© Коллектив авторов, 2012

О.В. Борисова, С.С. Терехин, Г.А. Маковецкая, Л.И. Мазур, И.В. Баринов

РАННЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК: СТАНДАРТНЫЕ И МОДИФИЦИРОВАННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России;
Самарская областная клиническая больница им. М.И. Калинина, г. Самара, РФ

В статье приведены результаты наблюдения 166 детей с хронической болезнью почек (ХБП): 81 ребенок с обструктивной уропатией, 85 пациентов с хроническим гломерулонефритом, хроническим тубулоинтерстициальным нефритом. Предложены стандартные методы раннего выявления прогрессирования ХБП – исследование уровня микроальбуминурии; модифицированные методы – использование алгоритма альбумин – α_1-микроглобулин для пациентов с нефропатиями, а также определение эритроцитов и гемоглобина в гемограмме у детей с обструктивными уропатиями. Рекомендовано раннее назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с целью нефропротекции.

Ключевые слова: *хроническая болезнь почек у детей, прогрессирование заболевания, стандартные и модифицированные методы исследования, нефропротекция.*

Data of follow up of 166 children with chronic renal disease (CRD), are presented. The group included 81 patients with obstructive urinary tract malformations, and 85 patients with chronic glomerulonephritis or with chronic tubuloinerstitial nephritis. Authors discuss routine method of early diagnosis of CRD progress: determination of urinary microalbumin, modified methods: usage of modified method for patients with nephropathies: algorithm albumin – α_1-microglobulin, and determination of erythrocytes and hemoglobin in blood analysis in patients with obstructive urinary tract malformations. Early prescription of ACE inhibitors for nephroprotection is recommended.

Key words: *chronic renal disease in children, progress of nephropathy, routine and modified methods of examination, nephroprotection.*

Большие экономические потери в связи с утратой трудоспособности, а также инвалидизация детского населения, значительная стоимость лечения и реабилитации пациентов определяют социальную значимость хронических заболеваний почек [1–3]. Хроническая болезнь почек (ХБП), хроническая почечная недостаточность (ХПН) могут развиться в любом возрасте [4]. Темпы прогрессирования ХБП при нефрологических и урологических заболеваниях различаются [5]. При этом на исход и прогноз во многом влияют возраст больных, своевременность и адекватность проводимой этиотропной и патогенетической терапии, морфологический вариант заболевания, степень вовлечения в воспалительный процесс тубулоинтерстициальной ткани [6]. Врожденные обструктивные уропатии составляют 41% среди всех причин, приводящих к формированию ХПН в детском возрасте в России [7]. По мнению М.С. Игнатовой, гломерулонефрит (ГН) является одной из основных причин развития ХБП, ХПН и инвалидизации среди приобретенных заболеваний почек в детском, юношеском и молодом возрасте [8].

Главная цель современной нефрологии – максимальное продление функций собственных почек пациентов. Одной из основных задач нефролога является предупреждение прогрессирования заболеваний почек, приводящих к развитию ХПН [9, 10].

Важным в оценке выраженности патологического процесса в почках, дифференциальной диагностике различных нозологических форм

Контактная информация:
Борисова Ольга Вячеславовна – к.м.н., доц. каф. госпитальной педиатрии
ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России
Адрес: 443099 г. Самара, ул. Чапаевская, 89
Тел.: (846) 260-37-04, **E-mail:** olgaborisova74@mail.ru
Статья поступила 21.06.12, принята к печати 28.06.12.

нефропатий и выборе терапии является определение уровня поражения нефрона [11]. Одним из неинвазивных и доступных лабораторных тестов у детей является исследование мочи. Протеинурия относится к наиболее важным компонентам мочевого синдрома, имеет большое клиническое значение ее количественное [12] и качественное определение [13].

Несмотря на достижения современной педиатрической нефрологии, поиск комплексных неинвазивных методов диагностики уронефропатий остается актуальным.

Все изложенное послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: разработать стандартные и модифицированные диагностические методы, направленные на профилактику прогрессирования ХБП различной этиологии у детей.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе отделения нефрологии и гемодиализа и отделения урологии Самарской областной клинической больницы им. М.И. Калинина за период 2009–2011 гг.

Наблюдали 81 ребенка с обструктивными уропатиями (ОУП) – 1-я группа (65 детей с гидронефрозом – 1а и 16 с мегауретером – 1б). Данные пациенты были прооперированы.

Во 2-ю группу обследованных были включены 85 детей с ХБП, развившейся в результате перенесенной нефропатии (хронический ГН – ХГН – 42 (2а), хронический тубулоинтерстициальный нефрит – ХТИН – 43 (2б)).

ХБП диагностирована согласно критериям K/DOQI, 2003.

В работе применяли клинико-анамнестические, лабораторные и инструментальные методы исследования соответственно стандарту обследования детей с ОУП и нефропатиями. Проведена оценка функции почек с определением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Шварца как универсального маркера неблагоприятного прогноза.

Изучение альбумина и α_1-микроглобулина (α_1МГ) суточной мочи проводили методом кинетической нефелометрии на аппарате «IMMAGE®» (Beckman Coulter, США). Электрофорез белков мочи осуществляли на автоматическом анализаторе «Olympus Hite 320».

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office XP и пакетов статистического анализа Statistika 7.0 (StatSoft Inc, USA). Информативность оценивали тремя критериями – чувствительностью, специфичностью и диагностической точностью.

Результаты и их обсуждение

Среди наблюдаемых 81 пациента 1-й группы при расчете СКФ у 41 ребенка (50,6%) выявлено ее снижение: у 30 детей колебания СКФ составили от 67,2 до 79,6 мл/мин/1,73 м^2, что соответствовало ХБП II стадии; у 11 пациентов – от 38,6 до 56 мл/мин/1,73 м^2 (ХБП III стадии).

Анализировали содержание эритроцитов и гемоглобина в периферической крови, а также величину суточной протеинурии у детей с ОУП (табл. 1).

Отмечена тенденция к снижению числа эритроцитов и концентрации гемоглобина, нарастание уровня протеинурии при выявлении у детей с ОУП III стадии ХБП.

Среди пациентов 2-й группы понижение СКФ выявлено у 52 детей (61,2%): у 32 детей колебания СКФ составили от 64,5 до 79,3 мл/мин/1,73 м^2, что соответствовало ХБП II стадии; у 16 пациентов – от 33,2 до 58,5 мл/мин/1,73 м^2 (ХБП III стадии), у 2 – от 18,8 до 29,0 мл/мин/1,73 м^2 (ХБП IV стадии), у одного ребенка – ниже 15 мл/мин/1,73 м^2 (ХБП V стадии).

Микроальбуминурия (МАУ) является важным показателем клубочковой дисфункции на начальных стадиях ХБП и рассматривается как ранний маркер патологических изменений базальной мембраны [15]. Под МАУ мы, как и большинство исследователей, понимали выделение за сутки более 20 мг альбуминов [16]. Мы использовали тест-полоски «Micral-Test» для экспресс-диагностики МАУ.

Среди наблюдаемых больных МАУ экспресс-методом была определена у 29 детей 1-й группы (35,8%) и у 45 обследованных 2-й группы (52,9%).

В связи с различием исходного уровня МАУ мы выделили следующие степени МАУ:

1) малый уровень МАУ (до 100 мг/л) – 30 пациентов (40,5%);

Таблица 1

Содержание эритроцитов и гемоглобина в периферической крови, величина суточной протеинурии у детей с ХБП и ОУП

Показатели	ХБП II стадии (n=30)	ХБП III стадии (n=11)	p
	Me, 25–75‰	Me, 25–75‰	
Эритроциты, $\cdot 10^{12}$/л	4,2 (3,1/4,9)	3,64 (2,8/5,6)	0,047*
Гемоглобин, г/л	126,0 (101/150)	110,7 (86/139)	0,019*
Суточная протеинурия, г/л	0,025 (0/0,28)	0,072 (0/0,33)	0,154

U – критерий Манна–Уитни, *критерии значимы при $p<0,05$.

Таблица 2

Альбумин–α_1МГ-алгоритм (A. Lun)

Альбумин/креатинин мочи, мг/г	α_1МГ/креатинин мочи, мг/г	Протеинурия
<20	<5	норма
>20	<5	гломерулярная
<20	>5	тубулярная
>20	>5	расчет по формуле: α_1МГ · 100/(α_1МГ+А) >15% – гломерулярная <15% – тубулярная

Таблица 3

Распределение больных в зависимости от типа протеинурии

Тип протеинурии	Соотношение альбумин/креатинин и α_1МГ/креатинин (или расчет по формуле)	
	А/Cr, α_1МГ/Cr (<15%)	А/Cr, α_1МГ/Cr (>15%)*
Тубулярная (n=43)	29 (67,4%)	14 (32,6%)
Гломерулярная (n=42)	9 (21,4%)	33 (78,6%)

*Различия между группами: χ^2=16,38 для таблицы 2x2, df , p<0,000; Cr – креатинин.

2) умеренный (до 200 мг/л) – 28 (37,8%);

3) выраженный (выше 200 мг/л) – 16 (21,6%).

Выраженная МАУ отмечена при ХГН, тогда как малый и умеренный уровень – при тубулярных поражениях и ОУП.

При высокой МАУ (более 300 мг/л) уровень протеинурии у больных был, как правило, выше 1 г/л/сут.

У пациентов 2-й группы мы определили преимущественный уровень поражения нефрона по алгоритму ААА – альбумин–α_1МГ, предложенному A. Lun [17]. Диагностика патологической протеинурии осуществляется по экскреции альбумина и α_1МГ, выявляемых методом кинетической нефелометрии.

У больного в суточной моче определяются следующие показатели: альбумин, мг/л; α_1МГ, мг/л; креатинин мочи, мг/л.

Далее рассчитывают соотношение альбумина и α_1МГ к креатинину мочи, в мг/л (табл. 2).

Распределение пациентов в зависимости от полученных данных представлено в табл. 3.

Мы модифицировали метод A. Lun и предлагаем заменить более дорогостоящий способ кинетической нефелометрии электрофорезом белков мочи с расчетом экскреции альбумина и α_1МГ.

Информативность предлагаемого метода оценена следующими критериями доказательной медицины – чувствительностью, специфичностью и диагностической точностью: чувствительность (S_e)=69%; специфичность (S_p) =76,7%; диагностическая точность метода (A_c) =72,9%.

Данный метод можно использовать для диагностики преимущественного типа протеинурии с диагностической точностью 72,9%.

Нами определено, что пациенты с ХТИН и наличием гломерулярных дисфункций, а также больные ХГН с преобладанием тубулоинтерстициального компонента имеют более неблагоприятный прогноз и требуют раннего назначения нефропротективной терапии.

Анализ отдаленных результатов лечения детей с ОУП показывает, что функции почек сохранны у большинства детей даже в случаях нефрэктомии, у пациентов с мегауретером развитие терминальной ХПН отмечено в 14,5% случаев. У пациентов с нефропатиями развитие ХПН выявлено как при ХГН, так и при ХТИН. Ниже приводим клинический пример.

Ребенок Н., 12 лет, наблюдается в нефрологическом центре, с диагнозом: ХБП V степени, терминальная ХПН; ХТИН, токсико-аллергический, прогрессирующее течение, II степень активности; ренальная гипертензия; токсическая энцефалопатия, парциальные соматосенсорные расстройства с двигательными нарушениями, вторично-генерализованные приступы; автоматизированный перитонеальный диализ.

Девочка ежемесячно поступает в отделение экстракорпоральных методов лечения для проведения заместительной терапии.

Больна с 7 мес, когда после острого гастроэнтероколита развился гемолитико-уремический синдром (ГУС), ОПН с исходом в ХТИН с развитием ХПН, ренальной гипертензии. Особенностями острой стадии ГУС стала продолжительная анурия (3 недели); азотемия (мочевина до 23,5 ммоль/л, креатинин до 315 мкмоль/л); артериальная гипертензия до 180 мм рт. ст. Девочке проведено 11 сеансов гемодиализа и 8 – плазмафереза.

Ребенок от матери с отягощенным акушерским анамнезом. От I беременности на фоне длительного гес-

тоза с хроническим пиелонефритом, гипертонической болезнью, хронической фетоплацентарной недостаточностью; от I срочных родов, с 1-х суток была выраженная неврологическая симптоматика: перинатальное поражение ЦНС, синдром внутричерепной гипертензии, смешанный тетрапарез.

В острой стадии заболевания умеренная азотемия сохранялась и при выписке ребенка.

Динамика изменения СКФ представлена на рисунке.

Через 1 год СКФ составила 13,4 мл/мин/1,73 м^2, что было расценено как неблагоприятный прогностический признак.

Через 5 лет после острой стадии ребенку выставлен диагноз ХПН. Через 8 лет после перенесенного ГУС девочке имплантирован перитонеальный катетер, в течение 4 лет проводится перитонеальный диализ.

У ребенка жалобы на постоянные головные боли, головокружения, быструю утомляемость.

Госпитализируется планово для оценки эффективности заместительной почечной терапии, экстренно при ухудшении состояния чаще на фоне ОРВИ, при возникновении судорог с потерей сознания на фоне высокого АД.

В общем анализе крови определена анемия легкой степени (Эр. $3{,}4 \cdot 10^{12}$/л, Нв 103 г/л). Выявлены гипопротеинемия, гипоальбуминемия (общий белок 49 г/л, альбумин 31 г/л, диспротеинемия), азотемия (мочевина 18,6 ммоль/л, креатинин 315 мкмоль/л), умеренное повышение калия до 5,8 ммоль/л. По данным пробы Зимницкого обнаружена изогипостенурия (1000–1005), постоянная микропротеинурия (0,33–1,5 г/л).

Выявлено снижение концентрационной функции почек (ρ 1000–1004), понижение функции ацидо- и аммониогенеза. СКФ по формуле Шварца составила 13,8 мл/мин/1,73 м^2, канальцевая реабсорбция – 94,1%.

УЗИ почек: правая 56х27 мм, паренхима 14 мм, левая 63х32 мм, паренхима 17 мм, полостная система не расширена, кортико-медулярная дифференцировка размыта с двух сторон, эхогенность паренхимы повышена с двух сторон, нефросклероз.

Динамическая нефросцинтиграфия с Tc^{99m} – Технемаг: умеренное нарушение функции правой почки (T_{max} – 6 мин; $T^1/_2$ – 22,34 мин), выраженное нарушение функций левой почки (T_{max} – 10 мин; $T^1/_2$ – 25,52 мин).

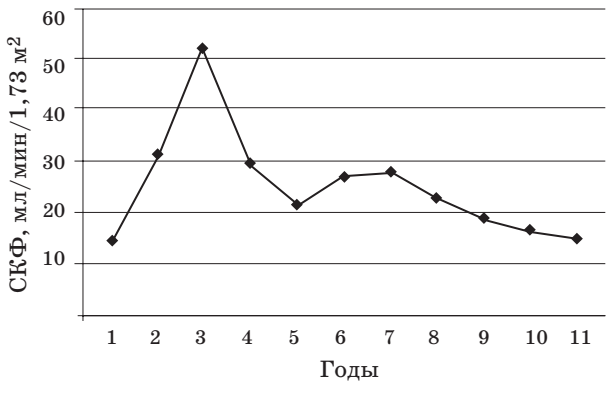

Рисунок. Динамика СКФ больной Н., 12 лет, при катамнестическом наблюдении в течение 11 лет.

Денситометрия: остеопения, Z-score –0,8 (–7%).

Девочке необходимо значительное ограничение повседневной физической активности, она нуждается в посторонней помощи. Ребенок постоянно получает кетостерил, Са-$Д_3$ никомед, этальфа, эпокрин, депакин.

Таким образом, у ребенка от матери с отягощенным акушерским анамнезом, неблагоприятной наследственностью по заболеванию почек и гипертонической болезни на фоне острой кишечной инфекции в раннем возрасте возникло тяжелое поражение почек, имеющее торпидное прогредиентное течение с ранним снижением почечных функций и быстрым формированием ХБП, ХПН. Вероятно, в данном случае имел место нетипичный ГУС, при котором отмечено быстрое развитие ХПН.

Среди экстраренальных клинических проявлений обращает внимание тяжелая артериальная гипертензия, стойкие неврологические нарушения в виде токсической энцефалопатии. Развитие ХПН связано с уменьшением массы функционирующих нефронов вследствие процессов склерозирования канальцев и интерстиция с последующим повреждением клубочков, что сопровождается уменьшением размеров почек. Выявлены высокие темпы развития почечной недостаточности, терминальная ХПН развилась у девочки за 6 лет. Объем почечных функций составил 16%, что соответствует декомпенсации ХПН, но в то же время позволяет поддерживать гомеостатические функции на фоне проводимой заместительной терапии. В настоящее время ребенок готовится к трансплантации почек.

Заключение

Таким образом, нами предложены достаточно простые тесты, легко выполнимые как в условиях нефрологического стационара, так и в амбулаторно-поликлинических условиях, позволяющие выявить прогрессирование ХБП у детей с уронефрологической патологией.

У пациентов с ОУП снижение показателей эритроцитов и гемоглобина, а также СКФ ниже 80 мл/мин/1,73 м^2 требует назначения нефропротективной терапии. Благодаря использованию модифицированного алгоритма ААА с исследованием альбумина, α_1МГ и креатинина мочи возможна дифференциальная диагностика преимущественного уровня поражения почек при невозможности проведения ребенку нефробиопсии. Диагностическая точность данного алгоритма составляет 72,9%.

Проведенное исследование показало, что у наблюдаемых пациентов преобладали начальные стадии ХБП, однако у 36% пациентов 1-й группы и 53% больных 2-й группы нами выявлена МАУ различной степени выраженности.

Наличие тубулярного компонента при ХГН, выявленного у 21,4% пациентов, и гломерулярных нарушений при ХТИН (у 32,6%) является неблагоприятным прогностическим фактором и требует раннего назначение нефропротективной терапии.

Мы предлагаем раннее назначение ингибиторов АПФ: при снижении уровня эритроцитов и гемоглобина в периферической крови при ОУП; выявлении МАУ даже при отсутствии других признаков прогрессирования нефро- или уропатии и значениях СКФ выше 80 мл/мин/1,73 м^2.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Игнатова М.С., Коровина Н.А.* Диагностика и лечение нефропатий у детей: Руководство для врачей. М.: Гэотар-Медиа, 2007.
2. *Eltzschig HK, Carmeliet P.* Mechanisms of Disease: Hypoxia and Inflammation February. N. Engl. J. Med, 2011; 364: 656–665.
3. *Warady BA, Chadha V.* Chronic kidney disease in children: the global perspective. Pediatr. Nephrol. 2007; 12: 1999–2009.
4. *Ibrahim H, Rogers T, Tello A, et al.* Long-term consequences of kidney donation. N. Engl. J. Med. 2009; 360: 459–469.
5. *Смирнов А.В., Есаян А.М., Каюков И.Г. и др.* Современные подходы к замедлению прогрессирования хронической болезни почек. Нефрология. 2004; 8 (3): 89–99.
6. *Лоскутова С.А., Чупрова А.В., Мовчан Е.А. и др.* Исходы и прогноз хронического гломерулонефрита, дебютировавшего в детском возрасте. Нефрология и диализ. 2003; 5 (2): 18–21.
7. *Молчанова М.С.* Регистр детей с хронической почечной недостаточностью в России. Под ред. М.С. Игнатова. В кн.: Детская нефрология: Руководство для врачей. 3-е изд. М.: МИА, 2011.
8. *Игнатова М.С.* Вопросы профилактики развития и прогрессирования хронических болезней почек у детей. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2009; 54 (5): 6-13.
9. *Wuhl E, Schaefer F.* Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression. Pediatr. Nephrol. 2008; 5: 705–716.
10. *Паунова С.С.* Патогенетические основы нефросклероза. Нефрология и диализ. 2005; 2: 130–135.
11. *Габбасова Н.В., Куприна Н.П.* Исследование белкового спектра мочи у больных сахарным диабетом 1-го типа. Педиатрия. 2008; 87 (5): 11–16.
12. *Rees L, Webb NJA, Brogan PA.* Paediatric Nephrology. Oxford University Press, 2007.
13. *Apweiler R, Aslanidis C, Deufel T, et al.* Approaching clinical proteomics: current state and future fields of application in fluid proteomics. Clin. Chem. Lab. Med. 2009; 47 (6): 724–744.
14. Хроническая болезнь почек. Рекомендации по диагностике и лечению. Под ред. Ф.И. Белялова и Н.Н. Винкова. Иркутск: ИГМУ, 2011.
15. *Мухин Н.А., Арутюнов Г.П., Фомин В.В.* Альбуминурия – маркер поражения почек и риска сердечно-сосудистых осложнений. Клин. нефрология. 2009; 1: 5–10.
16. *Преображенский Д.В., Маревич А.В., Романова И.Е. и др.* Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значение (часть вторая). Рос. кардиологический журнал. 2000; 4: 78–85.
17. *Lun A, Ivandic M, Priem F, et al.* Evaluation of pediatric nephropathies by a computerized urine protein expert system. Pediatr. Nephrol. 1999; 13: 900–906.

РЕФЕРАТЫ

ПРЕДИКТОРЫ ВЫЖИВАНИЯ У ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ С СИНДРОМОМ ДАУНА: ИССЛЕДОВАНИЕ, ОСНОВАННОЕ НА РЕГИСТРАЦИИ

Цель: оценить влияние характеристик матери и плода на выживаемость детей с синдромом Дауна.

Использовался составленный за период с 1 января 1985 г. по 31 декабря 2003 г. обзор по врожденным аномалиям в Северной Британии (NorCAS) в сопоставлении с отчетами по смертности по больницам и национальным отчетам, для того, чтобы оценить выживаемость живорожденных детей. Выживаемость за 20 лет оценивалась по методам Kaplan–Meier.

В целом за 19 лет в обзоре NorCAS зарегистрировано 1115 беременностей ребенком с синдромом Дауна, их общая частота 16,8 (95%-ДИ 15,8–17,8) на 10 000 живорожденных и мертворожденных детей. Из них 5,4% закончились потерей плода (поздние выкидыши после 20 недель и мертворождения), 31,7% – прерыванием беременности и 63% – рождением живого ребенка. Данные о выживаемости имелись в 95,3% случаев, 16,6% детей умерло. Год рождения ($p<0,001$), гестационный возраст на момент рождения ($p<0,001$), стандартизированный вес при рождении ($p<0,001$), кариотип ($p<0,01$) и наличие дополнительных структурных аномалий ($p<0,001$) были достоверными предикторами выживаемости. Пол ребенка, многоплодие, возраст матери и пребывание без матери не были достоверными предикторами выживаемости.

Приблизительная оценка предикторов выживаемости важна для проведения пренатального консультирования супружеской пары, ожидающей ребенка с синдромом Дауна и для планирования дальнейшей помощи таким детям.

Rankin J, Tennant PWG, Bythell M, Pearce MS. Pediatrics. 2012; 129 (6): 1373–1381.