3-5 ст. и тХПН у детей в настоящее время являются нерешенными.

Актуальна проблема лечения детей раннего возраста и новорожденных с ХПН для обеспечения роста и развития пациентов, адекватного качества жизни. Необходимо изучение качества жизни детей с почечной недостаточностью по профилям физического, школьного, психологического и социального функционирования. Особый интерес представляет исследование нейрокогнитивного развития пациентов раннего возраста с ХБП с акцентом на формирование речи, внимания, память, хорошую обучаемость. Важно изучение коморбидных состояний у пациентов с ХБП, ХПН (диабет, артериальная гипертензия, ожирение и др.), как важных факторов долгосрочного прогноза.

Остаются актуальными вопросы изучения роли регистров детей с ХБП, ХПН в организации помощи данным пациентам.

Необходимо изучение вопросов совершенствования пре- и антенатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний почек как важнейшей основы профилактики формирования заболевания и прогрессирования в тХПН. Перспективным представляется изучение состояния мочевыделительной системы детей, рожденных после проведения процедуры ЭКО.

Вопросы трансплантации почки у детей требуют новых подходов к проведению сопутствующей терапии, в том числе иммуносупрессивной, для сохранения лучшей выживаемости органа на долгие годы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альбицкий, В.А. Актуальные проблемы социальной педиатрии: избранные очерки / В. Ю. Альбицкий. – Москва: Союз педиатров России, 2012. – 342 с.
2. Андрусев, А.М. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации 2014-2018 гг. / Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б., Томилина Н.А.// ОООН Российское диализное общество. – 2019. – 19 с. – Режим доступа: http://www.nephro.ru/content/files/registr/Registr_2014-2018_short.PDF. (дата обращения 15.01.2020).
3. Арутюнов, Г.П. Хроническая болезнь почек / Г.П. Арутюнов, Д.О. Драгунов // Москва. – 2016. – 24 с. – Режим доступа: https://www.fresenius-kabi.com/ru/documents/arutyunov_dragunov.pdf (дата обращения 15.11.2019).
4. Байко, С.В. Встречаемость и исходы перитонеального диализа у детей с почечной недостаточностью / С.В. Байко // Нефрология и диализ. – 2013. – Т.15, №4. – С.340-341.
5. Бикбов, Б.Т. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2011 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии) / Б.Т. Бикбов, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2014. – Т. 16, №1. – С.11-127.
6. Бикбов, Б.Т. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг. (Отчет по данным регистра заместительной почечной терапии Российского Диализного Общества. Часть вторая) / Б.Т. Бикбов, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2016. –Т. 18, №2. – С.123-125.

7. Борисова, О.В. Тубулоинтерстициальный нефрит у детей как фактор прогрессии хронической болезни почек / О.В. Борисова // Врач-аспирант. – 2011. – №5.3 (48). – С. 473-479.
8. Борисова, О.В. Профилактика формирования и прогрессирования хронической болезни почек, ассоциированной с инфекцией у детей: дис. ... докт. мед. наук: 14.01.08 / Борисова Ольга Вячеславовна. – Самара, 2012. – 377 с.
9. Борисова, О.В. Раннее выявление прогрессирования хронической болезни почек: стандартные и модифицированные методы диагностики / О.В. Борисова, Г.А. Маковецкая, С.С. Терехин, Л.И. Мазур, И.В. Баринов // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91, №6. – С. 50-54.
10. ВОЗ. Доклад о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире 2014 г. – Режим доступа: <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/ru/> (дата обращения 01.11.2019).
11. Вялкова, А.А. Биомаркеры ренального поражения при врожденных пороках развития органов мочевой системы у детей / А.А. Вялкова, И.В. Зорин, О.А. Седашкина, Ю.Н. Копылов и др. // Нефрология. – 2012. – Т.16, №3. – С.68-75.
12. Вялкова, А.А. Вопросы диагностики хронической болезни почек у детей / А.А. Вялкова, И.В. Зорин, Л.М. Гордиенко, А.И. Мещерякова, М.С. Егорочкина, Е.В. Савельева // Практическая медицина. – 2013. – №6 (75). – С. 72-77.
13. Вялкова, А.А. Хроническая болезнь почек / А.А. Вялкова // Оренбургский медицинский вестник. – 2015. – Т.3, №2. – С. 42-51.
14. Вялкова, А.А. Ранняя диагностика хронической болезни почек у детей / А.А. Вялкова, И.В. Зорин, С.А. Чеснокова, С.В. Плотникова // Нефрология. – 2019. – Т.23, №5. – С.135-136.
15. Готье, С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2016 году. IX сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С.В. Готье, С.М. Хомяков

- // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. –Т.19, №2. – С. 6-26.
16. Готье, С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2017 году. X сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С.В. Готье, С.М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т.20, №2. – С. 6-28.
17. Груздева, Н.В. Особенности психологического статуса детей, страдающих хронической патологией / Н.В. Груздева, Т.В. Русова, Л.В. Сибякова // Материалы X Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». – Москва. – 2009. – С. 163.
18. Давыдова, Т.А. Социализация детей с соматическими заболеваниями, обучающихся на дому, как социально-педагогическая проблема / Т.А. Давыдова // Преподаватель XXI век. – 2012. – №4. – С.162-165.
19. Даминова, М.А. Хроническая болезнь почек у детей: этиология, классификация и факторы прогрессирования / М.А. Даминова // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – №9. – С. 36-41.
20. Детская нефрология: практическое руководство, под ред. Э. Лойманна, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. – Москва: Издательство «Литтерра», 2010. – 400 с.
21. Детская нефрология: учебник, под научной редакцией П.В. Шумилова, Э.К. Петросян, О.Л. Чугуновой. – СПб: МЕДпресс-информ, 2018. – 616 с.
22. Ефремова, О.А. Особенности фосфорно-кальциевого обмена у больных, находящихся на лечении программным гемодиализом / Ефремова О.А., Головин А.И., Ходыкина Ю.Е. // Научный результат. Медицина и фармация. – 2016. – Т.2, №4. – С. 24-29.
23. Захарова, И.Н. Цилиндры в моче: что необходимо знать педиатру и нефрологу / И.Н. Захарова, И.М. Османов, Е.Б. Мачнева, Э.Б.

- Мумладзе, О.В. Бражникова, Н.В. Гавеля, А.Н. Касьянов, И.Н. Лупан // Медицинский совет. – 2019. – №11. – С. 118-125.
- 24.Здравоохранение в России 2019: офиц. текст. – Статистический сборник: Росстат. – М. – 2019. – 170 с.
- 25.Зорин, И.В. Профилактика прогрессирования хронической болезни почек у детей с рефлюкс-нефропатией / И.В. Зорин, А.А. Вялкова // Лечащий врач. – 2015. – №1. – С. 59.
- 26.Игнатова, М.С. Нефротический синдром: прошлое, настоящее и будущее / М.С. Игнатова, В.В. Длин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т.62, №6. – С. 29-44.
- 27.Исмухамедова, А.К. Хроническая почечная недостаточность – диагностика и лечение. Анализ лечения по данным нефрологического отделения за 2011 г. / А.К. Исмухамедова // Вестник хирургии Казахстана. – 2012. – №1. – С. 86-87.
- 28.Каабак, М.М. Новые технологии в трансплантации почки у детей младшего возраста / М.М. Каабак, Н.Н. Бабенко, А.П. Фисенко, Е.Ю. Дьяконова, Ю.Н. Вьюнкова // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2019. – №2. – С. 88-95.
- 29.Канатбаева, А.Б. Результаты сплошного скрининга по раннему выявлению хронической болезни почек у жителей г. Алматы / А.Б. Канатбаева, К.А. Кабулбаев, Е.А. Наушабаева, А.А. Нурбекова // Нефрология и диализ. – 2012. – Т.14, №2. – С. 109-113.
- 30.Клинические рекомендации. Гемолитико-уремический синдром у детей. – Москва: Союз педиатров России. – 41 с. – Режим доступа: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_gemur.pdf (дата обращения 02.11.2019).
- 31.Клинический протокол. Ведение детей после трансплантации почки от живого донора. – Москва. – 2013. – 16с. – Режим доступа: http://www.rcrz.kz/docs/clinic_protocol (дата обращения 15.10.2019).

32. Комарова, О.В. Скорость прогрессирования хронической болезни почек различной этиологии у детей / Комарова О.В., Цыгин А.Н., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. // Нефрология. – 2016. – Т. 20, № 2. – С. 53-58.
33. Конради, А.О. Рациональный выбор ингибитора АПФ с позиции нефропротекции / А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2004. – Т. 10, №4. – С.177-180.
34. Котельников, Г.П. Шпигель А.С. Доказательная медицина: учебное пособие / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель. – Самара: ГОУ ВПО СамГМУ, 2009. – 90 с.
35. Краснова, Е.И. Гемолитико-уремический синдром как осложнение острой кишечной инфекции у детей / Е.И. Краснова // Лечащий врач. – 2010. – №10. – С. 45-47.
36. Крстич, М. Уросепсис у больных хронической почечной недостаточностью: факторы риска, особенности клинического лечения и лечебной тактики / М. Крстич, О.Н. Ветчинникова, П.В. Астахов, А.Б. Зулкарнаев // Альманах клинической медицины. – 2012. – № 26. – С. 28-32.
37. Кутырина, И.М. Диагностика и лечение артериальной гипертензии при хронической болезни почек / И.М. Кутырина, М.Ю. Швецов, В.В. Фомин, М.В. Шестакова, А.М. Шутов, А.Н. Цыгин // Клиническая нефрология. – 2015. – №4. – С. 4-29.
38. Кутырло, И.Э. САКУТ-синдром у детей / И.Э. Кутырло, Н.Д. Савенкова // Нефрология. – 2017. – Т.21, №3. – С. 18-24.
39. Кушниренко, С.В. Опыт применения незаменимых аминокислот и их кетоаналогов у детей с хронической болезнью почек / С.В. Кушниренко, Д.Д. Иванов // Почки. – 2013. - №1 (3). – С. 35-38.
40. Ларичева, Е.С. Правомочность оценки протеинурии у детей по отношению белок/креатинин в моче / Е.С. Ларичева, А.В. Козлов, М.В. Эрман // Российский семейный врач. – 2011. – Т.15, №3. – С. 29-34.

- 41.Летифов, Г.М. Особенности протеомики мочи при различной нефрологической патологии у детей / Г.М. Летифов, Е.П. Кривоносова, Л.В. Романова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т.63, №4. – С.219-220.
- 42.Лисянская, О.Ю. Гипоксия – ведущий фактор прогрессирования хронической болезни почек / О.Ю. Лисянская // Почки. – 2016. – №1 (15). – С. 64-66.
- 43.Лысова, Е.В. Частота САКУТ-синдрома в этиологической структуре хронической болезни почек у детей и подростков / Е.В. Лысова, Н.Д. Савенкова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т61, №4. – С. 212-213.
- 44.Макарова, Т.П. Эндотелиальная дисфункция при хронической болезни почек у детей / Т.П. Макарова, Ю.С. Мельникова // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4, № 5. – С. 330.
- 45.Маковецкая, Г.А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и их применение в детской нефрологической практике: монография / Г.А. Маковецкая, Е.С. Гасилина, В.А. Жирнов. – Самара: ООО «Офорт», 2002. – 98 с.
- 46.Маковецкая, Г.А. К вопросу о хронических болезнях почек у детей / Г.А. Маковецкая // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2008. – Т.87, №3. – С. 134-136.
- 47.Маковецкая, Г.А. Особенности формирования анемии при хронической болезни почек у детей / Г.А. Маковецкая, Л.И. Мазур, Е.А. Балашова // Педиатрия. – 2009. – Т.87, №3. – С. 6-12.
- 48.Маковецкая, Г.А. Случай терминальной почечной недостаточности у новорожденного с поликистозом почек и экстремальной нефромегалией / Г.А. Маковецкая, Н.И. Куликова, В.Н. Баринов, С.С. Терехин, Л.И. Мазур, О.В. Борисова, И.В. Баринов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2013. – Т. 92, № 5. – С. 145-147.

- 49.Маковецкая, Г.А. Детский областной уронефрологический центр – история, основные направления работы, перспективы развития / Г.А. Маковецкая, Л.И. Мазур, Н.И. Куликова, В.Н. Баринов, С.С. Терехин, Л.С. Исаева // «Специализированная медицинская помощь детям: клинические, научные и организационные аспекты»: материалы научно-практической конференции. – Самара, 2015. – С. 32-38.
- 50.Маковецкая, Г.А. Болезни органов мочевой системы у детей: монография / Под ред. Г.А. Маковецкой, М.С. Игнатовой, Л.И. Мазур. – Самара: ООО «Издательство АСГАРД», 2015. – 222 с.
- 51.Маковецкая, Г.А. Роль некоторых генетических факторов в прогрессировании хронической болезни почек у детей / Г.А. Маковецкая, О.А. Седашкина, Д.В. Печкуров // Практическая медицина. – 2015. – №7 (92). – С.72-76.
- 52.Маковецкая, Г.А. Опыт работы Самарского областного детского уронефрологического центра / Г.А. Маковецкая, Л.И. Мазур, Е.А. Балашова, Н.И. Куликова, В.Н. Баринов, С.С. Терехин // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95, № 5. – С. 76-81.
- 53.Маковецкая Г.А., Применение заместительной почечной терапии у детей с острым повреждением почек / Маковецкая Г.А., Мазур Л.И., Баринов В.Н., Баранникова Е.А., Копосова Е.А., Краснова О.Г. под общ. ред. Е.А. Корымасова, С.А. Вдовенко // «Инновации как стратегия совершенствования медицинской помощи детям»: сборник научных работ научно-практической конференции, посвящённой 110-летию СОКБ им. В.Д. Середавина и 100-летию Самарского государственного медицинского университета, 2018. – С. 91-95.
- 54.Маковецкая, Г.А. Нефрологические риски в педиатрической онкологии / Маковецкая Г.А., Мазур Л.И., Балашова Е.А., Шамин А.В., Терехин С.С., Баринов В.Н., Баранникова Е.А. // Нефрология. – 2019. –Т. 23, № 5. – С. 144-145.

- 55.Методика Ч.Д. Спилбергера на выявление личностной и ситуативной тревожности (адаптирована на русский язык Ю.Л. Ханиным). – Режим доступа: <https://nevrologia.info/testing/anxiety/test.pdf> (дата обращения 09.09.2019).
- 56.Михельсон, Л. Тест коммуникативных умений Л. Михельсона (перевод и адаптация Ю.З. Гильбуха). – Режим доступа: <http://www.altermed.by/index.php?item=test&pst=tcsм> (дата обращения 10.09.2019).
- 57.Молчанова, Е.А. Первые результаты формирования Российского регистра хронической почечной недостаточности у детей / Е.А. Молчанова, А.Л. Валов, М.М. Каабак. – Режим доступа: <http://www.nephro.ru/index.php?r=site/page View&id=24> (дата обращения 10.10.2019).
- 58.Настаушева, Н.С. Протеинурия у детей и подростков: генез, диагностический алгоритм, принципы терапии / Н.С. Настаушева, В.П. Ситникова, А.П. Швырев, Л.И. Стахурлова и др. // Нефрология. – 2011. –Т.15, №2. – С.70-76.
- 59.Настаушева, Н.С. Физическое развитие детей с хронической болезнью почек (ХБП) / Н.С. Настаушева, Л.И. Стахурлова, О.А. Жданова // Нефрология. – 2015. – Т.19, №3. – С.32-37.
- 60.Наушабаева, А.Е. Рациональные методы и алгоритмы диагностики заболеваний почек у детей / АЕ Наушабаева, К.А. Кабулбаев, А.Л. Румянцев, В. Бройке, Й. Эрих // Педиатрическая фармакология. – 2009. Т.6, №4. – С.48-83.
- 61.Неинфекционные заболевания. Новости Американской Академии педиатрии // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т.12, №2. – С.231-232. – Режим доступа: <https://znanium.com/bookread2.php?book=1034030> (дата обращения 10.10.2019).
- 62.Неинфекционные заболевания. ВОЗ, 2018. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> (дата обращения 15.12.2019).

63. Николаев, А.Ю. Хроническая почечная недостаточность: клиника, диагностика и лечение / А.Ю. Николаев // РМЖ. – 2000. – №3. – С.138.
64. Николаев, А.Ю. Диагностические ошибки и диализные осложнения – факторы неблагоприятного прогноза в 4-5 стадиях хронической болезни почек / А.Ю. Николаев // Клиническая нефрология. – 2018. – №2. – С.76-79.
65. Николаев, А.Ю. Диагностика и принципы лечения хронической почечной недостаточности / А.Ю. Николаев, Н.Л. Лившиц, Ю.С. Милованов // РМЖ. – Режим доступа: <https://www.rmj.ru/articles/urologiya/> (дата обращения 01.11.2019).
66. Новокшенов, К.Ю. Результаты скрининга на маркеры минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек среди диализных пациентов Северо-Западного федерального округа / К.Ю. Новокшенов, Ю.В. Карелина, А.Ю. Земченков и др. // Нефрология. – 2016. – Т.20, №1. – С.36-46.
67. Панкратенко, Т.Е. Заместительная почечная терапия у детей раннего возраста и острой и хронической почечной недостаточностью / Т.Е. Панкратенко, А.Л. Мазуров, Д.В. Зверев, В.И. Лифшиц, Х.М. Эмирова // Нефрология и диализ. – 2012. – Т.14, №1. – С.48-56.
68. Перистая, Е.А. Эритропозтин в диагностике анемий при хронической болезни почек / Е.А. Перистая, О.А. Васильчук, М.А. Жусупбекова и др. // Вестник КазНМУ. – 2017. – №4. – С.68-72.
69. Петросян, Э.К. Перспективы профилактики и диагностики хронической болезни почек у детей / Э.К. Петросян, О.Л. Чугунова, И.М. Османов, П.В. Шумилов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т.57, №4-1. – С. 26-32.
70. Постникова, Г.А. Клиническое значение нефробиопсии / Г.А. Постникова, Л.В. Попова // Вятский медицинский вестник. – 2016. – №1 (49). – С.37-41.

71. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным хронической почечной недостаточностью» 08.07.2005 г. № 447: офиц. текст. – Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/901947205> (дата обращения 10.10.2019).
72. Приходина, Л.С. Прогрессирование заболеваний почек у детей: патогенез, факторы риска, терапия: монография / Л.С. Приходина, И.Н. Захарова. – Москва.: РМАНПО, 2019. – 77 с.
73. Пролетов, Я.Ю. Роль некоторых биомаркеров в оценке характера хронического повреждения почек у пациентов с первичными гломерулопатиями / Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, О.В. Галкина // Нефрология. – 2013. – № 1. – С. 60-69.
74. Радченко, В.Г. Вирусные гепатиты у больных, подвергающихся диализу: монография / В.Г. Радченко. – СПб.: «Издательство СпецЛит», 2011. – 160 с.
75. Раздолькина, Т.И. Особенности хронической почечной недостаточности у детей / Т.И. Раздолькина // Трудный пациент. – 2013. – Т.11, №2-3. – С.16-20.
76. Рогов, Е.И. Настольная книга практического психолога в 2 ч. Часть 1. Система работы психолога с детьми разного возраста: практическое пособие / Е.И. Рогов. – 4-е изд. перераб. и допол. – М.: Издательство Юрайт, 2014. – 412 с.
77. Рожинская, Л.Я. Новые возможности лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом / Л.Я. Рожинская, Ж.Е. Белая, А.С. Луценко // Остеопороз и остеопатии. – 2017. – Т.20, №1. – С.26-31.
78. Ромаданова, О.И. Современные принципы нефропрофилактики и ренопротективные эффекты малобелковой диеты с применением кетоаналогов незаменимых аминокислот у пациентов с хронической

- болезнью почек / О.И. Ромаданова, Ж.Д. Семидоцкая, М.А. Власенко, Е.М. Власенко, Е.А. Бутикова // Почки. – 2014. – №4 (10). – С.59-64.
- 79.Савенкова, Н.Д. Совершенствование классификаций острого повреждения почек и хронической болезни почек в педиатрической нефрологии / Н.Д. Савенкова // Нефрология. – 2018. – Т.22,№3. – С.11-17.
- 80.Свиридова, Т.В. Исследования самоотношения младших подростков с хроническими заболеваниями (на примере пациентов с хроническими гломерулонефритами) / Т.В. Свиридова, Л.С. Намазова-Баранова, Т.В. Маргиева, С.Б. Лазуренко, А.С. Буслаева // Педиатрическая фармакология. – 2013. – Т.10, №5. – С.74-78.
- 81.Сигитова, О.Н. Факторы риска ускоренного прогрессирования мезангиопролиферативного гломерулонефрита (диссертационное исследование) / О.Н. Сигитова, Т.Ю. Ким // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т.11, №4. – С.78-87.
- 82.Смирнов, А.В. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению: национальные рекомендации / А.В. Смирнов, Е.М. Шилов, В.А. Добронравов // Нефрология. – 2012. – Т. 16, №1. – С.89-115.
- 83.Сокуренок, С.И. Иммунологические нарушения у пациентов с хронической болезнью почек. Перспективы иммунозаместительной терапии / С.И. Сокуренок, А.Н. Федосеев, Т.В. Борисова // Клиническая практика. – 2014. – №3. – С.83-88.
- 84.Строков, А.Г. Клинические рекомендации. Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемодиафильтрации / А.Г. Строков, К.Я. Гуревич, А.П. Ильин, А.Ю. Денисов, А.Ю. Земченков, А.М. Андрусев, Е.В. Шутов, О.Н. Котенко, В.Б. Злоказов // Нефрология. – 2017. – Т.21, №3. – С.92-111.
- 85.Сушков, А.И. Трансплантация почки детям: непосредственные и отдаленные результаты 1187 операций / А.И. Сушков, Е.А. Молчанова,

- М.М. Каабак, Я.Г. Мойсюк // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. - №1. – С.14-26.
86. Тепаев, Р.Ф. Метаболический ацидоз: диагностика и лечение / Р.Ф. Тепаев, В.А. Ластовка, А.В. Пыталь, Ю.В. Савлук // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т.13, №4. – С.384-389.
87. Терехин, С.С. Профилактика прогрессирования хронической болезни почек у детей с обструктивными уропатиями на основе клинико-функционального мониторинга: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Терехин Сергей Сергеевич. – Самара, 2013. – 156 с.
88. Терехин С.С., Кистозная болезнь почек у детей: пограничная область урологии и нефрологии / С.С. Терехин, В.Н. Баринов, Г.А. Маковецкая, Л.И. Мазур, Е.А. Баранникова // Нефрология. – 2019. – Т. 23, № 5. – С.147-148.
89. Толганбаева, А.А. Хроническая болезнь почек у детей – современный взгляд (обзор литературы) / А.А. Толганбаева, Г.Н. Чингаева // Вестник КазНМУ. – 2019. – №1. – С.185-190.
90. Томилина, Н.А. Механизмы нефросклероза и фармакологическая ингибция внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы как основа нефропротективной терапии при хронических заболеваниях почек и почечного трансплантата / Н.А. Томилина, А.Р. Багдасарян // Нефрология и диализ. – 2004. – Т. 3, № 6. – С.226-234.
91. Томилина, Н.А. Отдаленные результаты трансплантации почки в аспекте разных вариантов поддерживающей иммуносупрессии / Н.А. Томилина, Е.С. Столяревич, И.Г. Ким, Л.Ю. Артюхина // Трансплантология. – 2014. – №3. – С.6-15.
92. Томилина, Н.А. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010—2015 гг. Отчет по данным Общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть 1. / Н.А. Томилина,

- А.М. Андрусев, Н.Г. Перегудова, М.Б. Шинкарев // Нефрология и диализ. – 2017. – Т.19, № 4 (Приложение). – С.1-95.
93. Трухан, Д.И. Дифференциальный диагноз мочевого синдрома: протеинурия / Д.И. Трухан, Н.В. Багишева, В.В. Голошубина, Гришечкина И.А. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 12-7. – С.1203-1207.
94. Углов, Б.А. Основы статистического анализа и математического моделирования в медико-биологических исследованиях / Б.А. Углов, Г.П. Котельников, М.В. Углова. – Самара: Самарский дом печати, 1994. – 70 с.
95. Уразаева, Л.И. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы / Л.И. Уразаева, А.Н. Максудова // Практическая медицина. – 2014. – №4 (80). – С.125-130.
96. Усманова, И.З. Иммуногенетические аспекты пересадки почки у детей, факторы риска и исходы в долгосрочном периоде / И.З. Усманова, С.Н. Куликова, Л.Т. Кальметьева, Р.М. Хайруллина // Нефрология. – 2013. – Т.17, №3. – С.54-59.
97. Хворостов, И.Н. Механизмы ренопротективного эффекта лозартана при обструктивных уропатиях у детей / И.Н. Хворостов, С. Н. Зоркин, С. А. Борисова, Т. Н. Гусарова, И. В. Дворяковский, Л. Е. Скутина // Лекарственный вестник. – 2011. – Т.6, №2 (42). – С.35-39.
98. Цыгин, А.Н. Клиническая и генетическая характеристика российских детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом / А.Н. Цыгин, А.М. Мазо, П.В. Ананьин, Т.В. Вашурина, А.А. Пушков и др. еще 17 авторов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т.96, №2. – С.65-73.
99. Шайхова, Г.И. Малобелковая диета для больных с хронической почечной недостаточностью / Г.И. Шайхова, И.О. Отажонов, М.Т. Рустамова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – Т. 172, № 12. – С.135-142.

100. Шаршаткин, А.В. 25-летний опыт трансплантации почки детям / А.В. Шаршаткин, Я.Г. Мойсюк, А.И. Сушков, Н.Г. Квадратова и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т.18, №5. – С.122.
101. Швецов, М.Ю. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия: методическое руководство для врачей / М.Ю. Швецов, И.Н. Бобкова, И.Б. Колина, Е.С. Камышова. – Москва, 2012. – 83с. – Режим доступа: <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/> (дата обращения 15.11.2019).
102. Щебенъков, М.В. Неинфекционные осложнения перитонеального диализа у детей / М.В. Щебенъков, Д.А. Добросердов, А.Л. Шавкин // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2019. – Т.11, №1. – С.93-98.
103. Albaramki, J. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease / J. Albaramki, E.M. Hodson, J.C. Craig // Cochrane Database of Systematic. – 2012. – №1. – P.88-96.
104. Ardissino, G. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project / G. Ardissino, V. Dacco, S. Testa, R. Bonaudo, et al // Pediatrics. – 2003. – №111. – e382-387.
105. Arthur, J.M. Proteomics in CKD / J.M. Arthur, J.B. Klein // Advances in Chronic Kidney Disease. – 2010. – Vol. 6. – P.453-454.
106. Astor, B.C. Matsushita K, Gansevoort RT et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts / B.C. Astor, K. Matsushita, R.T. Gansevoort et al, total of 55 authors // Kidney Int. – 2011. – Vol.79, Issue 12. – P.1331-1340.
107. Atkinson, M.A. Risk for anemia in pediatric chronic kidney disease patients: a report of NAPRTCS / M.A. Atkinson, K. Martz, B.A. Warady, A.M. Neu // Pediatr Nephrol. – 2010. – № 25. – P.1699-1706.

108. Atkinson, M.A. Anemia in children with chronic kidney disease / M.A. Atkinson, S.L. Furth // *Nat Rev Nephrol.* – 2011. – № 7. – P.635–641.
109. Ayestaran, F.W. Perceived appetite and clinical outcomes in children with chronic kidney disease / F.W. Ayestaran, M.F. Schneider, F.J. Kaskel, P.R. Srivaths, et al // *Pediatr Nephrol.* – 2016. – Vol.31, Issue 7. – P.1121-1127.
110. Barletta, G.M. Is Blood Pressure Improving in Children With Chronic Kidney Disease? A Period Analysis / G.M. Barletta, C. Pierce, M. Mitsnefes, J. Samuels, B.A. Warady, S. Furth, J. Flynn // *Hypertension.* – 2018. – Vol.71, Issue 3. – P.444-450.
111. Becherucci, F. Renal progenitors and childhood: from development to disorders / F. Becherucci, E. Lazzeri, L. Lasagni, P. Romagnani // *Pediatr Nephrol.* – 2014. – № 29. – P.711-719.
112. Becherucci, F. Chronic kidney disease in children / F. Becherucci, R. M. Roperto, M. Materassi, P. Romagnani // *Clin Kidney J.* – 2016. – Vol. 9, Issue 4. – P.583-591.
113. Bizzarri, C. Growth in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children Study / C. Bizzarri, A. Lonero, M. Delvecchio, L. Cavallo, et al // *Journal Of Endocrinological Investigation.* – 2018. – №41 (3). – P.325-331.
114. Block, G.A. Effect of Etelcalcetide vs Cinacalcet on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism. A Randomized Clinical Trial / G.A. Block, D.A. Bushinsky, S. Cheng, et al // *JAMA.* –2017. – Vol.317, Issue 2. –P. 156-164.
115. Borzych-Duzalka, D. Peritoneal Dialysis Access Revision in Children: Causes, Interventions, and Outcomes / D. Borzych-Duzalka, T.F. Aki, M. Azocar, et al // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* – 2017. – Vol.12, Issue 1. – P.105-112.
116. Boussou Soares, C.M. Clinical outcome of children with chronic kidney disease in a pre-dialysis interdisciplinary program / C.M. Boussou

- Soares, J. Silverio S. Diniz, E.M. Lima, et al // *Pediatric Nephrology*. – 2008. – Vol. 23, Issue 11. – P.2039-2046.
117. Brück, K. Translational research in nephrology: chronic kidney disease prevention and public health / K. Brück, V.S. Stel, S. Fraser et al // *Clin Kidney J*. – 2015. – №8. – P. 647-655.
118. Cardenas-Gonzalez, M.C. Proximal renal tubular injury in rats subchronically exposed to low fluoride concentrations / M.C. Cardenas-Gonzalez, L.M. Del Razo, J. Barrera-Chimal et al // *Toxicol Appl Pharmacol*. – 2013. – Vol. 272, Issue 3. – P.888-894.
119. Carpenter, J.L. Outcomes after peritoneal dialysis catheter placement. / J.L. Carpenter, S.C. Fallon, S.J. Swartz et al // *Journal of Pediatric Surgery*. – 2016. – Vol.51, Issue 5. – P.730-733.
120. Cerqueira, D.C. A predictive model of progression of CKD to ESRD in a predialysis pediatric interdisciplinary program / D.C. Cerqueira, C.M. Soares, V.R. Silva, J.O. Magalhães, I.P. Barcelos // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. – 2014. – Vol. 9, Issue 4. – P.728-735.
121. Chesnaye, N.C. Mortality risk disparities in children receiving chronic renal replacement therapy for the treatment of end-stage renal disease across Europe: an ESPN-ERA/EDTA registry analysis / N.C. Chesnaye, F. Schaefer, M. Bonthuis, R. Holman, et al // *The Lancet*. – 2017. – №389 (10084). – P. 2128-2137.
122. Chiou, Y.-Y. Etiology and pediatric chronic kidney disease progression: Taiwan Pediatric Renal Collaborative Study / Y.-Y. Chiou, C.-Y. Lin, M.-J. Chen, Y.-H. Chiou, et al // *Journal of the Formosan Medical Association*. – 2015. – №115 (9). – P. 752-763.
123. Collins, A.J. Excerpts from the United States Renal Data System 2004 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States / A.J. Collins, B. Kasiske, C. Herzog, et al // *Am J Kidney Dis*. – 2017. – №45. – A5-A7.

124. Couser, W.G. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases / W.G. Couser, G. Remuzzi, S.M. Mendis // *Kidney International*. – 2011. – Vol. 80. – P.1258-1270.
125. Cusumano, A.M. Latin American Dialysis and Transplant Registry: Experience and contributions to end-stage renal disease epidemiology / A.M. Cusumano, G.J. Rosa-Diez, M.C. Gonzalez-Bedat // *World J Nephrol*. – 2016. – Vol. 5, Issue 5. – P.389-397.
126. Dahlinghaus, E.K. Hemoglobin level and risk of hospitalization and mortality in children on peritoneal dialysis / E.K. Dahlinghaus, A.M. Neu, M.A. Atkinson, J.J. Fadrowski // *Pediatr Nephrol*. – 2014. – № 29. – P. 2387-2394.
127. Danziger, P. Severe congenital anomalies of the kidney and urinary tract: epidemiology can inform ethical decision-making / Danziger P, Berman D.R., Luckritz K. et al // *Journal of Perinatology*. – 2016. – № 36. – P.954-959.
128. Denburg, M.R. Fracture Burden and Risk Factors in Childhood CKD: Results from the CKiD Cohort Study / M.R. Denburg, J. Kumar, T. Jemielita, E.R. Brooks, A. Skversky, A.A. Portale, I.B. Salusky, B.A. Warady, S.L. Furth, M.B. Leonard // *J Am Soc Nephrol*. – 2016. – Vol.27, Issue 2. – P. 543-550.
129. Devuyst, O. Rare inherited kidney diseases: challenges, opportunities, and perspectives / O. Devuyst, N.V. Knoers, G. Remuzzi et al // *Lancet*. – 2014. – № 383. – P.1844-1859.
130. Dienemann, T. International Network of Chronic Kidney Disease cohort studies (iNET-CKD): a global network of chronic kidney disease cohorts / T. Dienemann, N. Fujii, P. Orlandi et al // *BMC Nephrol*. – 2016. – Vol. 17, Issue 1. – P.121.
131. Ding, W. Impact of obesity on kidney function and blood pressure in children / W. Ding, W.W. Cheung, R.H. Mak // *World J Nephrol*. – 2015. – № 4. – P.223-229.

132. Earley, A. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review / A. Earley, D. Miskulin, E.J. Lamb et al // *Ann Intern Med.* – 2012. – № 156. – P.785-795.
133. Emad, E. Ghobrial. The effect of anemia management on chronic renal failure progression / E. Emad Ghobrial, Khaled Salama, Maha F. Shiba, Naglaa H. El Shafae // *Egyptian Pediatric Association Gazette.* – 2013. – №6. – P.37-41.
134. ERA-EDTA Registry Annual Report 2016. Amsterdam UMC. Department of medical informatics, Amsterdam, the Netherlands, 2018. – Режим доступа: <https://www.era-edta.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2016.pdf>. (дата обращения 18.11.2019 г.).
135. Erkan, E. Proteinuria and progression of glomerular diseases / E. Erkan // *Pediatric Nephrology.* – 2013. – Vol. 28, Issue 7. – P.1049-1058.
136. Essue, B.M. Economic burden of chronic ill health and injuries for households in low- and middle-income countries / B.M. Essue, T.L. Laba, F. Knaul, et al. In: D.T. Jamison, H. Gelband, S. Horton, et al., eds. *Disease Control Priorities Improving Health and Reducing Poverty.* 3 ed. Washington, DC: World Bank; 2018. – P.121-143.
137. European registry for children on renal replacement therapy / ESPN/ERA-EDTA registry. – Режим доступа: www.espn-reg.org/index.jsp (дата обращения 25.02.2020).
138. Fathallah-Shaykh, S.A. Progression of Pediatric CKD of Nonglomerular Origin in the CKiD Cohort / S.A. Fathallah-Shaykh, J.T. Flynn, C.B. Pierce, A.G. Abraham et al // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2015. – Режим доступа: <http://cjasn.asnjournals.org/content/early/2015/01/29/CJN.07480714.abstract> (дата обращения 15.12.2019).
139. Feehally, J. Improving global health: measuring the success of capacity building outreach programs: a view from the International Society of Nephrology / J. Feehally, A. Brusselmans, F.O. Finkelstein, P. Harden, D.

- Harris, G. Manuzi, S. Naicker, M. Tonelli, H. Cameron // *Kidney Int Suppl* (2011). – 2016. – Vol. 6, Issue 2. – P.42-51.
140. Филипп, Кам Тао Ли. Здоровые почки всем и везде: от профилактики до выявления равного доступа к медицинской помощи / Филипп Кам Тао Ли, Гильермо Гарсия-Гарсия, Сиу-Фай Луи Шэрон, Андреоли Уинстон и др., всего 12 авторов // *Нефрология и диализ*. – 2020. – Т.22, №1. – Режим доступа: <http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=2176>. (дата обращения 10.02.2020).
141. Flynn, J.T. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents/ J.T. Flynn, D.C. Kaelber, C.M. Baker-Smith // *Pediatrics*. – 2017. – №140. – P.61-75.
142. Fogo, A.B. Mechanisms of progression of chronic kidney disease / A.B. Fogo // *Pediatr Nephrol*. – 2007. – Vol. 24. – P.2011-2022.
143. Foreman, K.J. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories / K.J. Foreman, N. Marquez, A. Dolgert, et al // *Lancet*. – 2018. – Vol. 392(10159). – P.2052-2090.
144. Fuhrman, D.Y. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents / D.Y. Fuhrman, F. M. Schneider, M.K. Dell, T. D. Blydt-Hansen, et al // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2017. – №12 (6). - P.912-920.
145. Fuhrman, D.Y. Albuminuria, Proteinuria, and Renal Disease Progression in Children with CKD / D.Y. Fuhrman, F. M. Schneider, M.K. Dell, T. D. Blydt-Hansen, et al // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2017. – Vol.12, Issue 6. – P.912-920.
146. Gallibois, C. Hypertension in pediatric patients with chronic kidney disease: management challenges / C. Gallibois, N. Jawa, & D. Noone //

- International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. – 2017. – №10. – P. 205-221.
147. Go, D.S. Cost-utility analysis of the National Health Screening Program for chronic kidney disease in Korea / D.S. Go, S.H. Kim, J. Park, D.R. Ryu, H.J. Lee, M.W. Jo // *Nephrology (Carlton)*. 2019. – Vol. 24, Issue 1. – P.56-64.
148. Giordina, B. Piccoli. What we do and do not know about women and kidney diseases; Questions unanswered and answers unquestioned: Reflection on World Kidney Day and International Woman's Day / Giordina B Piccoli, Mona Alrukhaimi, Zhi-Hong Liu, Elena Zakharova, Adeera Levin // 2018. – Режим доступа: http://www.nephro.ru/content/files/WKD/WKD_2018_editorial.pdf. (дата обращения 01.12.2019).
149. Greenberg, J.H. Kidney Outcomes 5 Years After Pediatric Cardiac Surgery: The TRIBE-AKI Study / J.H. Greenberg, M. Zappitelli, P. Devarajan, H.R. Thiessen-Philbrook, et al // *JAMA Pediatr.* – 2016. – Vol. 170, Issue 11. – P.1071-1078.
150. Gupta, J. Genome-wide association studies in pediatric chronic kidney disease / J. Gupta, P.A. Kanetsky, M. Wuttke et al // *Pediatr Nephrol.* – 2015. (epub ahead of print).
151. Hamasaki, Y. Growth impairment in children with pre-dialysis chronic kidney disease in Japan / Y. Hamasaki, K. Ishikura, O. Uemura, S. Ito, N. Wada, Y. Ohashi // *Clinical And Experimental Nephrology.* – 2015. – Vol.19, Issue 6. – P. 1142-1148.
152. Handbook of Dialysis (Lippincott Williams & Wilkins Handbook Series). 3rd ed. Ed. by John T. Daugirdas, Peter G. Blake, Todd S. Ing. Moscow; 2003. – 744 p.
153. Harambat, J. Epidemiology of chronic kidney disease in children / J. Harambat, K.J. van Stralen, J.J. Kim, E.J. Tizard // *Pediatr Nephrol.* – 2012. – Vol. 27. – P.363-373.

154. Harambat, J. Adult height in patients with advanced CKD requiring renal replacement therapy during childhood / J. Harambat, M. Bonthuis, K.J. van Stralen et al // Clin J Am Soc Nephrol. – 2014. – № 9. – P.92-99.
155. Hartmann, H. Early kidney transplantation improves neurocognitive outcome in patients with severe congenital chronic kidney disease / H. Hartmann, N. Hawellek, M. Wedekin, C. Vogel, A.M. Das, K. Balonwu, J.H. Ehrich, D. Haffner, L. Pape // Transplant International. – 2015. – Vol. 28, Issue 4. – P.429-436.
156. 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, S. Furth, K.V. Lemley, et al // Pediatrics. – 2003. – Vol.111. – P. 1416-1421.
157. Honeycutt, A. Medical Costs of CKD in the Medicare Population / A. Honeycutt, J. E. Segel, X. Zhuo et al // JASN. – 2013. –Vol. 24. – P.1478-1483.
158. Hsu, C.Y. Where is the epidemic in kidney disease? / C.Y. Hsu // J Am Soc Nephrol. – 2010. – Vol. 21. – P.1607-1611.
159. Hsu, C. Y. Prenatal risk factors for childhood CKD / C. Y. Hsu, K.T. Yamamoto, R.K. Henry, A.J. De Roos, J.T. Flynn // J Am Soc Nephrol. – 2014. – Vol. 25, Issue 9. – P.2105-2111.
160. Ishikura, K. Progression to end-stage kidney disease in Japanese children with chronic kidney disease: Results of a nationwide prospective cohort study / K. Ishikura, O. Uemura, Y. Hamasaki et al // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2014. – Vol. 29, Issue 4. – P.878-884.
161. Kaabak, M.M. Eight-year follow-up in pediatric living donor kidney recipients receiving alemyzumab induction / M.M. Kaabak, N.N. Babenko, R. Shapiro, A.A. Maschan et al //Pediatr Transplantation. – 2017. – Vol. 21, Issue 5. –e12941.

162. Kari, J.A. Predictors of renal replacement therapy and mortality in children with chronic kidney disease / J.A. Kari, S.M. El Desoky, Y.M. Farag, A.K. Singh // Saudi Medical Journal. – 2015. – №36 (1). – P.32-39.
163. KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease / Kidney Int. – 2013. – Vol. 3, № 1. – P.5-14.
164. KDIGO Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients // Am J Transplant. – 2009. –Vol. 9 (Suppl 3). – S1-155.
165. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification // Am J Kidney Dis. – 2002. – Vol.2, №39. – Suppl.1. – P.1-266.
166. Keir, L.S. Current evidence for the role of complement in the pathogenesis of Shiga toxin haemolytic uraemic syndrome / L.S. Keir, M.A. Saleem // Pediatr. Nephrol. –2014. – Vol.29, Issue 10. – P.1895-1902.
167. Komarova, O. Ace inhibitors efforts in children with CKD 1 stage / O. Komarova, A. Tsygin, I. Smirnov, A. Kucherenko //Archives of Disease in Childhood. – 2017. – T. 102. № S2. – C. A179.
168. Kramer, A. The European Renal Association — European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2015: a summary / A. Kramer, M. Pippias, M. Noordzij, et al // Clin Kidney J. – 2018. – Vol.11, Issue 1. – P.108-122.
169. Kurella, Tamura M. Anemia and risk for cognitive decline in chronic kidney disease / M. Kurella Tamura, E. Vittinghoff, J. Yang et al // BMC Nephrol. – 2016. – Vol.17. – P.13.
170. Lafrance, J.P. Incidence and outcomes of acute kidney injury in a referred chronic kidney disease cohort / J.P. Lafrance, O. Djurdjev, A. Levin // Nephrol Dial Transplant. – 2010. – Vol.25. – P. 2203-2209.
171. Lalan, S. Cardiometabolic Risk Factors, Metabolic Syndrome, and Chronic Kidney Disease Progression in Children / S. Lalan, S. Jiang, D.K.

- Ng, F. Kupferman, B.A. Warady, S. Furth, M.M. Mitsnefes // *J Pediatr.* – 2018. – Vol.202. – P.163-170.
172. Lamb, E.J. Kidney function tests / E.J. Lamb, C.P. Price; In: C.A. Burtis, E. Ashwood, (eds.) D.E. Bruns. – *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, 5th edition, Elsevier, 2012. – pp 669-708.
173. Levin, A. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward / A. Levin, P.E. Stevens // *Kidney Int.* –2014. –Vol. 85 (1). – P. 49-61.
174. Li, P.K.T. Relatives In Silent Kidney disease Screening study (RISKS): a Chinese cohort study / P.K.T. Li, J.K. Ng, Y.L. Cheng, T.H. Kwan, et al // *Nephrology (Carlton)*. – 2017. – Vol.22. – Suppl 4. – P.35-42.
175. Luyckx, V.A. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals / V.A. Luyckx, M. Tonelli, J.W. Stanifer // *Bull World Health Organ.* – 2018. – Vol.96, Issue 6. – 414-422D.
176. Luyckx, V.A. Reducing major risk factors for chronic kidney disease / V.A. Luyckx, K.R. Tuttle, G. Garcia-Garcia, et al // *Kidney Int Suppl* (2011). –2017. – Vol.7, Issue 2. – P.71-87.
177. Markel, T.A. Management of Peritoneal Dialysis Catheters That Erode Into Bowel: Two Pediatric Case Reports and a Review of the Literature / T.A. Markel, K.W. West // *Peritoneal Dialysis International.* – 2016. – Vol.36, Issue 6. – P.680-684.
178. Martin, A. Evidence for FGF23 involvement in a bone-kidney axis regulating bone mineralization and systemic phosphate and vitamin D homeostasis / A. Martin, L.D. Quarles; In: *Endocrine FGFs and Klothos*. Springer, 2012. – P.65-83.
179. Martin, H. Laboratory measurement of urine albumin and urine total protein in screening for proteinuria in chronic kidney disease / H. Martin // *Clin Biochem Rev.* – 2011. – Vol.32. – P.97-102.

180. McLaughlin, M.-J. Early recognition of CKD can delay progression / M.-J. McLaughlin, A.E. Courtney // Practitioner. – 2013. –Vol. 257(1758). – P.13-17.
181. Melo, B.F. Early risk factors for neonatal mortality in CAKUT: analysis of 524 affected newborns / Melo B.F., Aguiar M.B., Bouzada M.C., Aguiar R.L., et al. // *Pediatr Nephrol.* – 2012. – Vol. 27(6). – P. 72-956.
182. Methven, S. Stratifying risk in chronic kidney disease: an observational study of UK guidelines for measuring total proteinuria and albuminuria / S. Methven, J.P. Traynor, M.D. Hair, et al // *QJM.* – 2011. – Vol.104. – P.663-670.
183. Mitsnefes, M.M. Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease / M.M. Mitsnefes // *J Am Soc Nephrol.* – 2012. – Vol.23. – P.578-585.
184. Montanes, Bermudez R. Consensus document. Recommendations on assessing proteinuria during the diagnosis and follow-up of chronic kidney disease / R. Montanes Bermudez, Garcia S. Gracia, Surribas D. Perez et al. *Nephrologia.* – 2011. – Vol.31. – P.331-345.
185. Musiał, K. Summary of KDIGO 2012 / Chronic kidney disease in children up to 2 years of age - a single center data analysis SKD Guideline: Behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward / K. Musiał, M. Sałamacha, S. Gralec, A. Pers; Ł. Jacheć, D. Zwolińska // *MEDPRESS.* – 2018. – №44 (262). – P.188-191.
186. Narva, A.S. Educating Patients about CKD: The Path to Self-Management and Patient-Centered Care / A.S. Narva, J.M. Norton, L.E. Boulware // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2016. – Vol. 7, № 11(4). – P.694-703.
187. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification // *Am. J. Kidney. Dis.* 2002. – V. 39 (Suppl 1). – P. 1-266.
188. Ng, DK, Racial differences in renal replacement therapy initiation among children with a nonglomerular cause of chronic kidney disease / D.K.

- Ng, M. Moxey-Mims, B.A. Warady, S.L. Furth, A. Muñoz // *Ann Epidemiol.* –2016. – Nov; 26(11). – P.780-787.
189. Ng, D.K. Combination of pediatric and adult formulas yield valid glomerular filtration rate estimates in young adults with a history of pediatric chronic kidney disease / D.K. Ng, G.J. Schwartz, M.F. Schneider, S.L. Furth, B.A. Warady // *Kidney Int.* – 2018. – Jul; 94(1). – P.170-177.
190. Nicolaou, N. Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT / N. Nicolaou, K.Y. Renkema, E.M. Bongers et al // *Nat Rev Nephrol.* – 2015. – Vol.11, №12. – P.720-731.
191. Noone, D. Chronic kidney disease: a new look at pathogenetic mechanisms and treatment options / D. Noone, C. Licht // *Pediatr. nephrology.* – 2014. – V.29. №5. – P.779-792.
192. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. NAPRTCS 2008 Annual Report. – Режим доступа: <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/Annual%20Report%20-2008.pdf>. (дата обращения: 11.11.2019 г.).
193. Opelz, G. Association between steroid dosage and death with a functioning graft after kidney transplantation / G. Opelz, B. Dohler // *Am J Transplant.* – 2013. – Vol.13, №8. – P.2096-2105.
194. Panek, R. Screening for proteinuria in kidney transplant recipients / R. Panek, T. Lawen, B.A. Kiberd // *Nephrol Dial Transplant.* – 2011. – Vol. 26. – P.1385-1387.
195. Patel, H.P. Waist Circumference and Body Mass Index in Children with Chronic Kidney Disease and Metabolic, Cardiovascular, and Renal Outcomes / H.P. Patel, J.M. Saland, D.K. Ng, S. Jiang, B.A. Warady, S.L. Furth, J.T. Flynn // *J Pediatr.* – 2017. – Dec; 191. – P.133-139.
196. Peco-Antic, A. Epidemiology of chronic kidney disease in children in Serbia / A. Peco-Antic, D. Paripovic, R. Bogdanovic, A. Paripovic // *Nephrol. Dial. Transpl.* – 2012. – Vol. 27, № 5. – P.1978-1984.

197. Pradeep, A. FASN. Chronic kidney disease / A. Pradeep, M.D. Chief Editor, M.D.V. Batuman. 2019. – Режим доступа: <https://emedicine.medscape.com/article/238798> (дата обращения 18.10.2019).
198. Ratcliffe, L.E. Diagnosis and management of iron deficiency in CKD: a summary of the NICE guideline recommendations and their rationale / L.E. Ratcliffe, W. Thomas, J. Glen et al // *Am J Kidney Dis.* – 2016. – Vol.67. – P.548-558.
199. Rees, L. Growth hormone therapy in children with CKD after more than two decades of practice / L. Rees // *Pediatr Nephrol.* – 2015. – (epub ahead of print).
200. Ricardo, A.C. Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort Investigators. Parental health literacy and progression of chronic kidney disease in children / A.C. Ricardo, L.N. Pereira, A. Betoko, V. Goh, et al // *Pediatr Nephrol.* – 2018. – Oct; 33(10). – P.1759-1764.
201. Risk of Tuberculosis in Dialysis Patients: A Nationwide Cohort Study. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3246480/> (дата обращения 10.10.2019).
202. Rodenbach, K.E. Hyperuricemia and progression of CKD in children and adolescents: The chronic kidney disease in children (CKiD) cohort study / K.E. Rodenbach, M.F. Schneider, S.L. Furth, M.M. Moxey-Mims, et al // *Am J Kidney Dis.* – 2015. – Vol. 66. – P.984-992.
203. Rodig, N.M. Growth in children with chronic kidney disease: a report from the chronic kidney disease in children study / N.M. Rodig, K.C. McDermott, M.F. Schneider et al // *Pediatr Nephrol.* – 2014. – Vol.29. – P.1987-1995.
204. Ruggenenti, P. Mechanisms and Treatment of CKD / P. Ruggenenti, P. Cravedi, G. Remuzzi // *JASN.* – 2012. – Vol. 23, №12. – P.1917-1928.
205. Saiawat, P. Identification of two novel CAKUT – causing genes by massively parallel exon resequencing of candidate genes in patients

- unilateral renal agenesis / P. Saiawat, V. Tasic, V. Vega-Warner et al // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 8, №2. – P.196-200.
206. Sanjeev, G. Chronic kidney disease in children / G. Sanjeev, MD, MBBS, DNB (Peds), DM, DNB (Neph), FIPN (Australia), FICN, FRCPC (Canada); Chief Editor: Craig B Langman, MD // 2018. – Режим доступа: <https://emedicine.medscape.com/article/984358> (дата обращения 08.08.2019 г.).
207. Saran, R. US Renal Data System 2014 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States / R. Saran, Y. Li, B. Robinson et al // *Am J Kidney Dis.* – 2015. – Vol.66 (suppl 1). – S1.
208. Saran, R. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States / R. Saran, B. Robinson, K.C. Abbott, et al // *Am J Kidney Dis.* – 2017. – Vol.69 (suppl 1) (3). – S1-S688.
209. Saran, R. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States / R. Saran, Robinson B., Abbott K.C., Agodoa L.Y.C., et al // *Am J Kidney Dis.* – 2019. – Mar; 73 (3 Suppl 1). – A7-A8.
210. Schnaper, H.W. Pathophysiology of progressive renal disease in children / H.W. Schnaper, E.D. Avner, W.E.Harmon, P.N. Yoshikawa, et al // *Pediatric Nephrology.* Springer, Berlin, Heidelberg. – 2016. –Vol.2. – pp. 2171-2207.
211. Siddique, K. Validation of the CKiD formula to estimate GFR in children post renal transplant / K. Siddique, D. Leonard, L. Seikaly, M.G. Borders // *Pediatric Nephrology.* – 2014. – Vol. 29, Issue 3. – P.445-451.
212. Stanifer, J.W. Chronic kidney disease care models in low- and middle-income countries: a systematic review / J.W. Stanifer, Von M. Isenburg, G.M. Chertow, S. Anand // *BMJ Glob Health.* – 2018. – Vol. 3, №2. – e000728.

213. Stenvinkel, P. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia—the good, the bad, and the ugly / P. Stenvinkel, M. Ketteler, R.J. Johnson, B. Lindholm, et al // *Kidney Int.* – 2005. – Vol.67. – P.1216-1233.
214. Sureshkumar, K.K. Influence of induction modality on the outcome of deceased donor kidney transplant recipients discharged on steroid-free maintenance immunosuppression / K.K. Sureshkumar, N.L. Thai, S.M. Hussain, T.Y. Ko, R.J. Marcus // *Transplantation.* – 2012. – Vol. 93, №8. – P.799-805.
215. Tantisattamo, E. Current Management of Acquired Solitary Kidney / E. Tantisattamo, D.C. Dafoe, U.G. Reddy, H. Ichii, et al // *Kidney International Reports.* – 2019. – Vol. 4, №9. – P.1205-1218.
216. Thakar, C.V. Acute kidney injury episodes and chronic kidney disease risk in diabetes mellitus / C.V. Thakar, A. Christianson, J. Himmelfarb, A.C. Leonard // *Clin J Am Soc Nephrol.* –2011. – Nov. 6(11). – P.2567-2572.
217. Turin, T.C. One-year change in kidney function is associated with an increased mortality risk / C.V. Thakar, A. Christianson, J. Himmelfarb, A.C. Leonard // *Am J Nephrol.* – 2012. – Vol. 36. – P.41-49.
218. Uwaezuok, N.Samuel. Chronic kidney disease in children: Using novel biomarkers as predictors of disease / N.S. Uwaezuok, A.C. Ayuk, V.U. Muoneke, N.R. Mbanefo // *Saudi J Kidney Dis Transpl.* - 2018. - №29 (4). – P.775-784.
219. Van De Voorde, R.G. 3rd. Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease / R.G. Van De Voorde 3rd, M.M. Mitsnefes // *Progress in Pediatric Cardiology.* – 2016. – №41. – P.67–73.
220. Vanholder, R. Reducing the costs of chronic kidney disease while delivering quality health care: a call to action / R. Vanholder, L. Annemans, E. Brown, et al // *Nat Rev Nephrol.* – 2017. – Vol.13, №7. – P.393-409.
221. Varnell, C.D. Jr. Bleeding Complications after Pediatric Kidney Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis / C.D. Jr. Varnell, H.K.

- Stone, J.A. Welge // Clin J Am Soc Nephrol. – 2019. – Vol.14, №1. – P.57-65.
222. Vidi, S.R. Role of hypertension in progression of chronic kidney disease in children / S.R. Vidi // Curr Opin Pediatr. – 2018. – Vol.30, №2. – P. 247-251.
223. Vivante, A. Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease / A. Vivante, F. Hildebrandt // Nat Rev Nephrol. – 2016. – Vol.12. – P.133-146.
224. Walter, H.Hörl. Other Blood and Immune Disorders in Chronic Kidney Disease / Walter H.Hörl // Comprehensive Clinical Nephrology (Fourth Edition). – 2020. – P. 959-968. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-05876-6.00080-0> (дата обращения 05.03.2020).
225. Warady, B.A. Chronic kidney disease in children: the global perspective / B.A. Warady, V. Chadha // Pediatr. Nephrol. – 2007. – Vol. 22, № 12. – P.1999-2009.
226. Warady, B.A. Management of anemia with erythropoietic-stimulating agents in children with chronic kidney disease / B.A. Warady, D.M. Silverstein // Pediatr Nephrol. – 2014. – Vol.29. – P.1493-1505.
227. Warady, B.A. 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, A.G. Abraham, G.J. Schwartz, C.S. Wong, et al // Am J Kidney Dis. – 2015. – Jun; 65(6). – P.878-888.
228. Weaver, D.J. Clinical outcomes and survival in pediatric patients initiating chronic dialysis: a report of the NAPRTCS registry / D.J. Weaver, M.J.G. Somers, K. Martz, et al. // Pediatric Nephrology. – 2017. –Vol. 32, № 12. – P.2319-2330.
229. Webster, A.C. Chronic Kidney Disease / A.C. Webster, E.V. Nagler, R.L. Morton, P. Masson // Lancet. – 2017. – №389 (10075). – P.1238-1252.

230. Wesseling-Perry, K. Chronic kidney disease: mineral and bone disorder in children / K. Wesseling-Perry, I.B. Salusky // *Semin Nephrol.* – 2013. – Vol.33. – P.169-179.
231. Wong, C.J. CKiD (CKD in children) perspective cohort study: a review of current findings / C.J. Wong, M. Moxey-Mims, J. Jerry-Fluker et al // *Am J Kidney Dis.* – 2012. – Vol. 60. – P.1002-1011.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	– артериальное давление
аГУС	– атипичный гемолитико-уремический синдром
БРА	– блокаторы рецепторов ангиотензина
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВПР	– врожденные пороки развития
ГД	– гемодиализ
ГЛПС	– геморрагическая лихорадка с почечным синдромом
ГУС	– гемолитико-уремический синдром
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДВС	– синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ЗВУР	– задержка внутриутробного развития
ЗПТ	– заместительная почечная терапия
иАПФ	– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
МБД	– малобелковая диета
МПФ ГН	– мезангиопролиферативный гломерулонефрит
ОМС	– органы мочевой системы
ОПП	– острое повреждение почек
ОРВИ	– острая респираторная вирусная инфекция
ПАПД	– постоянный амбулаторный перитонеальный диализ
ПД	– перитонеальный диализ
ПМР	– пузырно-мочеточниковый рефлюкс
ПЦПД	– постоянный циклический перитонеальный диализ
САД	– систолическое артериальное давление
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
УЗИ	– ультразвуковое исследование

ХБП	– хроническая болезнь почек
ХГН	– хронический гломерулонефрит
ХПН	– хроническая почечная недостаточность
тХПН	– терминальная хроническая почечная недостаточность
ХТИН	– хронический тубулоинтерстициальный нефрит
ЭКГ,	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография
α_1 -МГ	– α_1 -микроглобулин мочи
Ig A	– иммуноглобулин А
Ig G	– иммуноглобулин G
Ig M	– иммуноглобулин M
Hb	– гемоглобин
HBV	– вирусный гепатит В
HCV	– вирусный гепатит С
Me	– медиана
ρ_{\max}	– максимальный удельный вес мочи
CD3, CD4, CD8,	– субпопуляции Т-лимфоцитов
CD19	
CD4/CD8	– иммунорегуляторный индекс