

Е.М. Чичуга¹, Т.Л. Настаушева¹, Т.Г. Звягина²¹ Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Российская Федерация² Воронежская областная детская клиническая больница № 1, Российская Федерация

Маркеры хронической болезни почек у детей с обструкцией мочевых путей или пузырно-мочеточниковым рефлюксом

Контактная информация:

Чичуга Екатерина Михайловна, аспирант кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко

Адрес: 394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, тел.: +7 (473) 237-27-46, e-mail: kagorka@mail.ru

Статья поступила: 09.05.2015 г., принята к печати: 06.07.2015 г.

Актуальность. Важность выявления маркеров хронической болезни почек (ХБП), а также ее прогрессирования на ранних сроках развития несомненна, однако большинство исследований касается поздних — 3–5-й — стадий заболевания. **Цель.** Выявление маркеров на ранних стадиях ХБП, а также при ее прогрессировании у детей с обструкцией мочевых путей или пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР). **Методы.** Проведено проспективное (5 лет) наблюдение 92 детей и подростков с 1–4-й стадиями ХБП, обусловленной обструкцией мочевых путей или ПМР (3–5-й степени). Все дети также имели инфекцию мочевой системы, в основном пиелонефрит, с обострениями минимум 1 раз в год. **Результаты.** У пациентов на 1-й стадии ХБП выявлена протеинурия ($n = 42$; 60,9%), снижение функционального почечного резерва ($n = 55$; 88,7%), нарушение кортикального кровотока почки по данным цветного доплеровского картирования ($n = 48$; 69,6%). В группах детей с протеинурией, снижением функционального почечного резерва определены более высокие уровни систолического артериального давления по сравнению с больными, где отсутствовала протеинурия и функциональный почечный резерв был сохранен ($p < 0,05$). У пациентов со 2–4-й стадиями ХБП были выявлены связи скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с атипичной бактериурией при эпизодах инфекции мочевой системы ($r_{pb} = 0,66$; $n = 23$; $p = 0,0006$), полом ребенка (у мальчиков отмечались более низкие уровни СКФ, $r_{pb} = 0,61$; $n = 23$; $p = 0,001$), двусторонней врожденной аномалией — обструкцией или ПМР ($r_{pb} = -0,53$; $n = 23$; $p = 0,009$), уровнем гемоглобина в крови ($r = 0,45$; $n = 23$; $p = 0,02$). **Заключение.** Маркерами на ранних стадиях (1–2-я) ХБП у детей с обструкцией мочевых путей или ПМР являются протеинурия, артериальная гипертензия, снижение функционального почечного резерва и нарушение кортикального кровотока по данным цветного доплеровского картирования. Подтверждена значимость артериальной гипертензии и протеинурии как маркеров прогрессирования ХБП у детей с обструкцией мочевых путей и ПМР. Маркерами прогрессирования также могут служить мужской пол, двусторонняя аномалия мочевых путей, анемия, атипичная бактериурия, выявляемая при бактериологическом исследовании мочи у пациентов с инфекцией мочевой системы.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, обструкция мочевых путей, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, хроническая почечная недостаточность, маркеры, дети.

(Для цитирования: Чичуга Е.М., Настаушева Т.Л., Звягина Т.Г. Маркеры хронической болезни почек у детей с обструкцией мочевых путей или пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (4): 407–413. doi: 10.15690/pf.v12i4.1421)

E. Chichuga¹, T. Nastausheva¹, T. Zvyagina²¹ Voronezh State Medical University, Russian Federation² Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1, Russian Federation

Markers of Chronic Kidney Disease in Children with Obstructive Uropathy or Vesicoureteral Reflux

Background. Identification of markers of chronic kidney disease and its progression in the early stages of the disease is important, however, the most of research concerns late (3–5) stages of the disease. **Objective.** Identification of the markers of chronic kidney disease (CKD) and its progression in the early stages of the disease in children with obstructive uropathy and vesicoureteral reflux. **Methods.** Prospective follow-up (for 5 years) of 92 children with obstructive and reflux uropathies (1st to 4th stages of CKD). All patients had episodes of urinary tract infections, mostly pyelonephritis, minimum once a year. **Results.** High prevalence of proteinuria (60.9%), reduced renal functional reserve (88.7%) and disorders of cortical renal blood flow (by Doppler Color Flow Imaging) (69.6%) were found in children with 1st stage of CKD. Groups of children with proteinuria and a reduced renal functional reserve had a higher level of systolic and diastolic blood pressure in comparison with the patients without proteinuria and the reduced renal functional reserve ($p < 0.05$). In patients with 2–4 stages of CKD the glomerular filtration rate (GFR) correlated with atypical flora in the etiology of urinary tract infections ($r_{pb} = 0.66$; $n = 23$; $p = 0.0006$), sex (boys had lower levels of GFR, $r_{pb} = 0.61$; $n = 23$; $p = 0.001$), bilateral renal abnormalities ($r_{pb} = -0.53$; $n = 23$; $p = 0.009$) the level of hemoglobin ($r = 0.45$; $n = 23$; $p = 0.02$). **Conclusion.** Markers of CKD of children with obstructive and reflux uropathies are: proteinuria, arterial hypertension, reduction of renal functional reserve and the impaired cortical renal blood flow (by Doppler Color Flow Imaging). The importance of arterial hypertension and proteinuria as markers of the progression of CKD in children with urinary tract obstruction and vesicoureteral reflux was confirmed. Additional markers for the progression of CKD in children with obstructive and reflux uropathies might be: male sex, bilateral renal abnormalities, anemia and atypical bacteriuria during relapses of urinary tract infections.

Key words: chronic kidney disease, urinary tract obstruction, vesicoureteral reflux, chronic renal failure, markers, children.

(For citation: Chichuga E., Nastausheva T., Zvyagina T. Markers of Chronic Kidney Disease in Children with Obstructive Uropathy or Vesicoureteral Reflux. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (4): 407–413. doi: 10.15690/pf.v12i4.1421)

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время хроническая болезнь почек (ХБП) остается одной из самых актуальных и дискуссионных проблем не только в нефрологии, но и педиатрии, поскольку сопровождается высоким риском развития хронической почечной недостаточности (ХПН) и инвалидизации уже в детском или молодом возрасте. ХБП достаточно полно и широко изучена во взрослой популяции, выявлены и классифицированы маркеры развития и прогрессирования болезни, однако многие из них не применимы у детей, в частности из-за значительных различий в структуре ХБП: у взрослых преобладают диабетическая и гипертоническая нефропатии, у детей — врожденные и наследственные заболевания почек и мочевых путей. Именно поэтому одно из актуальных направлений современной детской нефрологии — выявление и изучение маркеров ХБП с целью разработки программ, направленных на замедление развития и прогрессирования ХПН.

В настоящее время большинство работ посвящено изучению общих, не зависящих от этиологии, маркеров формирования и прогрессирования ХБП у детей с 3–5-й стадиями болезни [1–4]. На ранних — 1–2-й — стадиях болезни прогрессирование ХБП в большей мере определяется патогенетическим механизмом основного заболевания почек: следовательно, поиск маркеров ранних стадий ХБП с учетом этиологии может представлять интерес. Отдельные исследования касаются поиска так называемых новых маркеров ХБП (таких как адреномедуллин, аполипопротеин А4, сердечный тропонин Т; липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов и др.). Однако, такие маркеры сложно и экономически невыгодно исследовать в практической работе нефролога, педиатра, поэтому необходима разработка простых, доступных маркеров, выявляемых при клиническом, лабораторном и визуализационном обследовании детей с учетом этиологии ХБП.

Недостаточное изучение маркеров развития и прогрессирования ХБП у детей определило актуальность настоящего исследования.

Цель работы: выявление маркеров на ранних стадиях ХБП, а также на этапе прогрессирования у детей с обструкцией мочевых путей или пузырно-мочеточниковым рефлюксом.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное (в течение 5 лет) наблюдение детей и подростков с ХБП 1–4-й стадии, в этиологии которой были обструкция мочевых путей (стриктуры мочеточников, клапан задней уретры) или пузырно-мочеточниковый рефлюкс, сопровождающиеся обострениями инфекции мочевой системы (ИМС).

Условия проведения

Все дети неоднократно находились в нефрологическом отделении Воронежской областной детской клинической больницы № 1 по поводу обострений ИМС или контрольного обследования в связи с врожденной аномалией мочевой системы с 2009 по 2013 г. (минимум 1 раз в год).

Критерии соответствия

Параметрами включения в группу больных с ХБП были подтвержденная врожденная патология почек и мочевых путей: наличие обструкции мочевых путей с гидронефрозом — данными внутривенной урографии, пузырно-мочеточникового рефлюкса 3–5-й степени — результатами ретроградной цистографии; возраст ребенка — 3–17 лет включительно.

Методы

ХБП и ее стадии устанавливались согласно Клиническим практическим рекомендациям по хронической болезни почек (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, K/DOQI) [5]:

- 1-я стадия — при уровне скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 90 мл/1,73 м² в мин;
- 2-я стадия — при СКФ 60–89 мл/1,73 м² в мин;
- 3-я стадия — при СКФ 30–59 мл/1,73 м² в мин;
- 4-я стадия — при СКФ 15–29 мл/1,73 м² в мин.

СКФ выявляли по клиренсу эндогенного креатинина и рассчитывали по формуле Шварца [6].

Обследование детей включало комплекс анамнестических, клинических, унифицированных лабораторных и инструментальных методов. Показатели физического развития (рост и масса) оценивали по центильным таблицам: в качестве нормативов использовали территориальные стандарты физического развития детей Воронежской области [7]. Артериальную гипертензию констатировали при систолическом и диастолическом артериальном давлении > 95-го центиля кривой распределения артериального давления в популяции для соответствующего возраста, пола и роста [8]. Исследование функционального почечного резерва (ФПР) проводилось методом белковой нагрузки [9]. Для получения предельно высокой СКФ использовали нагрузку белком из расчета 1,5 г/кг массы тела ребенка, что соответствует 5,0 г отварной нежирной говядины на 1 кг массы тела. СКФ исследовалась в период до и через 2 ч после белковой нагрузки. ФПР определялся как степень увеличения базальной клубочковой фильтрации после стимуляции белком. ФПР считался сохраненным при увеличении клубочковой фильтрации в ответ на нагрузку мясным белком более чем на 10% и сниженным, если СКФ возрастала менее чем на 10% [9].

Рецидив ИМС подтверждали наличием лейкоцитурии (более 2×10^6 /л лейкоцитов в анализе мочи по Нечипоренко), бактериурии (более 100 000 КОЕ/мл). Проводился микробиологический анализ мочи (трехкратные посевы) с изучением чувствительности высеваемой микрофлоры к антибактериальным препаратам. Выделенная флора классифицировалась как типичная при выявлении *Escherichia coli* $\geq 100 000$ КОЭ/мл, как атипичная — при обнаружении других микроорганизмов, а именно *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Klebsiella*, в диагностически значимой концентрации $\geq 50 000$ КОЭ/мл.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2010, Statistica 6.0.

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от стадий хронической болезни почек (ХБП)

Стадии ХБП	Всего, n = 92 (%)	Обструкция мочевых путей, n = 46 (%)	Пузырно-мочеточниковый рефлюкс, n = 46 (%)
1	69 (75,0)	33 (71,7)	36 (78,3)
2	15 (16,3)	7 (15,2)	8 (17,4)
3–4	8 (8,7)	6 (13,1)	2 (4,3)

Обработку полученных данных проводили по общепринятым методикам вариационной статистики с определением средней арифметической (M), стандартного отклонения (σ). Производили сравнение долей. Проверка согласия наблюдаемых распределений с нормальным осуществлялась с использованием модифицированного критерия Колмогорова–Смирнова.

В случае малых выборок и статистически значимого отличия распределения от нормального дополнительно применялся непараметрический дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса, критерии Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова.

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

Критическое значение уровня значимости принималось равным 5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Нами было обследовано 92 ребенка: 46 с обструкцией мочевых путей (ОМП) и 46 с пузырно-мочеточниковым

рефлюксом (ПМР). Распределение детей по стадиям ХБП представлено в табл. 1.

В половом составе несколько больше было мальчиков ($n = 51$; 55,4%), чем девочек ($n = 41$; 44,6%), средний возраст детей составил $10,4 \pm 4,1$ года (от 3 до 17 лет). В возрастной структуре было больше подростков — 53 (57,6%), детей — 39 (42,4%).

Хирургическое лечение в анамнезе по поводу обструкции мочевых путей получили 37 пациентов (92,5%) в возрасте 6 мес–4 лет, по поводу ПМР — 33 ребенка (75,0%) в возрасте 1–10 лет.

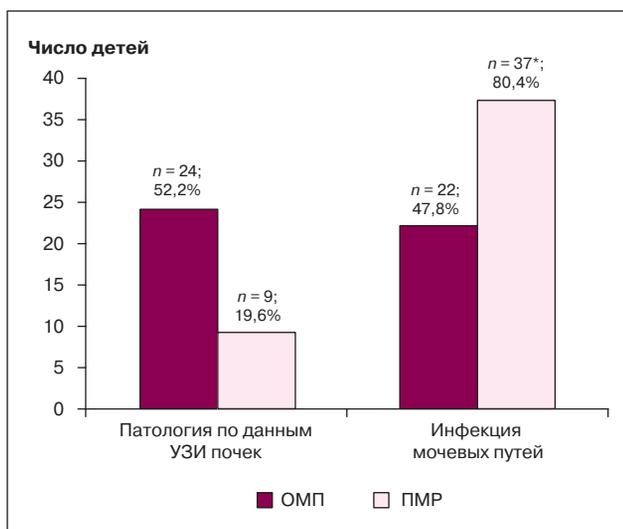
Анамнестические, клинико-лабораторные данные и данные визуализирующих методов исследования почек у детей с обструкцией мочевых путей и ПМР приведены в табл. 2.

При обструкции мочевых путей ведущим методом первичной диагностики был ультразвуковой (УЗИ) скрининг как на первом году жизни, так и в пренатальном периоде. ПМР чаще, чем обструкция мочевых путей, выявлялся при рецидивирующей ИМС, в том числе при пиелонефрите ($p < 0,05$; рис. 1).

Основные результаты исследования

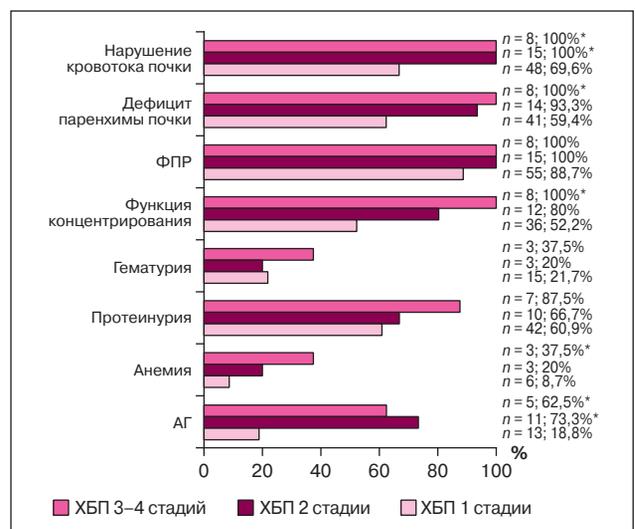
Частота выявления анемии, протеинурии, артериальной гипертензии, снижения концентрационной функции и ФПР, дефицита паренхимы и нарушения кровотока почки различалась в группах детей в зависимости от стадии ХБП. Рис. 2 наглядно демонстрирует,

Рис. 1. Причины госпитализации детей в нефрологическое отделение



Примечание. * — статистически значимые различия между группами с обструкцией мочевых путей и ПМР; $p < 0,05$. ОМП — обструкция мочевых путей, ПМР — пузырно-мочеточниковый рефлюкс.

Рис. 2. Динамика клинико-лабораторных показателей в зависимости от стадии ХБП



Примечание. * — статистически значимые различия по сравнению с ХБП 1-й стадии; $p < 0,05$. ХБП — хроническая болезнь почек, ФПР — функциональный почечный резерв, АГ — артериальная гипертензия.

Таблица 2. Анамнестические, клинико-лабораторные и данные УЗИ в группе детей с обструкцией и рефлюксом

Показатель	Всего, n = 92 (%)	Обструкция мочевых путей, n = 46 (%)	Пузырно-мочеточниковый рефлюкс, n = 46 (%)
Пол: мальчики/девочки	51 (55,4)/41 (44,6)	31 (67,4)*/15 (32,6)	20 (43,5)/26 (56,5)*
Дети/подростки	39 (42,4)/53 (57,6)	15 (32,6)/31 (67,4)*	24 (52,2)*/22 (47,8)
Средний возраст, лет	10,4 ± 4,1	11,2 ± 4,0*	9,5 ± 4,0
Рост, центили:			
• < 25-го	14 (15,2)	8 (17,4)	6 (13,0)
• 25–75-й	50 (54,4)	22 (47,8)	28 (60,9)
• > 75-го	28 (30,4)	16 (34,8)	12 (26,1)
Масса тела, центили			
• < 25-го	11 (12,0)	7 (15,2)	4 (8,7)
• 25–75-й	62 (67,4)	24 (52,2)	38 (82,6)
• > 75-го	19 (20,6)	15 (32,6)	4 (8,7)
Родившиеся от 1-й беременности	35 (38,0)	18 (39,0)	17 (37,0)
Патологическое течение беременности	72 (78,3)	36 (78,3)	39 (84,8)
Первые роды	53 (57,6)	30 (65,2)	23 (50,0)
Роды путем кесарева сечения	17 (18,5)	8 (17,4)	9 (19,6)
Средняя масса при рождении, г	3507,0 ± 518,6	3606,7 ± 554,3	3407,9 ± 465,2
Нормовесные дети	68 (73,9)	30 (65,2)	38 (82,6)
С массой < 2500 г	4 (8,7)	2 (4,35)	2 (4,35)
С массой > 4000 г	20 (21,7)	14 (30,4)*	6 (13,0)
Двустороннее поражение	54 (58,7)	24 (52,2)	30 (65,2)
Среднее значение СКФ, мл/1,73 м ² в мин	115,2 ± 38,6	111,9 ± 41,1	118,0 ± 36,2
Нормофльтрация (СКФ 90–130 мл/1,73 м ² в мин)	43 (46,7)	21 (45,6)	22 (47,8)
Гиперфльтрация (СКФ > 140 мл/1,73 м ² в мин)	26 (28,3)	12 (26,1)	14 (30,4)
Снижение СКФ (< 90 мл/1,73 м ² в мин)	23 (25,0)	13 (28,3)	10 (21,7)
Анемия	12 (13,0)	4 (8,7)	8 (17,4)*
Артериальная гипертензия	29 (31,5)	17 (37,0)	12 (26,1)
Протеинурия	59 (64,1)	33 (71,7)	26 (56,5)
Гематурия	21 (22,8)	11 (23,9)	10 (21,7)
Снижение ФПР	n = 83 76 (91,6)	n = 42 42 (100,0)	n = 41 34 (82,9)
Снижение концентрационной функции	56 (60,9)	36 (78,3)*	20 (43,5)
Типичная флора (<i>E. coli</i>) при эпизодах ИМС	16 (17,4)	8 (17,4)	8 (17,4)
Атипичная флора (<i>Proteus, Klebsiella</i>) при ИМС	18 (19,6)	11 (23,9)	7 (15,2)
Нарушение кортикального кровотока почек по данным УЗИ с ЦДК	69 (75,0)	39 (84,8)	30 (65,2)

Примечание. * — статистически значимые различия между группами с обструкцией мочевых путей и ПМР; $p < 0,05$. СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФПР — функциональный почечный резерв, ИМС — инфекция мочевой системы, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЦДК — цветное доплеровское картирование.

что частота анемии, протеинурии нарастала по мере прогрессирования ХБП: у детей с 3–4-й стадиями заболевания эти признаки выявлялись статистически значимо чаще ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами с 1-й стадией. Артериальная гипертензия наблюдалась всего у 18,8% детей с 1-й стадией ХБП, увеличиваясь достоверно при прогрессировании заболевания ($p < 0,05$). То же касалось и нарушения функции концентрирования почек. В 3–4-й стадиях ХБП дефицит паренхимы и нарушение кортикального кровотока были более значимы по сравнению с больными с 1-й стади-

ей ($p < 0,05$). ФПР был снижен у многих больных уже в 1-й стадии ХБП ($n = 55$; 88,7%), его снижение зафиксировано у всех пациентов со 2-й стадией болезни. Кроме того, ФПР определялся нами в динамике: при первом исследовании показатель был снижен у 22 из 36 детей (61,1%) с ОМП и у 20 из 38 (52,6%) с ПМР, при повторном исследовании через 5 лет — у 36 детей (100%) с ОМП и у 29 из 38 (77,4%) с ПМР.

В табл. 3 представлены значимые различия клинико-лабораторных показателей у наблюдаемых нами пациентов с учетом наличия протеинурии, артериальной гипер-

Таблица 3. Статистически значимые различия в группах пациентов по клинико-лабораторным показателям

Показатель	Уровень <i>p</i>		
	АД в норме, <i>n</i> = 63	АГ, <i>n</i> = 29	
Длительность заболевания, лет	6,8 ± 3,8	10,3 ± 3,7	< 0,001
СКФ по формуле Шварца, мл/1,73 м ² в мин	125,0 ± 36,6	93,8 ± 34,6	< 0,01
Креатинин крови, мг%	0,66 ± 0,26	1,19 ± 0,78	< 0,01
Протеинурия, г/л	0,15 ± 0,24	0,38 ± 0,80	< 0,025
	Протеинурия отсутствует, <i>n</i> = 33	Протеинурия, <i>n</i> = 59	
Возраст ребенка, лет	8,1 ± 3,4	11,6 ± 3,9	< 0,005
Систолическое АД, %	65,8 ± 21,4	90,2 ± 21,1	< 0,01
	Сохранная функция концентрирования, <i>n</i> = 36	Снижение функции концентрирования, <i>n</i> = 56	
СКФ по формуле Шварца, мл/1,73 м ² в мин	127,4 ± 33,6	107,3 ± 39,8	< 0,05
Креатинин крови, мг%	0,65 ± 0,17	0,95 ± 0,60	< 0,05
Протеинурия, г/л	0,13 ± 0,24	0,28 ± 0,60	< 0,025
	Сохранный ФПР, <i>n</i> = 7	Сниженный ФПР, <i>n</i> = 76	
Длительность заболевания, лет	7,8 ± 2,4	11,4 ± 3,6	< 0,005
Систолическое АД, %	56,4 ± 17,0	90,4 ± 9,6	< 0,01
	Сохранный кровоток почки, <i>n</i> = 23	Нарушение кровотока почки, <i>n</i> = 69	
Длительность заболевания, лет	6,4 ± 3,4	9,9 ± 3,0	< 0,05
Систолическое АД, %	66,2 ± 12,8	90,1 ± 9,8	< 0,05
Креатинин крови, мг%	0,63 ± 0,15	0,90 ± 0,60	< 0,01
Протеинурия, г/л	0,17 ± 0,23	0,36 ± 0,92	< 0,025

Примечание. АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФПР — функциональный почечный резерв.

тензии, функции концентрирования, ФПР, кортикального кровотока почек. Так, дети, страдающие артериальной гипертензией, имели более длительный стаж заболевания, более высокие уровни протеинурии и креатинина крови и более низкие уровни СКФ по сравнению с детьми с нормальным уровнем артериального давления. У пациентов с протеинурией выявлялся более высокий уровень систолического артериального давления ($p < 0,01$). При нарушении функции концентрирования отмечали более высокие уровни креатинина крови и протеинурии, а также более низкие уровни СКФ, чем у детей с сохранной концентрационной функцией почек. Дети со сниженным ФПР имели более высокие уровни систолического артериального давления по сравнению с детьми, у которых ФПР оставался сохранным. При выявлении нарушения кортикального кровотока почки (УЗИ с цветным доплеровским картированием) отмечались более высокие уровни систолического артериального давления, креатинина крови и протеинурии (см. табл. 3).

При проведении корреляционного анализа клинико-лабораторных и визуализационных показателей с СКФ у детей при 1-й стадии ХБП нами не обнаружено статистически значимых связей. Однако, на этой стадии заболевания выявлены значимые корреляции уровня креатинина крови с систолическим артериальным давлением (в центильных значениях, $R = 0,69$; $p < 0,0001$), харак-

тером патологии (при ОМП отмечались более высокие показатели креатинина в крови, чем при ПМП: $r_{pb} = 0,27$; $p = 0,02$), полом ребенка (у мальчиков наблюдались более высокие уровни креатинина в крови, чем у девочек: $r_{pb} = 0,26$; $p = 0,03$).

Корреляционный анализ, проведенный в группе детей со 2–4-й стадиями ХБП, обнаружил статистически значимые связи СКФ со следующими клинико-лабораторными показателями: наличием атипичной флоры в этиологии ИМС ($r_{pb} = 0,66$; $p = 0,0006$), полом ребенка (у мальчиков отмечались более низкие уровни СКФ: $r_{pb} = 0,61$; $p = 0,001$), двусторонней аномалией ($r_{pb} = -0,53$; $p = 0,009$), концентрационной функцией почек ($r_{pb} = 0,46$; $p = 0,02$), уровнем гемоглобина в крови ($r = 0,45$; $p = 0,02$).

В этой же группе пациентов с уровнями креатинина и мочевины крови был достоверно связан пол ребенка (у мальчиков отмечались более высокие цифры креатинина и мочевины сыворотки крови: $r_{pb} = 0,44$; $p = 0,03$ и $r_{pb} = 0,56$; $p = 0,005$, соответственно). Уровень креатинина крови прямо коррелировал с артериальным давлением и протеинурией ($R = 0,45$; $p = 0,03$ и $R = 0,43$; $p = 0,04$, соответственно), а мочевины — с наличием атипичной флоры в этиологии ИМС и двусторонней аномалией развития ($r_{pb} = 0,52$; $p = 0,01$ и $r_{pb} = 0,51$; $p = 0,01$, соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

Важность выявления факторов прогрессирования на ранних стадиях ХБП несомненна. В литературе последних лет опубликованы исследования, посвященные маркерам развития ХБП у детей. В большинстве публикаций в качестве маркеров ХБП у детей указываются протеинурия, артериальная гипертензия, задержка роста, а также «новые» биомаркеры (в том числе и генетические) [3, 4, 10]. В основе этих работ лежат, как правило, результаты обследования детей с поздними стадиями ХБП. В нашем исследовании большинство пациентов (91,3%) имели 1–2-ю стадии болезни. Мы наблюдали детей с наиболее частой патологией, приводящей к развитию и прогрессированию ХБП. По данным отдельных авторов [11, 12], а также результатам собственных предыдущих работ [13, 14], ведущую роль в развитии ХПН играют врожденные и наследственные заболевания мочевой системы (71,4%), среди них ведущее место по частоте принадлежит обструкции мочевых путей и пузырно-мочеточниковому рефлюксу (53,3%) [14]. В настоящем исследовании у всех детей причиной ХБП служили обструкция мочевых путей или ПМР 3–5-й степени с неоднократными обострениями ИМП. Нами обнаружены клинико-лабораторные и инструментальные маркеры ранних стадий ХБП (1-я и 2-я), доступные для выполнения и анализа в лечебном учреждении любого уровня, а именно: протеинурия, артериальная гипертензия, снижение ФПР, нарушение кортикального кровотока почек по данным цветного доплеровского картирования.

Значимым ранним маркером ХБП у детей оказался функциональный почечный резерв. Его роль как маркера ХБП в литературе практически не обсуждается. Есть сообщения, что ФПР падает у детей после нефрэктомии [15], а также у взрослых в связи с прогрессированием ХБП [16]; снижение показателя сопряжено с увеличением продолжительности существования единственной почки и снижением концентрационной функции. В настоящем проспективном исследовании впервые была показана роль ФПР в качестве раннего маркера ХБП. Уже на 1-й стадии ХБП почечный резерв был снижен у большинства больных (88,7%), а со 2-й стадии снижение ФПР наблюдалось у всех пациентов; кроме того, выявленное снижение ФПР в динамике не было связано с изменением стадии ХБП, т.е. ФПР снижался значительно раньше, чем СКФ.

В нашем исследовании визуализирующие методы исследования (особенно УЗИ почек с цветным доплеровским картированием) играли важную роль в первичной диагностике ХБП на фоне обструкции мочевых путей, при обострении ИМС чаще выявляли ПМР. Именно поэтому не только пренатальное УЗИ почек плода имеет важное значение в диагнозе врожденных аномалий развития мочевой системы, но и ультразвуковая визуализация на первом году жизни, так же как и ежегодный анализ мочи ребенка. Уже на 1-й стадии ХБП уменьшение толщины паренхимы почек отмечалось у 24 детей (52,2%) с ОМП и 17 (37,0%) с ПМР. Нарушение кортикального кровотока выявлялось несколько чаще у детей с ОМП (60,9%) по сравнению с пациентами, у которых врожденная аномалия мочевых путей была представлена ПМР (43,5%). Таким образом, наруше-

ние кортикального кровотока можно зарегистрировать в более ранние сроки, когда структурные изменения почек методом УЗИ (при В-сканировании) не выявляются (этот факт указан в литературе) [17]. Корреляционный анализ показал связи нарушения кортикального кровотока со снижением СКФ, повышением уровня креатинина крови, повышением артериального давления, протеинурией. Отдельные авторы так же указывают именно на связь измененного кортикального кровотока со степенью выраженности протеинурии, гематурии и артериального давления [18].

Артериальная гипертензия редко имела место у детей на 1-й стадии ХБП (18,8%), в то время как протеинурия отмечалась уже в 60,9% случаев. Данные маркеры являются универсальными для ХБП, независимо от ее этиологии [1–4]. Выявленные достоверные корреляции артериального давления и протеинурии с СКФ, уровнем креатинина и мочевиной крови определяют данные параметры не только в качестве маркеров развития ХБП, но и прогрессирования болезни. Хороший контроль артериального давления и снижение уровня протеинурии замедляет прогрессирование ХБП как у взрослых, так и у детей [19–21], то есть необходимо тщательно контролировать эти показатели у детей уже на 1-й стадии ХБП.

Мы исследовали на флору мочу у всех наших пациентов при каждом обострении ИМС, однако патологическая бактериурия выявлена менее чем у половины больных: в 17,4% случаев из мочи была выделена *E. coli*, то есть типичная бактериурия, и в 19,6% — *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *P. aeruginosa*, которую мы трактовали как атипичную бактериурию. Отсутствие 100% бактериурии, видимо, связано с началом антибактериальной терапии у больных на догоспитальном этапе. Выявленная нами корреляция характера бактериурии при обострении ИМС (а именно атипичной — *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*) с уровнем СКФ в литературе практически не обсуждается. Известно, что инфекция мочевой системы у детей, вызванная атипичной микрофлорой, протекает тяжелее, с более выраженной симптоматикой, и гораздо чаще осложняется сморщиванием почки [22]. Атипичная бактериурия в этиологии ИМС, на наш взгляд, может служить дополнительным фактором прогрессирования ХБП у детей с врожденной аномалией мочевых путей.

Факторами, связанными с СКФ и уровнем креатинина крови на 2–4-й стадии ХБП, то есть при прогрессировании, были такие, как мужской пол, двусторонняя аномалия развития, сочетание в диагнозе врожденной обструкции мочевых путей и приобретенного ПМР. Известно, что распространенность врожденных аномалий мочевой системы у мальчиков несколько выше, чем у девочек [23, 24]. Показано, что в прогрессировании ХБП немаловажное значение имеет этиология патологии почек и мочевыводящих путей. У наблюдаемых нами пациентов была тяжелая степень врожденной аномалии мочевых путей, ПМР 3–5-й степени; многие дети были прооперированы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Маркерами ранних стадий (1–2-й) ХБП у детей, обусловленной обструкцией мочевых путей или ПМР, про-

текающих с обострениями ИМС, являются артериальная гипертензия, протеинурия, снижение ФПР, дефицит паренхимы и нарушение кортикального кровотока почек по данным цветного доплеровского картирования. Маркерами прогрессирования ХБП у детей с вышеуказанной этиологией являются артериальная гипертензия, протеинурия, мужской пол, двусторонняя врожден-

ная аномалия мочевых путей, анемия, атипичная флора в этиологии инфекции мочевой системы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Staples A.O., Greenbaum L.A., Smith J.M., Gipson D.S., Filler G., Warady B.A. et al. Association between clinical risk factors and progression of chronic kidney disease in children. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 2172–2179.
2. Kronenberg F. Emerging risk factors and markers of chronic kidney disease progression. *Nat Rev Nephrol.* 2009; 5: 677–689.
3. Warady B.A., Abraham A.G., Schwartz G.J., Wong C.S., Munoz A., Betoko A. et al. Predictors of rapid progression of glomerular and nonglomerular kidney disease in children and adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort. *Am J Kidney Dis.* 2015. URL: [http://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(15\)00090-6/abstract](http://www.ajkd.org/article/S0272-6386(15)00090-6/abstract) (дата обращения 03.06.2015).
4. Fathallah-Shaykh S.A., Flynn J.T., Pierce C.B., Abraham A.G., Blydt-Hansen T.D., Massengill S.F. et al. Progression of pediatric CKD of nonglomerular origin in the CKiD cohort. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015. URL: <http://cjasn.asnjournals.org/content/early/2015/01/29/CJN.07480714.abstract> (дата обращения 03.06.2015).
5. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation Classification Stratification. *A. J. K. D.* 2002; 39 (2 Suppl. 1): 1–266.
6. Schwartz G.J., Munoz A., Schneider M.F., Mak R.H., Kaskel F., Warady B.A., Furth S.L. et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 629–637.
7. Пенкин В.Н., Ситникова В.П. Территориальные стандарты и показатели физического развития детей Воронежской области: Информационно-методическое пособие (справочник) для педиатров и врачей общей практики, интернов, клинических ординаторов. Воронеж. 2003. 47 с.
8. Национальные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков (второй пересмотр). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2009; 8 (4). Приложение 1: 253–288.
9. Bosch J.P., Saccaggi A., Lauer A. et al. Renal functional reserve in humans: Effect of protein intake on glomerular filtration rate. *Am J Med.* 1983; 75: 943–950.
10. Silva V.R., Soares C.B., Magalhaes J.O., Peixoto de Barcelos I., Cerqueira D.C., Simoes e Silva A.C., Oliveira E.A. Anthropometric and biochemical profile of children and adolescents with Chronic Kidney Disease in a Predialysis Pediatric Interdisciplinary Program. *Scient World J.* 2015. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/810758> (дата обращения 01.04.2015)
11. ESPN/ERA-EDTA Registry. Paediatric Data 2010. [Электронный ресурс]. 2012. URL: <http://www.espn-reg.org/files/ESPN%20ERAEDTA%20AR2010.pdf> (дата обращения 03.06.2015).
12. U.S. Renal Data System, USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2013. URL: <http://www.usrds.org/atlas.aspx> (дата обращения 03.06.2015).
13. Настаушева Т.Л. Тубулоинтерстициальные поражения почек у детей с учетом факторов внешней среды. Автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.09. Воронеж. 1997. 40 с.
14. Чичуга Е.М., Настаушева Т.Л., Жданова О.А., Звягина Т.Г., Стахурлова Л.И., Настаушева Н.С. Хроническая почечная недостаточность (хроническая болезнь почек 3–5 стадии) у детей Воронежского региона. *Нефрология и диализ.* 2014; 16: 2: 272–279.
15. Красных Л.В. Функциональное состояние единственной почки у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00. Воронеж. 2008. 24 с.
16. Barai S., Gambhir S., Prasad N., Sharma R.K., Ora M. Functional renal reserve capacity in different stages of chronic kidney disease. *Nephrology.* 2010; 15 (3): 350–353.
17. Мстиславская С.А., Эмирова Х.М., Ольхова Е.Б. Оценка структурно-функционального состояния единственной условно здоровой почки у детей. *Педиатрия.* 2012; 91 (6): 45–49.
18. Полещук Л.А. Состояние почечного кровотока у детей с поликистозной болезнью почек и наследственным нефритом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09. Москва. 2007. 23 с.
19. Комарова О.В. Клинико-молекулярные основы прогрессирования хронической болезни почек у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.08. Москва. 2014. 47 с.
20. Strict Blood-Pressure Control and Progression of Renal Failure in Children. In: The ESCAPE Trial Group. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1639–1650.
21. Flynn J.T., Mitsnefes M., Pierce C., Cole S.R., Parekh R.S., Furth S.L., Warady B.A. Blood pressure in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children study. *Hypertension.* 2008; 52: 631–637.
22. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б., Горяинова А.Н. Инфекция мочевой системы у детей: современные подходы к диагностике и лечению. *Русский медицинский журнал.* 2007; 21: 1533–1542.
23. Игнатова М.С., Морозов С.Л., Крыганова Т.А., Шенцева Д.В., Назарова Н.Ф., Конькова Н.Е., Длин В.В. Современные представления о врожденных аномалиях органов мочевой системы (синдром САКУТ) у детей. *Клиническая нефрология.* 2013; 2: 58–64.
24. Renkema K.Y., Winyard P.J., Skovorodkin I.N., Levchenko E.N., Hindryckx A., Jeanpierre C. et al. Novel perspectives for investigating congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 8 (12): 3843–3851.