



# ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО ПО ДЕТСКИМ БОЛЕЗНЯМ

*Под общей редакцией В.Ф. Коколиной и А.Г. Румянцева*

## НЕФРОЛОГИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Издание второе,  
исправленное и дополненное

*Под редакцией  
проф. Ю.Г. Мухиной, проф. И.М. Османова,  
проф. В.В. Длина, проф. С.В. Бельмера,  
проф. О.Л. Чугуновой*

VI  
ТОМ

# **ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО ПО ДЕТСКИМ БОЛЕЗНЯМ**

**Под общей редакцией  
проф. В.Ф. Коколиной и проф. А.Г. Румянцева**

**ТОМ VI**

# **НЕФРОЛОГИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА**

Издание второе,  
исправленное и дополненное

Под редакцией  
проф. Ю.Г. Мухиной, проф. И.М. Османова,  
проф. В.В. Длина, проф. С.В. Бельмера,  
проф. О.Л. Чугуновой

МЕДПРАКТИКА-М  
Москва 2010

УДК 616-053.2

ББК 56.9

Н 582

**НЕФРОЛОГИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА.** Издание второе, исправленное и дополненное (под ред. Ю.Г. Мухиной, И.М. Османова, В.В. Длина, С.В. Бельмера, О.Л. Чугуновой). – М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2010, 736 с.

В руководстве представлены современные данные о патогенезе, диагностике и лечении нефрологических заболеваний в детском возрасте. Подробно освещены семиотика заболеваний почек, методы лабораторного и инструментального обследования. Особое внимание уделено болезням почек у новорожденных, а также гломерулонефритам, почечной недостаточности, инфекционно-воспалительной патологии. Руководство рекомендуется педиатрам, а также студентам педиатрических факультетов, ординаторам, курсантам циклов повышения квалификации врачей.

**Составители:**

С.Л.Морозов и Д.В.Шенцева.

**Рецензенты:**

**Захарова Ирина Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии РМАПО.

**Майданник Виталий Григорьевич** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент АМН Украины, заведующий кафедрой педиатрии №4 Национального медицинского университета, г. Киев.

---

Рекомендовано  
учебно-методической комиссией МЗ и СР РФ  
в качестве учебного пособия  
для системы постдипломного образования

---

© Коколина В.Ф., Румянцев А.Г., 2010  
© Мухина Ю.Г., Османов И.М., Длина В.В.,  
Бельмер С.В., Чугунова О.Л., 2010  
© Оформление: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2010

ISBN 978-5-98803-224-3

---

Подписано в печать 23.08.2010 года. Формат 60х88/16.  
Гарнитура OfficinaSansC. Печать офсетная. Бумага офсетная № 1.  
Усл. печ. л. 46,0. Тираж 1000 экз. Заказ № 5621.

Издательский Дом «МЕДПРАКТИКА-М»,  
Москва, Волоколамское ш. 4

Тел. (495)254-2281, E-mail: [id@medpraktika.ru](mailto:id@medpraktika.ru), <http://www.medpraktika.ru>

Отпечатано с готовых диапозитивов в ФГУП «Производственно-издательский комбинат ВИНТИ».  
140010, г. Люберцы Московской обл., Октябрьский пр-т, 403.

Тел. (495)554-2186



## Авторский коллектив

**Абасеева Татьяна Юрьевна** – руководитель отдела детского диализа Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского

**Агапов Евгений Геннадиевич** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения наследственных и приобретенных заболеваний почек Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий

**Антропов Юрий Федорович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры детской и подростковой психиатрии и медицинской психологии Российской медицинской академии последипломного образования

**Багирова Наталья Ивановна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней Московского государственного медицинского стоматологического университета

**Барсукова Маргарита Васильевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней №3 Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова

**Бельмер Сергей Викторович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова

**Волков Игорь Эдуардович** – доктор медицинских наук, заведующий отделением диabetологии и эндокринологии Российской детской клинической больницы

**Волосок Наталья Ивановна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии человека Российского университета дружбы народов

**Демин Валерий Федорович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней №3 Российского государственного медицинского университета им. Н. И. Пирогова

**Длин Владимир Викторович** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий, руководитель отделения наследственных и приобретенных болезней почек

**Ефремов Денис Валериевич** – врач Измайловской детской клинической больницы г. Москвы

**Зверев Дмитрий Владимирович** – кандидат медицинских наук, руководитель Московским центром гравитационной хирургии крови и гемодиализа ДГКБ св.

Владимира, главный специалист по детскому диализу Департамента здравоохранения г. Москвы

**Зокиров Нурали Зоирович** – профессор, доктор медицинских наук, заведующий отделением нефрологии ДКБ № 38-Центр экологической педиатрии ФМБА

**Киселевич Ольга Константиновна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова

**Клейменова Нина Васильевна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории общей патологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий

**Лепаева Татьяна Викторовна** – врач отделения наследственных и приобретенных болезней почек Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий

**Лифшиц Всеволод Исаакович** – научный сотрудник отдела детского диализа Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского

**Малкоч Андрей Викторович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры постдипломного образования Российской медицинской академии постдипломного образования

**Махачев Башир Магомедович** – доктор медицинских наук, главный врач Детской республиканской клинической больницы им. Н.М. Кураева, г. Махачкала

**Морозов Сергей Леонидович** – врач-ординатор Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий

**Мухина Юлия Григорьевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова (РГМУ)

**Невструева Вера Викторовна** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории общей патологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий

**Орбачевский Леонид Сергеевич** – кандидат технических наук, национальный эксперт РФ по лазерным технологиям, вице-президент Московского отделения Академии медико-технических наук, генеральный директор ЗАО “МАКДЭЛ - Технология”

**Османов Исмаил Магомедович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии Российского государственного медицинско-

го университета им. Н.И. Пирогова, заместитель директора Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий

**Панкратенко Татьяна Евгеньевна** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела детского диализа Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского

**Папиз Светлана Валентиновна** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения наследственных и приобретенных заболеваний почек Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий

**Петросян Эдита Константиновна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова

**Полещук Любовь Александровна** – кандидат медицинских наук, врач ультразвуковой диагностики, отделения ультразвуковых методов исследования Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий

**Попа Анатолий Валентинович** – врач-реаниматолог Детской городской клинической больницы святого Владимира

**Стаханов Владимир Анатольевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова

**Сухоруков Владимир Сергеевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией общей патологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий

**Степанова Нина Алексеевна** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения анестезиологии и терапии критических состояний Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий

**Тертычный Александр Семенович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова

**Трошина Вера Владимировна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова

**Хасабов Николай Николаевич** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей терапии ФУВ Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова

**Чугунова Ольга Леонидовна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова

**Шатохина Ольга Васильевна** – ассистент кафедры госпитальной педиатрии Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова

**Шенцева Дарья Владимировна** – врач-ординатор Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий

**Эмирова Хадижа Маратовна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней Московского государственного медицинского стоматологического университета

**Юрьева Элеонора Александровна** – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий

# Содержание

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	16
ПРЕДИСЛОВИЕ .....	22
ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ И ФИЗИОЛОГИИ ПОЧЕК	
<i>С.В. Бельмер, С.Л. Морозов</i> .....	23
Особенности строения и физиологии почек .....	23
Регуляция нефрогенеза на молекулярном уровне .....	26
Апоптоз и развитие почек .....	27
Особенности анатомического строения почек и мочевыводящих путей у детей .....	27
Функции почек .....	35
ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДЕТСКОЙ НЕФРОЛОГИИ	
<i>Ю.Г. Мухина, С.В. Бельмер, Д.В. Шенцева</i> .....	50
Анамнез, осмотр и физикальные методы исследования в детской нефрологии .....	50
Лабораторные методы исследования .....	52
Общий анализ мочи .....	53
Дополнительные методы исследования на основе общего анализа мочи .....	62
Количественные методы определения мочевого осадка .....	63
Методы исследования функционального состояния почек .....	67
Клубочковая фильтрация .....	68
Канальцевая реабсорбция и секреция .....	72
Определение функции проксимального канальца .....	73
Определение функции дистального канальца .....	75
Энзимодиагностика .....	78
Определение антикристаллообразующей способности мочи .....	80
Иммунологические методы .....	81
ГЛАВА 3. ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЧЕК	
<i>Д.В. Ефремов, Л.А. Полещук</i> .....	83
Ультразвуковые методы исследования .....	83
Физические основы ультразвукового исследования .....	83
Клинико-диагностическое применение ультразвука .....	86
Эхографические признаки при патологии органов мочевой системы .....	89
Допплерографическое исследование при различных нефрологических заболеваниях .....	99
Рентгенологические методы исследования .....	107
Физические основы рентгенологических методов исследования ...	107
Особенности рентгенографии органов мочевой системы .....	108

	Рентгеноанатомия почки .....	110
	Экскреторная урография .....	110
	Почечная ангиография .....	115
	Цистоуретрография .....	117
	Осложнения при проведении рентгеноконтрастных исследований ....	119
	Радиоизотопные и эндоскопические методы исследования .....	120
	Биопсия почки .....	122
ГЛАВА 4.	ОСОБЕННОСТИ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ПОЧЕЧНЫХ БИОПТАТОВ У ДЕТЕЙ	
	<i>В.В. Невструева, В.С. Сухоруков, Н.И. Багирова, А.С. Тертычный, Н.В. Клейменова</i> .....	126
ГЛАВА 5.	ОСНОВНЫЕ СИНДРОМЫ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ	
	<i>Ю.Г. Мухина, Э.К. Петросян</i> .....	140
	Мочевой синдром .....	140
	Синдром дизурических расстройств .....	149
	Синдром канальцевых дисфункций .....	151
	Отечный синдром .....	152
	Синдром артериальной гипертензии .....	159
	Нефритический синдром .....	163
	Синдром быстро прогрессирующего нефрита .....	166
	Хронический нефритический синдром .....	167
	Нефротический синдром .....	167
	Почечная недостаточность .....	177
	Острая почечная недостаточность .....	178
	Хроническая почечная недостаточность .....	179
ГЛАВА 6.	НАРУШЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИХ ДИАГНОСТИКИ	
	<i>Н.А. Степанова, Н.И. Волосок, А.В. Малкоч, Л.С. Орбачевский</i> .....	182
	Строение микроциркуляционного русла .....	183
	Нарушение микроциркуляции .....	184
	Системность нарушений микроциркуляции .....	186
	Методы исследования микроциркуляции .....	188
	Значение исследования нарушения микроциркуляции и принципы их коррекции .....	197
ГЛАВА 7.	МИКРОБНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ	
	<i>В.В. Длин, И.М. Османов, А.В. Малкоч, С.Л. Морозов</i> .....	199
	Инфекция мочевых путей .....	199
	Пиелонефрит .....	201
	Этиология и патогенез .....	202



Классификация .....	213
Клиническая картина .....	217
Диагностика и дифференциальный диагноз .....	219
Лечение пиелонефрита .....	225
Циститы .....	233
Этиология и патогенез .....	233
Классификация циститов .....	234
Клиника цистита .....	234
Принципы диагностики .....	236
Лечение и прогноз .....	237
<b>ГЛАВА 8. ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВЫЙ РЕФЛЮКС И РЕФЛЮКС-НЕФРОПАТИЯ У ДЕТЕЙ</b>	
<i>В.В. Длин, Б.М. Махачев, Т.В. Лепаева, И.М. Османов</i> .....	241
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс у детей: распространенность, патогенез и диагностика .....	241
Лечение и прогноз .....	248
Рефлюкс-нефропатия у детей: диагностика, течение и прогноз .....	252
<b>ГЛАВА 9. НЕЙРОГЕННЫЙ МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ И СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ МОНОСИМПТОМНОГО И НЕМОНОСИМПТОМНОГО ЭНУРЕЗА У ДЕТЕЙ</b>	
<i>Е.Г. Агапов, С.В. Папиж, В.В. Длин</i> .....	266
Нейрогенный мочевой пузырь .....	266
Энурез у детей .....	270
<b>ГЛАВА 10. ДИЗМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ</b>	
<i>В.В. Длин, И.М. Османов</i> .....	287
Нефропатии при повышении биосинтеза оксалатов .....	289
Первичная гипероксалурия (оксалоз) .....	291
Вторичная гипероксалурия .....	295
Урикозурические нефропатии .....	305
Уратная нефропатия .....	305
Редкие наследственные заболевания с нарушением метаболизма пуринов .....	310
Нефропатии, связанные с нарушением обмена цистина .....	310
<b>ГЛАВА 11. ЭКОНЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ</b>	
<i>И.М. Османов, В.В. Длин</i> .....	317
Особенности поражения почек в регионах с высоким уровнем применения пестицидов .....	320
Особенности поражения почек в регионе, загрязненном тяжелыми металлами .....	322
Методы реабилитации и лечения эконефропатий у детей .....	326

## ГЛАВА 12. МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ У ДЕТЕЙ

<i>И.М. Османов, В.В. Длин</i> .....	329
Распространенность, этиология и патогенез мочекаменной болезни .....	329
Клиника мочекаменной болезни .....	343
Клинико-лабораторная диагностика .....	344
Лечение мочекаменной болезни .....	350

## ГЛАВА 13. ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ

<i>В.В. Длин, Э.А. Юрьева</i> .....	362
Этиология и патогенез .....	363
Морфология .....	367
Клиническая картина .....	369
Острый интерстициальный нефрит .....	369
Хронический интерстициальный нефрит .....	372
Диагностика .....	375
Лечение .....	376

## ГЛАВА 14. ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

<i>Д.В. Зверев, Х.М. Эмирова, Т.Ю. Абасеева, А.В. Попова</i> .....	380
Классификация .....	380
Этиология .....	381
Эпидемиология .....	382
Патогенез .....	383
Клиническая картина .....	385
Алгоритм диагностики ГУС .....	386
Диагноз и рекомендуемые клинические исследования .....	386
Принципы лечения ГУС .....	388
Прогноз .....	389

## ГЛАВА 15. ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЫ

<i>Ю.Г. Мухина, Э.К. Петросян, В.В. Длин</i> .....	391
Первичные гломерулонефриты .....	391
Острый постстрептококковый гломерулонефрит .....	391
Нефротический синдром .....	397
Нефротический синдром с минимальными изменениями .....	412
Фокально-сегментарный гломерулосклероз .....	416
Мезангиопролиферативный гломерулонефрит .....	420
IgA-нефропатия .....	420
IgM-нефропатия .....	423
Мембрано-пролиферативный гломерулонефрит .....	424
Мембранозная нефропатия .....	428
Быстро прогрессирующий гломерулонефрит .....	430
Вторичные гломерулонефриты .....	435
Системная красная волчанка .....	435

Геморрагический васкулит .....	441
Гранулематоз Вегенера .....	445
Микроскопический полиартериит .....	449
Синдром Чарга–Стросс .....	452
Узелковый периартериит (periarteritis nodosa) .....	455
Синдром Гудпасчера .....	460

## ГЛАВА 16. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК

<i>Ю.Г. Мухина, О.В. Шатохина, В.В. Длин, И.М. Османов</i> .....	465
Наследственный нефрит .....	465
Болезнь тонких базальных мембран .....	474
Нефротический синдром у детей с генетическими заболеваниями .....	479
Нефротический синдром, обусловленный мутацией в гене NPHS1 ....	479
Нефротический синдром, обусловленный мутацией в гене NPHS2 ....	482
Нефротический синдром, обусловленный мутацией в гене WT1 ....	484
Нефротический синдром, обусловленный мутацией в гене LAMB2 ...	492
Нефротический синдром, обусловленный мутацией в гене ACTN4 ...	493
Нефротический синдром, обусловленный мутацией в гене LMX1B ...	494
Нефротический синдром при мутации в гене TRPC6 .....	495
Синдром Галловей–Моват .....	496
Синдром Коккейна .....	497
Нефротический синдром при тезауризмах .....	498
Периодическая болезнь .....	498
Нефротический синдром при галактосиалидозе .....	502
Болезнь Гоше .....	503

## ГЛАВА 17. АМИЛОИДОЗ

<i>А.В. Малкоц, Н.Н. Хасабов</i> .....	505
Морфологическая характеристика амилоида и механизмы его образования .....	506
Классификация амилоидоза .....	508
Эпидемиология .....	512
Общая клиническая картина и клинико-морфологическое течение амилоидоза .....	512
Системные формы амилоидоза .....	515
АА-амилоидоз .....	515
АL-амилоидоз .....	519
Аβ <sub>2</sub> М-амилоидоз .....	520
ATTR-амилоидоз .....	521
Диагностика амилоидоза .....	521
Лечение амилоидоза .....	524
Прогноз .....	525

## ГЛАВА 18. ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

<i>И.Э. Волков</i> .....	526
Эпидемиология .....	526
Классификация .....	527
Патогенез .....	528
Диагностика .....	530
Профилактика и лечение .....	530

## ГЛАВА 19. ТУБЕРКУЛЕЗ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

<i>В.А. Стаханов, О.К. Киселевич</i> .....	537
Патогенез .....	537
Клиника .....	538
Диагностика .....	540
Лечение .....	544
Профилактика .....	545

ГЛАВА 20. ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ  
У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

<i>О.Л. Чугунова</i> .....	546
Факторы риска развития нефропатий у новорожденных детей .....	547
Диагностика заболеваний почек у новорожденных детей .....	548
Пограничные состояния новорожденных детей, связанные с функцией почек .....	554
Структура почечной патологии у новорожденных детей .....	554
Патология почек у новорожденных детей .....	555
Инфекция мочевой системы .....	555
Лечение пиелонефрита у детей раннего возраста .....	559
Профилактика рецидивов инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы .....	560
Гипоксическая нефропатия .....	563
Острая почечная недостаточность .....	566
Интерстициальный нефрит .....	570
Дизметаболические нефропатии .....	573
Инфаркты почек .....	575
Врожденные и наследственные заболевания почек .....	577
Митохондриальные нарушения .....	580
Динамическое наблюдение детей, имевших патологию органов мочевой системы в неонатальном периоде .....	582
Критерии групп риска по развитию почечной патологии у новорожденных детей .....	585
Диспансерное наблюдение детей с патологией почек .....	585

## ГЛАВА 21. ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

<i>Э.К. Петросян</i> .....	589
----------------------------	-----

Механизмы прогрессирования хронических заболеваний почек .....	591
Основные синдромы хронической болезни почек .....	595
Клиника .....	597
Диагностика .....	599
Лечение и прогноз .....	601
Диета при ХПН .....	602
Синдромальное лечение .....	602
Заместительная почечная терапия при 5 стадии ХБП .....	610
Прогноз .....	611
<b>ГЛАВА 22. ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ</b>	
<i>Д.В. Зверев, Х.М. Эмирова, Т.Ю. Абасеева, В.И. Лифшиц,</i>	
<i>Т.Е. Панкратенко</i> .....	612
Острая почечная недостаточность .....	612
Хроническая почечная недостаточность .....	628
<b>ГЛАВА 23. ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА УПРАВЛЯЕМЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК</b>	
<i>В.В. Трошина, В.Ф. Демин, Н.З. Зокиров, М.В. Барсукова</i> .....	652
Современная концепция вакцинации детей с хроническими заболеваниями .....	652
Общие подходы (положения) к вакцинопрофилактике у детей с заболеваниями почек .....	655
<b>ГЛАВА 24. ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЯМИ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ</b>	
<i>Ю.Ф. Антропов</i> .....	669
Диагностические аспекты нарушений психической сферы при патологии мочевой системы .....	670
Аффективные расстройства при заболеваниях мочевой системы .....	675
Возрастные особенности депрессивных расстройств у детей .....	678
Лечение психосоматических расстройств .....	695
<b>СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	702
Приложение 1. Номенклатура заболеваний мочевой системы у детей .....	715
Приложение 2. Международная классификация болезней 10-го пересмотра .....	717
Приложение 3. Перечень специфических биохимических симптомов и тестов, необходимых для диагностики тубулопатий .....	725
Приложение 4. Нормативные показатели функций почек .....	727
Приложение 5. Нормативы кальция, препараты кальция и витамина D .....	733
Приложение 6. Активность и стадия болезни у детей с нефропатиями и этап лечебного воздействия .....	736

## Список сокращений

β-ГЛ	– β-глюкуронидаза
СРБ	– С-реактивный белок
FGF-23	– фибробластный фактор роста 23
H1N1	– <i>Haemophilus influenzae type B</i>
HLA	– комплекс гистосовместимости человека
Ig	– иммуноглобулины
MCP-1	– моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1
PAI-1	– ингибитор активатора плазминогена 1
Pg	– простагландин
TGF-β	– трансформирующий фактор роста β
Th	– Т-хелперы
ААПП	– аланинаминополипептидаза
АБ	– асимптоматическая бактериурия
АБК	– адинамическая болезнь кости
АВ	– атрио-вентрикулярный (клапан сердца)
АВК	– артериоло-венулярный коэффициент
АГ	– артериальная гипертензия
Аг	– антигены
АД	– артериальное давление
АДГ	– антидиуретический гормон
АКОСМ	– антикристаллообразующая способность мочи
АКТГ	– аденокортикотропный гормон
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АМК	– азот мочевины крови
АМФ	– аденозинмонофосфат
Анг	– ангиотензин II
АНЦА	– антинейтрофильные цитоплазматические антитела
АПФ	– ангиотензинпревращающий фермент
АС-А	– арилсульфатаза
АСЛО	– антистрептолизин О
АСТ	– аспарагинаминотрансфераза
АСФ	– амилоидстимулирующий фактор
АТ	– ангиотензин
Ат	– антитела
АТФ	– аденозинтрифосфат
АЭФ	– аминоэтилфосфонат
БАД	– биологическая активная добавка
БКК	– блокатор кальциевых каналов
БМ	– базальные мембраны



---

БМК	– базальная мембрана клубочка
БПА	– бактерии, покрытые антителами
БПГН	– быстро прогрессирующий гломерулонефрит
БРА	– блокаторы рецепторов ангиотензина II
БР, АПІ	– блокаторы рецепторов ангиотензина II первого типа
БТБМ	– болезнь тонких базальных мембран
БЭН	– белково-энергетическая недостаточность
ВДДР	– витамин-D-дефицитный рахит
ВДЗР	– витамин-D-зависимый рахит
ВДП	– верхние дыхательные пути
ВН	– волчаночный нефрит
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВПР	– врожденные пороки развития
ВР	– внутривисочечный рефлюкс
ВТ	– веротоксин
ГАГ	– гликозаминогликаны
ГАЛ	– бета-галактозидаза
ГБМ	– гломерулярная базальная мембрана
ГГТ	– гамма-глутамилтрансфераза
ГГТП	– гамма-глутамилтранспептидаза
ГГФТ	– гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза
ГД	– гемодиализ
ГДГ	– глутаматдегидрогеназа
ГЗТ	– гиперчувствительность замедленного типа
ГКГС	– главный комплекс гистосовместимости
ГМФ	– гуанозинмонофосфат
ГН	– гломерулонефрит
ГНП	– гипоксическая нефропатия
ГНТ	– гиперчувствительность немедленного типа
ГПД	– гипопластическая дисплазия
ГР	– гормон роста
ГрВ	– грануломатоз Вегенера
ГРНС	– гормонрезистентный нефротический синдром
ГФ	– гемофилтрация
ГФДГ	– глицерофосфатдегидрогеназа
ГЧНС	– гормончувствительный нефротический синдром
ГУС	– гемолитико-уремический синдром
ДБН	– диабетическая нефропатия
ДВС	– диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДГ	– доплерография
ДК	– диеновые конъюгаты

ДНОКК	– дизметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристал- лурией
ДМС	– диффузный мезангиальный склероз
ДМСО	– диметилсульфоксид
ДН	– дизметаболическая нефропатия
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ДСТС	– дисплазия соединительнотканная сердца
ЖКБ	– желчнокаменная болезнь
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ЗПТ	– заместительная почечная терапия
иАПФ	– ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИК	– иммунные комплексы
ИЛ	– интерлейкин
ИМВП	– инфекция мочевыводящих путей
ИМП	– инфекция мочевых путей
ИМС (ИОМС)	– инфекция мочевой системы (органов мочевой системы)
ИМФ	– инозин-5,-монофосфат
ИН	– интерстициальный нефрит
ИНФ	– инозинмонофосфат
ИП	– инфаркт почки
ИПВ	– инактивированная полиомиелитная вакцина
ИПН	– индекс почечной недостаточности
иПТГ	– интактный паратгормон
ИР	– интермитирующий рефлюкс
ИФ	– иммунофлюоресценция
ИФА	– иммуноферментный анализ
ИФН	– интерферон
ИФР	– инсулиноподобный фактор роста
ККБ	– карбоксилаза
КМА	– клеточные молекулы адгезии
КО	– ксантиноксидаза
КОС	– кислотно-основное состояние
КФ	– кислая фосфатаза
Кф	– клубочковая фильтрация
ЛВП	– липопротеины высокой плотности
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
ЛПС	– липополисахариды
ЛПУ	– лечебно-профилактическое учреждение
МАР	– малые аномалии развития

---

МБТ	– микобактерии туберкулеза
МВ	– молекулярный вес
МГН	– мембранозный гломерулонефрит
МД	– миксоматозная дегенерация (клапанов сердца)
МДА	– малоновый диальдегид
МДГ	– малатдегидрогеназа
МзПГН	– мезангиопролиферативный гломерулонефрит
МИ	– минимальные изменения в гломерулах
МКБ	– мочекаменная болезнь
МКБ-10	– международная классификация болезней 10-го пересмотра
МКГН	– мезангиокапиллярный гломерулонефрит
МП	– метилпреднизолон
МПГН	– мембранопротролиферативный гломерулонефрит
МПК	– минеральная плотность кости
МПО	– миелопероксидаза
МЦ	– микроциркуляция
МЦР	– микроциркуляторное русло
НАГ	– N-ацетил-в-D-глюкозаминидаза
НДМП	– нейрогенная дисфункция мочевого пузыря
НН	– наследственный нефрит
НПВС	– нестероидные противовоспалительные средства
НС	– нефротический синдром
НСМИ	– нефротический синдром с минимальными изменениями
ОКК	– оксалатно-кальциевая кристаллурия
ОМС	– органы мочевой системы
ОПВ	– ослабленная полиомиелитная вакцина
ОПН	– острая почечная недостаточность
ОПСГН	– острый постстрептококковый гломерулонефрит
ОПСС	– общее периферическое сосудистое сопротивление
ОРВИ	– острая респираторная вирусная инфекция
ОЦК	– объем циркулирующей крови
ПАВГ	– продолженная артерио-венозная гемофилтрация
ПАГ	– парааминогиппуровая кислота
ПАПД	– постоянный амбулаторный перитонеальный диализ
ПГ	– простагландин
ПВВГДФ	– продолженная вено-венозная гемодиалитрация
ПВВГДФ	– продолженная вено-венозная гемофилтрация
ПД	– перитонеальный диализ
ПЗ	– преднизолон
ПК	– почечный кровоток
ПКА	– почечный канальцевый ацидоз

ПМР	– пузырно-мочеточниковый рефлюкс
ПН	– пиелонефрит
ПНОП	– почечная недостаточность острого периода
ПОЛ	– перикисное окисление липидов
ПОД	– почечная остеодистрофия
ПП	– почечный плазмоток
ПР	– протеиназа
ПТА	– почечный тубулярный ацидоз
ПТГ	– паратиреоидный гормон
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РАС	– ренин-ангиотензиновая система
РГРЧ	– рекомбинантный гормон роста человека
РКИ	– ренально-кортикальный индекс
РН	– рефлюкс-нефропатия
РНК	– рибонкулеиновая кислота
РРС	– ректороманоскопия
РЭГ	– реоэнцефалография
СА	– синдром Альпорта
СД	– сахарный диабет
СДГ	– сукцинатдегидрогеназа
СДР	– синдром дыхательных расстройств
СКВ	– системная красная волчанка
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СМАД	– суточное мониторирование артериального давления
СМП	– стимуляция мочевого пузыря
СОД	– супероксиддисмутаза
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
ССС	– сердечно-сосудистая система
СТГ	– соматотропный гормон
СТД	– соединительнотканная дисплазия
ТИК	– тубулоинтерстициальный компонент
ТИН	– тубулоинтерстициальный нефрит
ТПН	– терминальная почечная недостаточность
ТФР	– трансформирующий фактор роста
Тх	– Т-хелперы
тХПН	– терминальная хроническая почечная недостаточность
тцФР	– тромбоцитарный фактор роста
УВС	– уретеро-везикальное соустье
УЗДГ	– ультразвуковая доплерография
УЗИ	– ультразвуковое исследование

---

ФАМ	– фибринолитическая активность мочи
ФАТ	– фактор активации тромбоцитов
ФКС	– фиброколоноскопия
ФНО	– фактор некроза опухоли
ФСГГ	– фокально-сегментарный гломерулопатиялиоз
ФСГС	– фокально-сегментарный гломерулосклероз
ФТЗА	– фосфатидилэтанолламин
ФЗА	– фосфоэтанолламин
ФЗГДС	– фиброэзофагодуоденоскопия
ХБ	– хлорбутин
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХГН	– хронический гломерулонефрит
ХЗП	– хроническое заболевание почек
ХПН	– хроническая почечная недостаточность
ХЭ	– холинэстераза
ЦВД	– центральное венозное давление
ЦДК	– центральное доплеровское картирование
ЦИК	– циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС	– центральная нервная система
ЦсА	– циклоспорин А
ЦФ	– циклофосфан
ЧЛС (ЧЛК)	– чашечно-лоханочная система (комплекс)
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЩФ	– щелочная фосфатаза
ЭА	– этаноламин
ЭКГН	– эндокапиллярный гломерулонефрит
ЭКГ	– электрокардиограмма
ЭМ	– электронная микроскопия
ЭМГ	– электромиография
ЭПО	– эритропоэтин
ЭПП	– эффективный почечный плазматок
ЗУВЛ	– экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия
ЭФ	– экскретируемая фракция
ЭФР	– эпидермальный фактор роста
ЭхоКГ	– эхокардиография
ЭхоЭГ	– эхоэнцефалограмма
ЭЭГ	– электроэнцефалограмма
ЮГК	– юктагломерулярный комплекс

## Предисловие

Продолжающееся в последнее десятилетие увеличение частоты заболеваний органов мочевой системы обусловило бурный рост научных исследований в плане изучения генетических, морфологических, иммунологических и биохимических аспектов данной патологии.

В процессе интенсификации научного поиска в детской нефрологии наметилась отчетливая тенденция к объединению усилий детских нефрологов и урологов, терапевтов-нефрологов, генетиков, иммунологов, эндокринологов. Это позволило лучше понять клинко-патогенетическую сущность и достигнуть существенного прогресса в лечении ряда прогностически серьезных заболеваний почек. Этот процесс происходил параллельно внедрению новых методов диагностики и лечения заболеваний органов мочевой системы у детей в работу не только столичных клиник, но и региональных нефрологических отделений.

Настоящее руководство является переизданным и написано сотрудниками кафедры госпитальной педиатрии РГМУ и представителями других ведущих научных и клинических учреждений, в котором они не только обобщили современные знания о нефрологической патологии, но и представили результаты собственных научных работ. Мы стремились сделать руководство возможно более содержательным, так, чтобы оно было полезным как преподавателям в процессе образования студентов и детских врачей всех направлений, так и специалистам, занимающимся проблемами детской нефрологии.

Несмотря на создание системы этапной диагностики и лечения участковый врач-педиатр должен наблюдать больных вместе со специализированными центрами и кабинетами и, следовательно, знать, как минимум, способы диагностики и принципы лечения различных форм заболеваний органов мочевой системы. В связи с этим мы стремились достаточно подробно осветить как вопросы диагностики и лечения, так и профилактики, реабилитации и диспансеризации, используя в том числе и собственный опыт.

Отдавая на суд читателя свой труд, мы будем крайне признательны получить все конструктивные замечания для использования их в своей дальнейшей научно-практической деятельности.

*С уважением ко всем читателям,  
коллектив авторов*



## Глава 1.

# Особенности строения и физиологии почек

## Особенности строения и физиологии почек

### Эмбриогенез мочевой системы

Более 2000 лет назад великий ученый Аристотель (384–322 гг. до н.э.), изучая эмбриональное развитие цыплят, сформулировал концепцию эпигенеза, заключающуюся в том, что различные части органов дифференцируются в определенной последовательности. Спустя 18 веков при появлении первых микроскопов Мальпиги (1628–1694) впервые описал почечный клубочек и извитые канальцы в почке животных и человека, а также фетальную дольчатость почки. С началом исследований Вольфа (1733–1876) произошел значительный скачок в понимании эмбриологии, он показал, что органы развиваются из недифференцированной ткани, и также впервые выделил мезонефрос. В 1829 г. Дж. Мюллер описал пронефрос у амфибий. В дальнейшем Ремак (1815–1865) описал формирование клубочков, дорсальный рост мочеточникового зачатка и происхождение мезонефроса из промежуточной мезодермы. Следующим шагом в понимании эмбриогенеза мочевой системы явилось открытие Седжвиком в 1880–1881 гг. метанефральной бластемы, из которой, как он показал, происходит формирование нефрона. В 1887 г. Данкестер дал определение пронефроса, мезонефроса и метанефроса.

Начало применения световой микроскопии дало более точные представления об эмбриологии в целом и о нефрогенезе в частности.

В последнее время достижение молекулярной биологии позволило начать расшифровку процессов молекулярного контроля и регулировки пространственного формирования и развития мочевой системы.

Внутриутробное развитие мочевыделительной системы, как и всего организма, можно разделить на два периода: эмбриональный и фетальный. Основной органогенез мочевой системы происходит в эмбриональном периоде.

В начале эмбриогенеза человека формируются три первичных зародышевых листка, из которых в дальнейшем развивается весь организм. Органогенез начинается на третьей недели гестации; одной из первых формируется нервная и сердечнососудистая системы, мочевыделительная система развивается одной из последних.

Органы мочевыделительной системы человека формируются из промежуточной мезодермы. В своем развитии почки проходят несколько этапов, последовательно формируется три почки: пронефрос (предпочка), мезонефрос (первичная почка) и метанефрос (окончательная почка).

**Пронефрос** (предпочка) закладывается на 3-й неделе внутриутробного развития в краниальной части эмбриона, когда промежуточная мезодерма отделя-

ется от сомитов и образует клеточные скопления в форме стебелька, образуя нефротомы. Нефротомы (метанефрогенные тяжи) тянутся вдоль тела зародыша между сомитами и целомом, растут они в каудальном направлении, образуя полость. Из нефротомов формируется 2–5 канальцев. Канальцы пронефроса развиваются в каудальном направлении, и смыкаясь с соседними канальцами, образуют пронефритический проток, который продолжает персистировать после регрессии пронефроса, давая начало протоку мезонефроса, из которого развивается мочеточниковый тяж. В своей структуре пронефрос содержит агломерулярные канальцы, не обладающие экскреторной функцией. Следовательно, пронефрос является не функционирующим органом, который подвергается регрессии к концу 4–5 недели гестации. Если пронефрос по каким-либо причинам не развился, это приведет к агенезии почки, а в некоторых случаях также надпочечника и легкого на той же стороне.

**Мезонефрос** (первичная почка) формируется на 3–4 неделе гестации. Первые канальцы появляются в области туловищных сегментов – по мере роста они удлинняются, образуя S-образную петлю, медиальный конец которой слепо замкнут; дистальный конец канальцев по мере роста впадает в мезонефритический (вольфов) проток, образовавшийся при развитии предпочки. В это же время от дорсальной аорты отделяются небольшие ветви, распадающиеся на капиллярные клубочки. Канальцы своим слепым концом обрастают эти клубочки, образуя их капсулы, формируя, таким образом, почечные тельца. Далее канальцы удлинняются, становятся более извитыми, их окружают образованные постгломерулярными сосудами капиллярные сплетения. Мезонефральные канальцы не имеют ни петли Генли, ни дифференцированных сегментов дистального канальца. К середине 2-го месяца внутриутробного развития мезонефрос достигает максимальной величины – это крупный орган, представленный двусторонними тяжами, состоящими из одного ряда клубочков с короткими изогнутыми канальцами, которые связаны с мезонефритическим (вольфовым) протоком, открывающимся в мочевой синус.

Таким образом, мезонефрос имеет первую функциональную единицу почки – гломерулонефрон, который способен к неизбирательной фильтрации, выделению азотистых продуктов обмена в гипотоничной моче, а также реабсорбции солей, глюкозы и воды. Первичная почка функционирует в течение 2–3 месяцев гестации, продолжая функционировать и на ранних стадиях развития метанефроса. Таким образом, определенный период времени функционируют нефроны обеих почек, причем функциональный вклад первичной почки минимален. Затем первичная почка подвергается дегенерации от головного конца эмбриона к ножному, в то время как из вольфова протока у мальчиков образуется придаток яичка и семявыносящий проток, а из канальцев – выносящий канал яичка. У девочек вольфов проток частично подвергается обратному развитию. Однако сохраняются рудиментарные структуры – такие, как придаток яич-

ника. Вольфов проток у девочек необходим для развития мюллеровых протоков; если первичная почка не развилась нормально, наблюдается агенезия почки и мочеточника на той же стороне тела, агенезия маточной трубы, а также контрлатерально расположенная однорогая матка и атрезия влагалища.

**Метанефрос** (окончательная почка) начинает, развивается на 5 неделе внутриутробного развития, формируясь из двух источников: производного мезанефрального протока (мочеточникового тяжа) и мезенхимы метанефрогенной бластемы. Её развитие начинается с того, что мочеточниковый вырост (отросток каудальной части вольфова протока) и клетки мезенхимы метанефрогенной ткани взаимодействуют, индуцируя друг друга. Мочеточниковый вырост дорсально внедряется в каудальную часть метанефрогенной ткани и вместе с ней перемещается в направлении головного конца эмбриона. Смещение метанефрогенной ткани вверх из тазового положения в положение окончательное (поясничное) завершается между восьмой и девятой неделями внутриутробного развития. Перемещаясь вверх, почка, кроме того, разворачивается на 90 градусов; таким образом, почечные ворота занимают окончательное, срединное, положение. Из мочеточникового выроста образуются чашечно-лоханочная система и мочеточники. Специфическая индукция метанефрогенной ткани ампулой мочеточникового выроста ведет к образованию нефронов, или нефрогенезу.

**Нефрогенез** – это сложный процесс дифференцировки и направленного роста клеток разных типов, приводящий к образованию нефрона. Нефрогенез проходит несколько стадий формирования: стадия почечной везикулы, комматформы (форма запятой), S-формы, гломерулярной капиллярной петли и зреющего нефрона. Под воздействием мочеточникового выроста клетки мезенхимы дифференцируются в клетки канальцевого и клубочкового эпителия. В свою очередь, индуцированная мезенхима стимулирует рост мочеточника вглубь метанефрогенной ткани и его ветвление. Вокруг кончика каждой ветви тесно группируются клетки мезенхимы – процесс конденсации. После конденсации группа примерно из 100 клеток образует везикулу, которая развивается в клубочек, имеющий сначала форму запятой, а затем S-образную. В процессе нефрогенеза из мезенхимы метанефрогенной ткани образуются клубочки, проксимальные канальцы, петли Генли и фибробласты интерстиция, а ветви мочеточникового выроста дают начало эпителию собирательных трубочек. У человеческого эмбриона образование клубочков завершается к 35-й неделе внутриутробного развития. После рождения новые нефроны не образуются. Однако, каждый каналец продолжает созревать в течение еще нескольких месяцев – петля Генли удлиняется в направлении мозгового вещества почки, а проксимальный каналец делается более извитым.

**Интерстиций** является важным структурным компонентом почки, формирующим её каркас; помимо этого, интерстициальные клетки синтезируют и секретируют факторы роста, влияющие на развитие других компонентов почки. Об-

разование интерстиция начинается после завершения индукции мезенхимы к формированию нефрона, из оставшихся метанефрогенные клетки. Первичные интерстициальные клетки располагаются слоями вокруг ветвей мочеточникового тяжа, подвергаясь изменениям параллельно с развитием извитых канальцев. После завершения роста канальцев первичный интерстиций, находящийся в наружной части медуллярного слоя и в кортикальных медуллярных лучах, полностью замещается, сохраняя способность к трансформации в другие типы клеток.

### **Регуляция нефрогенеза на молекулярном уровне**

Дифференцировкой клеток и регуляцией пространственного формирования почки при нефрогенезе управляет сложная система двусторонних сигналов между дифференцирующимися клетками и их окружением.

### **Глиальный нейротрофический фактор (GDNF)**

Экспрессия гена *GDNF* в мезенхиме контролирует рост мочеточникового выроста из вольфова протока, а также отвечает за ветвление выроста внутри мезенхимы. При направленной делеции гена *GDNF* у животных развиваются канальцы первичной почки и нормально формируется вольфов проток, однако, мочеточниковый вырост отсутствует. Без индукции со стороны мочеточникового выроста метанефрогенная ткань постепенно подвергается апоптозу, что ведет к развитию дефектной почки или ее агенезии.

### **Семейство генов *PAX***

Показано, что несколько генов семейства *PAX* важны при развитии почек у человека. Гены *PAX2* и *PAX8* экспрессируются в развивающейся почке с некоторым перекрытием во времени. *PAX2* экспрессируется в вольфовом протоке, мочеточниковом выросте и метанефрогенной ткани. Немного позже, в образующихся при конденсации мезенхимы везикулах и S-образном клубочке, начинает экспрессироваться *PAX8*. У человека описан синдром с аутосомно-доминантным наследованием, вызванный мутацией гена *PAX2*, включающий дисплазию почек, пузырно-мочеточниковый рефлюкс и колобому.

### **Гены *EMX2* и *BF2***

Ген *EMX2* необходим для ветвления мочеточникового выроста. У мышей с мутацией этого гена мочеточниковый вырост удлиняется и взаимодействует с мезенхимой, но не способен ветвиться. Ген *BF2* вначале экспрессируется в клетках мезенхимы, затем эти клетки становятся интерстициальными. При мутации гена *BF2* у мышей сильно подавлен процесс ветвления мочеточникового выроста.

### **Фактор транскрипции *WT1***

Ген *WT1* подавляет экспрессию нескольких факторов роста, в том числе инсулиноподобного фактора роста (ИФР-II) и А-цепи тромбоцитарного фактора роста. В начале конденсации экспрессия *WT1* возрастает, благодаря чему нет

избыточной пролиферации мезенхимных клеток. Мутация гена *WT1* у человека вызывают опухоль Вильмса, синдром Денни-Дреша и синдром Фрайзера.

### **Белки семейства *WNT***

Белки *WNT* стимулируют трансформацию метанефрогенной ткани в клетки эпителия. В растущем вольфовом протоке экспрессируется ген *WNT11*, затем его экспрессия сосредотачивается только на кончиках растущих разветвлений мочеточникового выроста.

### **Апоптоз и развитие почек**

Апоптоз важен для нормального развития почек. Большая часть клеток мезенхимы, если они не трансформировались в эпителий, подвергаются апоптозу. Эпителиальный фактор роста и основной фактор роста фибробластов способны защитить клетки метанефрогенной ткани от апоптоза. Есть онкогены, регулирующие рост путем влияния на апоптоз. Например, фактор транскрипции *WT1*, связывается с геном *TP53*, ингибируя вызванный им апоптоз. В конденсирующейся мезенхиме и мочеточниковом выросте экспрессируется еще один протоонкоген – *BCL2*, а в дифференцированных эпителиальных клетках его экспрессия подавлена. У мышей, лишенных гена *BCL2*, наблюдаются недоразвитые кистозные почки и обширный апоптоз.

### **Особенности анатомического строения почек и мочевыводящих путей у детей**

Почки у детей относительно большие по объему и массе, чем у взрослых, составляя 1/100 массы тела (у взрослых 1/200–1/250 массы тела). У новорожденных форма почек округлая. С возрастом почки приобретают своеобразную бобовидную форму. Длина почек обычно не превышает высоты четырех поясничных позвонков, и разница по длине правой и левой почек не превышает одного сантиметра, но правая почка, как правило, несколько больше левой. Ширина почки у детей первого года жизни составляет в среднем 65% от длины. С возрастом ее рост в длину опережает рост в ширину, и у детей старшего возраста ширина почки составляет около 50% от длины почек взрослого (30–35%).

По толщине корковый слой у новорожденного составляет всего 1/4–1/5, а у взрослого 1/2–1/3 мозгового вещества. Однако при этом увеличение массы почечной ткани связано не с образованием новых, а с ростом и дифференцировкой уже существующих нефронов, которые в детском возрасте еще не совсем развиты. В почке ребенка обнаруживается большое число нефронов с мелкими нефункционирующими и слабодифференцированными клубочками. Толщина извитых канальцев нефронов у детей в среднем 18–36 мкм, тогда как у взрослого она достигает 40–60 мкм. Особенно резким изменениям с возрастом подвергается длина нефронов. Их рост продолжается вплоть до половой зре-

лости. Поэтому с возрастом, по мере того как увеличивается масса канальцев, количество клубочков на единицу поверхности уменьшается.

У новорожденных почки относительно крупные и имеют неровную поверхность в связи с дольчатым строением, которое, как правило, исчезает ко второму году жизни ребенка. Длина почек новорожденного в среднем 4,2 см, ширина на уровне полюсов 2,2 см, на уровне ворот 1,5 см. Масса почки новорожденного в среднем 12 г, левая почка обычно несколько больше правой. У ребенка 8 лет длина почки достигает 8,5 см, поперечник на уровне ворот – 4 см, у подростков 15 лет длина почки в среднем 10,7 см, поперечник 5,3 см, масса достигает 120 г. Соотношение между корковым и мозговым веществом к концу первого года жизни становится 1 к 3, а к концу пубертатного периода примерно 1 к 2 (4,5 мм и 10 мм соответственно).

Скелетотопически почки у новорожденных находятся ниже, чем у взрослых. Верхний полюс левой почки находится на уровне XII грудного позвонка, нижний – на уровне IV поясничного позвонка. Верхний полюс правой почки располагается несколько ниже – на уровне нижнего края XII грудного позвонка; нижний – на уровне IV или верхнего края V поясничного позвонка. XII ребро у грудных детей пересекает орган ближе к верхнему полюсу. В связи со слабостью фиксирующего аппарата у детей до трехлетнего возраста положение почек значительно изменяется в зависимости от фазы дыхания и положения тела, при этом смещение почек может достигать высоты позвонка. От 3 до 7 лет нижний полюс правой почки располагается на уровне тела IV поясничного позвонка, левой – на уровне его верхнего края. У детей старше 7 лет нижние полюса почек располагаются уже на уровне III–IV поясничных позвонков, а к 8–10 годам – на уровне I–II (иногда III) поясничных позвонков.

Продольные оси почек новорожденных идут параллельно позвоночнику. К 5 годам продольные оси почек приобретают сходящееся кверху направление.

Синтопия почек новорожденных отличается большей площадью соприкосновения с надпочечниками. Правая почка граничит с печенью, правым изгибом ободочной кишки, а также нередко со слепой кишкой и червеобразным отростком, с двенадцатиперстной кишкой правая почка не соприкасается, но иногда прилежит к ее наружному краю. Поле соприкосновения с печенью меньше, а с кишечником – больше, чем у взрослого. Левая почка соприкасается с селезенкой, хвостом поджелудочной железы, брыжейкой поперечной ободочной кишки и петлями тонкой кишки. Уже на первом году жизни слепая кишка смещается вниз, и к правой почке начинают прилегать правый изгиб ободочной и нисходящая часть двенадцатиперстной кишки.

К трем годам жизни синтопия почек становится такой же, как у взрослого.

Почечные артерии новорожденного диаметром 1–2,5 мм отходят от брюшной аорты, диаметр которой 5,5–6,8 мм, на уровне I или верхнего края II поясничного



позвонка, левая почечная артерия – на 1–2 мм выше правой. Длина правой почечной артерии в среднем 17,7 мм, левой – 15,1 мм. Почечные вены чаще меньшего калибра, чем артерии, и имеют диаметр около 2 мм. Правая почечная вена, длиной 12–14 мм, впадает в нижнюю полую вену на уровне II поясничного позвонка, левая же поч. вена, длиной 16–18 мм, впадает в нижнюю полую вену на уровне I поясничного позвонка. Диаметр нижней полых вен 8–9 мм. Почечные сосуды располагаются преимущественно косо, устья их находятся значительно выше почечной лоханки и имеют относительно большую длину, чем у взрослого.

В период младенчества диаметр почечных артерий увеличивается до 2–2,5 мм, вен – до 3,5 мм, в раннем детском возрасте (1–3 года) – соответственно до 4 мм и 6 мм, в дошкольном возрасте (3–7 лет) до 4,5–5 мм и 8 мм, в препубертатном периоде (с 8 до 13 лет) – до 5–6 мм и 9 мм. Острый, открытый книзу угол отхождения почечных артерий от брюшной аорты в дошкольном возрасте становится прямым. К концу младенческого периода диаметр брюшной аорты увеличивается до 6,5–7,0 мм, к концу дошкольного периода до 9,0 мм, диаметр нижней полых вен – до 14–15 мм.

Располагаются почки в нише забрюшинного пространства, образованного мышцами: *m. quadratus lumborum* и *m. psoas major*. Снаружи почка покрыта фиброзной капсулой, которая у новорожденных очень тонкая и непосредственно прилегает к паренхиме вследствие отсутствия жировой капсулы.

Фиксирующий аппарат почек состоит из ряда анатомических образований: фиброзной капсулы почек, связок (*lig. hepatorenale*, *lig. lienorenale*, *lig. duodenoorenale*), сосудов, околопочечной жировой ткани, почечной фасции.

У новорожденных и детей раннего возраста фиксация почек недостаточна, так как еще плохо развита околопочечная жировая ткань и связочный аппарат. Недостаточное развитие фиксирующего аппарата почек способствует большей физиологической подвижности почек у детей раннего возраста. Окончательное формирование механизма фиксации заканчивается к пяти годам.

**Строение почек.** Почка покрыта соединительнотканной капсулой. Паренхима почек состоит из двух резко различающихся слоев: наружного и внутреннего. Наружный слой – корковое вещество почки или кора почки – обильно кровоснабжается, вследствие чего имеет интенсивно-красный цвет. Корковое вещество занимает всю периферическую (наружную) часть органа. Внутренний слой, известный как мозговое вещество почки, значительно уступает корковому веществу по интенсивности кровоснабжения. Структурно мозговое вещество лишено гомогенности. Оно подразделяется на 8–18 конических структур, которые известны как почечные пирамиды, расположенные веерообразно: основание их обращено к коре почки, а верхушка (почечный сосочек) находится в области почечных ворот. Каждая из пирамид отделена от другой почечными столбами, представляющими собой участки коркового вещества почки, которые внедряются в мозговое вещество. Почки новорожденных и детей раннего

возраста сохраняют черты эмбрионального строения, они имеют 10–20 долек, отделенных друг от друга бороздами различной глубины. Дольчатость постепенно исчезает к 2–4 годам.

Почечную пирамиду и часть коркового вещества над ней называют почечной долей. В мозговом веществе выделяют две зоны – наружную и внутреннюю. Область наружной зоны мозгового вещества, граничащую с корковым веществом почки, называют кортикомедуллярным соединением. От него в кору почек идут так называемые мозговые лучи, которые представляют собой функциональные структуры коркового вещества – прямые сегменты проксимальных канальцев, толстые восходящие сегменты и кортикальные собирательные трубки. Внутренняя зона мозгового вещества заканчивается областью почечного сосочка, свободной от структурных элементов нефрона. Сосочки пронизаны 10–25 малыми отверстиями, представляющими собой терминальные сегменты почечных собирательных трубок (протоки Беллини). Устья этих протоков находятся вокруг верхушки сосочка.

Почечные сосочки открываются в малые почечные чашки – первые структурные элементы мочевыводящих путей, соединяющие паренхиму почки с мочевыделительной системой, которая представлена мочеточниками, мочевым пузырем и мочеиспускательным каналом.

В каждой почке содержится около 1,2 млн. нефронов. Отдельный нефрон состоит из клубочка с боуеновой капсулой, проксимального извитого канальца, петли Генле и дистального извитого канальца. Дистальные извитые канальцы нескольких нефронов открываются в собирательную трубочку.

Почечное тельце включает сосудистый клубочек и охватывающую его капсулу клубочка. Нефрон начинается в почечном тельце, представленным сосудистым клубочком и его капсулой. Сосудистый клубочек состоит из более чем 50 кровеносных капилляров. Эндотелий капилляров имеет множественные поры-фенестры диаметром до 0,1 мкм и располагается на внутренней поверхности гломерулярной базальной мембраны. Базальная мембрана состоит из трех слоев: наружный и внутренний слои менее плотные, средний слой – более плотный. Структурная основа базальной мембраны представлена коллагеном IV типа, образующим сеть до 3 н.м., кроме того, в мембране содержатся протеогликаны, создающие отрицательный заряд, который нарастает от эндотелия и ее внутреннего слоя к наружному слою и к подоцитам.

Капсула клубочка по форме напоминает двустенную чашу, образованную внутренним и наружным листками, между которыми находится полость капсулы, переходящая в просвет проксимального канальца. Внутренний листок капсулы охватывает со всех сторон капилляры сосудистого клубочка. Он образован крупными эпителиальными клетками – подоцитами. На поверхности подоцитов есть рецепторы к комплименту и антигенам, что говорит об активном участии этих клеток в иммунопатологических реакциях. От тел подоцитов отходят несколько

больших отростков-цитотрабекулы, от которых начинаются многочисленные мелкие отростки – цитоподии, прикрепляющиеся к базальной гломерулярной мембране. Между цитоподиями располагаются узкие фильтрационные щели, которые заканчиваются фильтрационной пористой диафрагмой. Она представляет собой барьер для альбуминов и других крупномолекулярных веществ. На поверхности подоцитов и их ножек имеется отрицательно заряженный слой гликокаликса.

Все три описанных компонента – эндотелий капилляров клубочка, подоциты внутреннего листка капсулы и гломерулярная базальная мембрана – составляют фильтрационный барьер, через который из крови в полость капсулы фильтруются составные части плазмы крови. Почечный фильтр обладает избирательной проницаемостью, задерживает отрицательно заряженные макромолекулы и то, что больше ячеек гломерулярной мембраны.

В сосудистых клубочках телец в тех местах, куда между капиллярами не могут проникнуть подоциты внутреннего листка капсулы, находится мезангий. Он состоит из мезангиоцитов и основного вещества – матрикса.

Выделяют три типа мезангиоцитов: гладкомышечный, макрофагический и транзитный. Первый участвует в регуляции почечного кровотока под влиянием ангиотензина, гистамина, вазопрессина. Мезангиоциты макрофагического типа несут на своей поверхности Fc-рецепторы, а также Ia-антиген. Благодаря этому возможно возникновение иммуновоспалительной реакции в клубочках. Основными компонентами матрикса являются адгезивный белок ламинин и коллаген, образующие тонкофибрилярную сеть. Эпителий наружного листка капсулы переходит в эпителий проксимального отдела нефрона.

Юкстагломерулярный комплекс представляет собой дифференцированный клеточный комплекс, расположенный в области сосудистого полюса клубочка между приносящей и выносящей клубочковыми артериолами и тесно примыкающими к ним отделами дистального канальца.

Клетки юкстагломерулярного аппарата: гранулярные клетки, клетки плотного пятна и клетки Гурмаггита. Гранулярные клетки расположены в стенке приносящей клубочковой артериолы и выделяют ренин.

Клетки плотного пятна расположены в области дистального извитого канальца в месте его соприкосновения с гранулированными клетками приносящей клубочковой артериолы. Клетки плотного пятна реагируют на содержание натрия хлорида в просвете извитого дистального канальца, передавая сигнал гладкомышечным клеткам приносящей артериолы. Клетки Гурмаггита (laciс-клетки) располагаются между артериолами клубочка и имеют прямой контакт с мезангиумом.

Физиологическое назначение юкстагломерулярного аппарата заключено в контроле величины клубочковой фильтрации и секреции ренина. В настоящее время чётко установлена связь изменений объёмов внеклеточной жидкости и секреции ренина. Так, при увеличении объёма внеклеточной жидкости достав-

ка натрия и хлоридов к дистальным канальцам увеличивается. В ответ увеличивается и реабсорбция натрия хлорида в дистальных канальцах, и это становится сигналом, который угнетает выделение ренина. При уменьшении объёма внеклеточной жидкости доставка натрия хлорида к дистальному канальцу уменьшается и секреция ренина повышается.

С другой стороны, прослеживается очевидная роль юктагломерулярного аппарата в регуляции скорости клубочковой фильтрации. От концентрации натрия хлорида в области плотного пятна зависит гломерулярный кровоток через механизм, известный как тубулогломерулярная обратная связь. Суть его сводится к тому, что при повышении концентрации натрия хлорида в области плотного пятна происходит снижение гломерулярного кровотока и скорости клубочковой фильтрации за счёт выделения ренина и локального образования ангиотензина II, вызывающего констрикцию приносящей клубочковой артериолы. Такая система сигнал-эффе́ктор позволяет почкам регулировать реабсорбцию натрия и осуществлять вазоконстрикцию на уровне отдельного нефрона.

Проксимальный отдел нефрона имеет вид извитого и прямого канальца. Стенка канальца образована однослойным кубическим каемчатым эпителием. Он осуществляет реабсорбцию из первичной мочи-белков, глюкозы, электролитов, воды. Эпителиоциты покрыты щеточной каемкой с высокой активностью щелочной фосфатазы, участвующей в полном обратном всасывании глюкозы. У эпителиальных клеток хорошо развит аппарат для эндоцитоза, они богаты ферментами,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  – АТФ-азами, и митохондриями.

Петля нефрона подразделяется на тонкостенные нисходящие ветви, колено петли, и толстостенные восходящие ветви. Нисходящая часть канальца состоит из плоских эпителиоцитов. В нисходящей части цитоплазма эпителиоцитов светлая, бедная органеллами и ферментами. Особенность данной части состоит в том, что она пропускает воду за счет цитоплазматических щелей. В этих канальцах происходит пассивная реабсорбция воды на основе разности осмотического давления между мочой в канальцах и тканевой жидкостью интерстициальной ткани.

В наружной части мозгового вещества располагается восходящая часть петли, которая проницаема для воды. В восходящей части эпителий имеет ярко выраженную базальную складчатость цитомембраны, эпителиоциты отличаются высокой активностью ферментов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  – АТФ-азы. Такое строение эпителиоцитов способствует активному транспорту электролитов.

По сравнению со взрослыми у детей имеются более короткие петли нефронов. Эта особенность выражена тем больше, чем младше ребенок, что приводит к менее гибкой регуляции водно-солевого обмена у ребенка раннего возраста (Вельтищев Ю.Е. и др., 1983).

Дистальный каналец имеет больший диаметр: он выстлан низким цилиндрическим эпителием, клетки которого лишены щеточной каемки. Он имеет базальный лабиринт с высокой активностью  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  – АТФ-азы.

Прямая часть и прилежащая к ней извитая часть дистального канальца почти непроницаемы для воды, но активно осуществляют реабсорбцию под влиянием альдостерона. Дистальные канальцы переходят в собирательные трубочки, преимущественно в дуговые, коркового вещества почки.

**Кровоснабжение почек** обеспечивают почечные артерии, которые отходят от нисходящей аорты на уровне почек и прямо входят в почечные ворота. Разделяясь затем на два основных ствола (верхний и нижний), они в дальнейшем распадаются на междольковые артерии, проходящие между долями почек к периферии и на уровне основания почечных пирамид образующие дуговые артерии. От последних по направлению к корковому веществу почек отходят междольковые артерии. От артерии к каждому почечному клубочку отходит приносящая клубочковая артериола, которая входит в почечный клубочек, распадается в нём на сеть почечных капилляров и, вновь соединяясь, выходит из клубочка в виде единственной выносящей клубочковой артериолы. Выносящие артериолы в дальнейшем образуют перитубулярную юкстамедуллярную капиллярную сеть.

Перитубулярная капиллярная сеть. В средней и поверхностной зоне коркового вещества выносящие клубочковые артериолы образуют перитубулярные капилляры, которые, окутывая проксимальный и дистальный почечные канальцы, кровоснабжают их. Капилляры коркового вещества открываются в радиально расположенные междольковые вены, которые последовательно впадают в дуговые вены, а те в свою очередь – в почечную и нижнюю полую вены.

Юкстамедуллярная капиллярная сеть. В юкстамедуллярной зоне каждая выносящая клубочковая артериола устремляется по направлению к мозговому веществу почки, где распадается на пучки прямых артериол. Каждый лучок состоит примерно из 30 нисходящих сосудов, при этом те из них, которые находятся на периферии пучка, разветвляются на капиллярную сеть в наружной зоне мозгового вещества. Центральная часть пучка прямых артериол, состоящая из нисходящих и восходящих сосудов, проникает глубоко в зону мозгового вещества. Эти сосуды повторяют ход колен петли Генле. Ближе к почечному сосочку сосуды изменяют своё направление на противоположное. Они распадаются на несколько ветвей и в виде прямых венул пронизывают мозговое вещество почки. Венулы впадают в дуговые вены, которые затем переходят в междольковые вены и, впадая в почечную вену, через почечные ворота покидают почки.

Интерстициальная ткань почки у новорожденных и детей раннего возраста довольно скудная и состоит из многочисленных ретикулярных фибрилл и единичных клеток, напоминающих фибробласты. Скудность интерстициальной ткани обуславливает особенности патологии почек. У детей раннего возраста редко бывают интерстициальные поражения почек в виде интерстициального нефрита. Таким образом, гистологической особенностью почечной ткани у детей является незаконченность дифференциации отдельных структур нефрона и интерстициальной ткани, что имеет важное значение для их функциональной незрелости.

Особенности анатомического и гистологического строения у детей характерны не только для почек, но и для мочевых путей. Почечные лоханки у новорожденных и грудных детей имеют относительно большие размеры, а их стенки развиты слабо, гипотоничны вследствие слабого развития мышечных и эластических волокон. Поэтому форма лоханок может быть различной – ампулярной, ветвистой, мешковидной. Окончательно формируется почечная лоханка к 12 мес. жизни. Слабое развитие мышечных и эластических волокон, относительно большие размеры лоханок и гипотоничность стенок способствуют застою мочи и развитию воспалительного процесса.

При рентгенологическом исследовании почек необходимо учитывать особенности анатомического строения лоханок. У детей в возрасте до 5 лет преобладает внутривнепочечное их расположение, внутри почечного синуса. Впоследствии, по мере раскрытия почечного синуса, лоханки располагаются внепочечно.

Мочеточники у детей относительно шире и длиннее, чем у взрослых; имеют извитой ход, перегибы, особенно заметные в местах пересечения с подвздошными сосудами и в стенку мочевого пузыря. Мышечная оболочка мочеточников выражена слабо, поэтому они кажутся атоничными и обладают относительно низкой сократительной способностью, недостаточным взаимодействием мышечных сокращений отдельных функциональных сегментов мочеточников – цистодов, обеспечивающих прохождение мочи в дистальном направлении. Эластического слоя мочеточники лишены, что также способствует атоничности стенок мочеточников. Слизистая оболочка их имеет характерную складчатость, которая исчезает только к концу 1-го года жизни.

Указанные особенности строения мочеточников, а именно: широкий просвет, извитой его ход и складчатость слизистой оболочки, а также перегибы и атония стенок, предрасполагают к застою мочи и возникновению микробно-воспалительных заболеваний почек и мочевых путей.

Необходимо обратить внимание на еще одну особенность строения мочеточников у детей, которая имеет важное клиническое значение. Это строение дистального отдела мочеточника, его интрамурального сегмента, лежащего непосредственно в стенке мочевого пузыря, и внутрипузырного, проходящего в подслизистом слое мочевого пузыря. У новорожденных этот отрезок очень короткий, и длина внутрипузырного сегмента не превышает 0,5 см. С возрастом ребенка этот сегмент удлиняется, достигая максимума (до 1,5 см) к 10–12 годам. Есть мнение, что короткий внутрипузырный сегмент мочеточника предрасполагает к развитию пузырно-мочеточникового рефлюкса, т.е. приводит к обратному забрасыванию содержимого мочевого пузыря в мочеточник (и даже лоханку).

Мочевой пузырь у детей раннего возраста также имеет ряд особенностей строения и в процессе развития претерпевает ряд существенных изменений: у детей раннего возраста он располагается выше, чем у детей старших и взрослых, заходя в надлобковую область, и постепенно опускается в полость малого

таза. Более высокое расположение мочевого пузыря у детей раннего возраста позволяет его довольно часто пальпировать; мышечный слой и эластические волокна мочевого пузыря развиты слабо. При этом более развит продольный мышечный слой стенки, слабее выражен циркулярный. Мышечный слой активно развивается с 6 лет; слабо развиты мышечные волокна в области отверстий мочеточников, поэтому они имеют форму ямки, зияют. Эта особенность строения способствует возникновению пузырно-мочеточникового рефлюкса; слизистая оболочка мочевого пузыря, представленная соединительно-тканной основой, относительно толстая и развита лучше, чем у взрослых. Однако она рыхлая, нежная, хорошо кровоснабжается, что способствует частому развитию воспалительного процесса. Мочеиспускательный канал как у мальчиков, так и у девочек в раннем возрасте более короткий, со слабо выраженной складчатостью слизистой оболочки, содержащей мало соединительнотканых волокон и эластической ткани, более широкий. Наружное отверстие у девочек зияет, овальной формы. Передний его край гладкий, а задний – покрыт ворсинками, которые препятствуют проникновению инфекции с ануса.

Вышеуказанные анатомо-гистологические особенности строения почек и мочевых путей предрасполагают к частому инфицированию мочевых путей и паренхимы почек, приводя к бактериально-воспалительным заболеваниям мочевых органов у детей. Кроме того, анатомо-гистологические особенности строения почек и мочевых путей во многом обуславливают особенности функционирования мочевыделительной системы в детском возрасте. Кратко рассмотрим наиболее важные, с клинической точки зрения, особенности функционального состояния почек у детей в возрастном аспекте.

### **Функции почек**

Почки поддерживают постоянство состава и объема внеклеточной жидкости, омывающей клетки, обеспечивая тем самым оптимальные условия жизнедеятельности последних. Они выводят из организма избыток воды или растворенных в ней веществ. И, напротив, при дефиците воды и/или электролитов начинают действовать процессы, направленные на уменьшение дальнейшей их потери без нарушения экскреции конечных продуктов обмена. Почки поддерживают гомеостаз, контролируют баланс натрия, калия, кальция, магния, ионов водорода, участвуют в метаболизме белков, углеводов, липидов. Почки участвуют в синтезе ряда гормонов и биологически активных веществ (ренин, кинины, эритропоэтин, простагландины). Почки осуществляют преобразование витамина D в гормоноподобное состояние – 1.25-дигидроксистероид кальциферол.

Фильтрующая мембрана состоит из нескольких слоев – фенестрированного эндотелия, базальной мембраны и щелевой диафрагмы подоцитов. Основную фильтрационную выполняет базальная мембрана. Базальная мембрана пред-

ставляет собой непрерывную структуру с порами диаметром не более 3 нм. Подоциты – вторая часть фильтра почек.

Поверхность подоцитов покрывает гликокалис, состоящий из мукополисахаридов с высоким содержанием сиаловых кислот и отрицательным зарядом высокой плотности.

Это служит электростатическим барьером для отрицательно заряженных молекул плазмы.

Клубочковый фильтр обладает еще и электростатическим барьером для фильтрации. В норме базальная мембрана клубочка имеет отрицательный заряд. Этот заряд обеспечивают гликозаминогликаны, входящие в состав внутреннего слоя мембраны. Установлено, что гликозаминогликаном, обеспечивающим отрицательный заряд является гепаринсульфат. Так как молекулы альбумина, циркулирующие в крови, также отрицательно заряжены, то при подходе к базальной мембране клубочка они отталкиваются от одноименно заряженной мембраны, не проникая через ее поры. Такой вариант избирательной проницаемости базальной мембраны носит название зарядоселективности. Потеря отрицательной заряженности базальной мембраны клубочка вследствие, как правило, нарушенного синтеза гепаринсульфата приводит к потере зарядоселективности и повышению экскреции альбумина с мочей.

В основе работы почки лежат два главных принципа: отделение больших количеств внеклеточной жидкости от остальной ее части путем ультрафильтрации в клубочках и транспорт воды с растворенными в ней веществами через эпителиальные клетки канальцев – реабсорбция.

Клубочковая фильтрация является начальным этапом мочеобразования и представляет собой ультрафильтрацию из плазмы крови, воды и низкомолекулярных водорастворимых компонентов через фильтрующую мембрану клубочка. Клубочковая фильтрация обеспечивается разностью между градиентами гидростатического и онкотического давления по обе стороны капилляра клубочка. Эта разность, или фильтрационное давление, по ходу капилляра меняется. Движущей силой ультрафильтрации выступает эффективное фильтрационное давление, которое представляет собой разницу между величиной гидростатического давления в капиллярах и суммой величин онкотического давления белков в капиллярах и давления в капсуле клубочка. Гидростатическое давление на афферентном и эфферентном конце капилляров составляет 45 мм рт.ст. Оно сохраняется постоянным вдоль всей фильтрующей длины петли капилляра. Ему противопоставлены онкотическое давление белков плазмы, которое возрастает по направлению к эфферентному концу капилляра от 20 мм рт.ст. до 35 мм рт.ст., и давление в капсуле Боумена, равное 10 мм рт.ст. В результате эффективное фильтрационное давление составляет на афферентном конце капилляра 15 мм рт.ст. ( $45 - [20+10]$ ), а на эфферентном – 0 ( $45 - [35+10]$ ), что в пересчёте на всю длину капилляра составляет приблизительно 10 мм рт.ст. Скорость клу-



бочковой фильтрации – важный показатель в процессе формирования мочи. Его величина в отдельном нефроне зависит от двух факторов: эффективного давления ультрафильтрации и коэффициента ультрафильтрации.

Как указывалось ранее, стенка клубочковых капилляров представляет собой фильтр, который не пропускает клеточных элементов, крупномолекулярных соединений и коллоидных частиц, в то время как вода и низкомолекулярные вещества проходят через него свободно. Состояние клубочкового фильтра характеризует коэффициент ультрафильтрации. Вазоактивные гормоны (вазопрессин, ангиотензин II, простагландины, ацетилхолин) изменяют коэффициент ультрафильтрации, что соответственно сказывается на скорости клубочковой фильтрации.

В физиологических условиях совокупность всех почечных клубочков образует за сутки 180 л фильтрата, т.е. 125 мл фильтрата в минуту, который поступает в просвет канальца. Образуемая клубочками первичная моча обладает всеми признаками ультрафильтрата: она не содержит форменных элементов крови и практически лишена белка, тогда как концентрация всех низкомолекулярных растворимых веществ в ней приблизительно такая же, как в плазме. Незначительные различия между безбелковой частью плазмы и фильтратом объясняются тем, что многие вещества (например, кальций, органические кислоты и основания) частично связаны с белками плазмы, а эта фракция не фильтруется. Кроме того, белки занимают некоторый объем плазмы, и на эту величину меньше объем фильтрата, в котором растворены низкомолекулярные вещества. Поэтому в цельной плазме концентрация некоторых веществ приблизительно на 5% ниже, чем в безбелковой части плазмы или ультрафильтрате.

Наконец должно установиться равновесие Гиббса–Доннана. Когда с одной стороны мембраны (например, фильтра или плазматической мембраны клетки) присутствуют не диффундирующие через нее ионы, диффундирующие ионы распределяются таким образом, что их концентрации с двух сторон от нее различаются. Это обусловлено эффектом наличием в плазме крови отрицательно заряженных белков – анионов, не проникающих через фильтр и удерживающих часть катионов.

Определение скорости гломерулярной фильтрации проводится по клиренсу веществ, которые фильтруются почечными клубочками и не подвергаются реабсорбции или секреции канальцами. Клиренс (C) – объем плазмы. Очищенной почками то какого-либо вещества в единицу времени.

$$C = (U \times V) / P,$$

где U и P – концентрации тест-вещества в моче и плазме крови, соответственно, V – величина минутного диуреза.

В этих целях можно использовать вещества, специально вводимые в кровь (инулин), либо определять клиренс по выведению циркулирующих в крови эндогенных веществ (креатинина).

Инулин-полисахарид фруктозы с высокой молекулярной массой, обладает низким коэффициентом диффузии, полностью фильтруется и практически не секретируется и не реабсорбируется канальцами. Клиренс инулина наиболее точно отражает скорость клубочковой фильтрации, но для клиники более физиологичным является определение клиренса эндогенного креатинина:

$$Ca / C_{кр} = (U_a \times U_{кр}) / (P_a \times P_{кр}),$$

где  $Ca$  и  $C_{кр}$  – клиренсы альбумина и креатинина в мл/мин;  $U_a$  и  $P_a$  – концентрации альбумина в моче и плазме крови в г/л;  $U_{кр}$  и  $P_{кр}$  – концентрация креатинина в моче и плазме крови.

У взрослых это соотношение равно  $3,3 \times 10$ , а у новорожденных  $11 \times 10$ .

### **Реабсорбция, секрция и синтез веществ в канальцах**

После поступления в просвет канальцев ультрафильтрата начинается обратное всасывание (реабсорбция) в кровь всех ценных для организма веществ. В канальцах почек происходит всасывание огромного количества веществ; особенностью является исключительно высокая избирательность систем канальцевого транспорта, обладающих способностью химически идентифицировать каждое из жизненно необходимых веществ и возвращать их в кровь; способность к предельно точной регуляции уровня всасывания веществ, что обеспечивает стабильность основных физико-химических характеристик крови.

После ультрафильтрации всех низкомолекулярных компонентов плазмы крови, а также попадания небольших количеств белка в первичную мочу в канальцах происходит реабсорбция многих веществ. Клетки нефрона и собирательных трубок обладают системами активного транспорта, системами котранспорта, обеспечивающими перенос веществ против градиента концентрации из просвета канальцев в кровь, часть веществ секретируется из внеклеточной жидкости в первичную мочу. Вслед за активно транспортируемыми ионами по градиенту электрохимического потенциала могут проходить некоторые ионы противоположного знака. В результате всасывания большинства компонентов ультрафильтрата создается осмотический градиент и через водопроницаемую стенку канальцев реабсорбируется вода, диффундируют некоторые вещества (мочевина, углекислота). Ряд веществ всасывается благодаря пиноцитозу, поток воды через поры может увлекать водорастворимые молекулы. Существенное значение в транспорте органических и неорганических веществ имеют облегченная диффузия и неионная диффузия. В клетках канальцев синтезируется также ряд соединений, поступающих в кровь или мочу. В проксимальном сегменте нефрона всасывается около  $2/3$  профильтровавшейся воды, натрия, хлора, практически полностью реабсорбируются аминокислоты, глюкоза, витамины, белки и многие другие вещества. Этот сегмент нефрона, особенно его прямой отдел, имеет важное значение в секрции из крови в просвет канальца органических кислот и оснований. В самых дистальных частях нефрона и собирательных труб-

ках секретируются ионы калия. Следует отметить, что термин “секреция” имеет два значения применительно к функциям почки: перенос веществ в неизменном виде через клетки канальца из крови в его просвет и секреция в содержимое канальца или в кровь вновь синтезированных веществ. Наиболее часто термин “секреция” в связи с процессом мочеобразования используют в первом значении этого слова. К секретируемым в почке веществам относятся, например, диодраст, феноловый красный, пенициллин, калий, ионы водорода. В отделах почечных канальцев, следующих за прямым проксимальным сегментом нефрона, всасываются главным образом вода и ионы.

**Натрий и хлор.** Эти ионы преобладают в молярном отношении среди различных неорганических и органических компонентов плазмы крови и внеклеточной жидкости, их доля наиболее высока среди осмотически активных веществ ультрафильтрата. В проксимальном сегменте нефрона всасывается большая часть натрия, но его концентрация в канальцевой жидкости остается такой же, как в плазме крови. Особенность проксимальной реабсорбции заключается в том, что натрий и другие реабсорбируемые вещества всасываются с осмотически эквивалентным объемом воды и содержимое канальца всегда остается изоосмотичным плазме крови. Это обусловлено высокой проницаемостью для воды стенки проксимального канальца.

В начальных отделах канальца главным анионом, сопровождающим натрий, является бикарбонат. Стенка этой части нефрона для хлоридов малопроницаема. Это приводит к постепенному увеличению концентрации ионов хлора, которая возрастает в 1,4 раза по сравнению с плазмой крови. В начальных частях проксимального канальца интенсивно реабсорбируются глюкоза, аминокислоты и некоторые другие органические компоненты ультрафильтрата. Таким образом, в конечных частях проксимального извитого канальца состав изоосмотической жидкости существенно изменяется — из нее всасываются основная масса бикарбоната, многие органические вещества, но концентрация ионов хлора становится выше. Оказалось, что в прямой части проксимального канальца в отличие от извитой части имеется высокая проницаемость межклеточных контактов для хлоридов. В связи с тем, что их концентрация в просвете выше, чем в около канальцевой жидкости и в крови, они начинают по градиенту пассивно реабсорбироваться из канальца, увлекая за собой натрий и воду. В прямом отделе проксимального канальца происходит как активный транспорт натрия, так и пассивная реабсорбция хлоридов и движение части натрия вместе с ними по межклеточным промежуткам, обладающим высокой проницаемостью для хлоридов.

Проницаемость стенки канальцев для ионов и воды определяется свойствами не только мембран клеток, но и зоны плотного соединения, где клетки контактируют друг с другом. Оба этих элемента существенно различаются в разных отделах нефрона. Через апикальную мембрану клетки натрий входит в цитоп-

лазму пассивно по градиенту электрохимического потенциала, так как внутренняя поверхность клетки электроотрицательна по отношению к канальцевой жидкости. Далее натрий движется по цитоплазме к базальной и боковым частям клетки, где находятся натриевые насосы. В этих клетках натриевым насосом служит активируемая ионами  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ , зависящая от  $\text{Mg}^{2+}$  аденозинтрифосфатаза ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФаза). Этот фермент, используя энергию АТФ, обеспечивает перенос из клетки ионов натрия и поступление в нее ионов калия.

Важнейшее значение в осуществлении функциональной способности проксимального канальца имеет высокопроницаемая для некоторых ионов и воды зона клеточных контактов. Через нее происходят пассивная реабсорбция хлоридов и движение воды по осмотическому градиенту. Полагают, что регуляция скорости всасывания жидкости по межклеточным промежуткам происходит под влиянием таких физических сил, как соотношение между уровнем гидростатического давления в почечных артериях, венах и мочеточнике, величина онкотического давления в околоканальцевых капиллярах.

В тонком нисходящем отделе петли Генле не происходит сколько-нибудь существенной реабсорбции натрия и хлора. Особенностью этого канальца по сравнению с тонким восходящим отделом петли Генле является высокая проницаемость для воды. Тонкий нисходящий отдел петли характеризуется низкой проницаемостью для натрия, а восходящий, напротив – высокой.

Пройдя по тонкому отделу петли Генле, жидкость поступает в толстый восходящий отдел петли. Стенка этого канальца всегда имеет низкую проницаемость для воды. Особенность клеток этого канальца состоит в том, что в них функционирует иной молекулярный механизм реабсорбции хлора и натрия из просвета канальца. В люминальной мембране расположена система переноса в клетку ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и двух ионов  $\text{Cl}^-$ ; эта макромолекула контранспортера инактивируется при наличии с внешней поверхности люминальной мембраны (т.е. в просвете канальца) таких веществ, как фуросемид, буметанид, этакриновая кислота.

Толстый восходящий отдел петли Генле переходит в часть дистального канальца, достигающую области *macula densa*, за которой следует дистальный извитой каналец. Этот отдел нефрона также обладает очень низкой проницаемостью для воды. Ведущим механизмом реабсорбции солей в этом канальце является натриевый насос, который обеспечивает реабсорбцию натрия против высокого электрохимического градиента. Особенность реабсорбции натрия в этом отделе состоит в том, что, хотя здесь может всосаться лишь 10% профильтрованного натрия и скорость реабсорбции меньше, чем в проксимальном канальце, однако, создается большой концентрационный градиент; концентрация натрия и хлора в просвете может снижаться до 30–40 ммоль/л. Реабсорбция хлора происходит вслед за реабсорбцией натрия и пассивно.

Связующий отдел соединяет дистальный сегмент нефрона с начальными отделами собирательных трубок, которые являются одними из важнейших струк-

тур почки, тонко и точно реагирующих на действие гормонов и приспособляющих работу почки к потребности организма. В этих частях канальца основной реабсорбции натрия служит иной молекулярный механизм, не представленный в предшествующих отделах канальца. В люминальной мембране клеток имеются натриевые каналы, ингибируемые амилоридом и триамтереном.

Кортикальные отделы собирательных трубок переходят в собирательные трубки, проходящие по мозговому веществу почки. Основная особенность их функции состоит в том, что они способны активно реабсорбировать совсем небольшие количества натрия, но могут создавать очень высокий концентрационный градиент. Стенка этих канальцев обладает низкой проницаемостью для солей и регулируемой проницаемостью для воды.

**Калий.** Основное количество калия в организме находится в клетках; во внеклеточной жидкости, включая плазму крови, содержится лишь 2% калия – около 65 ммоль. Калий свободно фильтруется в клубочках, в сутки в просвет канальцев поступает 700–800 ммоль калия, который реабсорбируется клетками проксимального и дистального сегментов нефрона. Экскреция калия составляет обычно около 10% профильтровавшегося количества, но механизм выделения калия почкой иной, чем натрия. Профильтровавшийся калий почти полностью реабсорбируется в проксимальном сегменте и петле Генле, а выделение с мочой зависит от его секреции клетками дистального извитого канальца и собирательных трубок. При избыточном поступлении калия в организм его реабсорбция в проксимальных канальцах не снижается, но резко усиливается секреция в конечных отделах почечных канальцев. Особое значение секреторный механизм приобретает при уменьшении объема клубочковой фильтрации; количество секретируемого калия в ряде случаев может превышать количество всего калия, поступающего в нефрон при фильтрации в клубочках.

Калий, секретируемый клеткой, транспортируется вначале в цитоплазму из внеклеточной жидкости Na/K-насосом, находящимся в базальной плазматической мембране. Этот насос обеспечивает удаление из клетки натрия и поступление в нее калия, что создает высокую внутриклеточную концентрацию калия. Для секреции необходимо, чтобы возросла проницаемость люминальной плазматической мембраны для калия и градиент потенциала на этой мембране благоприятствовал его секреции. Увеличение отрицательного электрического заряда просвета дистального канальца при введении сульфата натрия способствует секреции калия. Альдостерон является одним из факторов, увеличивающих проницаемость апикальной мембраны для калия и повышающих его секрецию. Таким образом, секреция калия через мембрану клетки со стороны просвета канальца является пассивным процессом, происходящим по концентрационному градиенту и зависящим от проницаемости мембраны для калия и величины электрического потенциала на этой мембране.

Усиление секреции калия под влиянием альдостерона связано не только с действием последнего на проницаемость мембраны для калия, но и с увеличением поступления калия в клетку вследствие усиления работы  $\text{Na}/\text{K}$ -насоса. Другим важным фактором регуляции транспорта калия в канальцах является инсулин, уменьшающий экскрецию калия и повышающий толерантность организма к введению его солей. Большое влияние на уровень выделения калия оказывает КОС. Алкалоз сопровождается увеличением выделения калия почкой, а ацидоз приводит к уменьшению калийуреза.

**Кальций.** Общее количество кальция в организме велико – около 2% массы тела, поскольку этот элемент является одним из основных компонентов скелета. Почки и кость играют главную роль в поддержании стабильного уровня кальция в крови, что исключительно важно в связи с ролью кальция в большом числе физиологических процессов: он участвует в секреции, оплодотворении, мембранной проницаемости, свертывании крови, мышечном сокращении; ионы кальция оказались внутриклеточными мессенджерами. В сутки потребление кальция составляет около 1 г; 0,8 г выделяется кишечником, почки экскретируют от 0,1 до 0,3 г (2,5–7,5 ммоль/сут).

В клубочках фильтруется кальций, ионизированный и находящийся в виде низкомолекулярных комплексов, что составляет до 11 г/сут. Более 50% профильтровавшегося кальция реабсорбируется в проксимальном канальце, значительная реабсорбция кальция происходит в толстом восходящем отделе петли Генле (20–25%), дистальном извитом канальце (5–10%) и собирательных трубках (0,5–1%). С мочой экскретируется кальций, “избежавший” реабсорбции; секреции кальция в почке у человека не происходит.

Выделение кальция из клетки при реабсорбции происходит активно через базальную плазматическую мембрану с помощью кальциевого насоса ( $\text{Ca}^{2+}$ -АТФаза). Другим механизмом в этой же мембране служит  $\text{Na}^{2+}/\text{Ca}^{2+}$ -обменник, обеспечивающий удаление ионов  $\text{Ca}^{2+}$  из клетки в обмен на поступающие в нее ионы натрия. Условием работы этого молекулярного устройства служит непрерывное выведение из клетки ионов натрия при участии находящейся рядом в мембране  $\text{Na}^{+}$ ,  $\text{K}^{+}$ -АТФазы. В клетке почечного канальца нужно иметь особенно эффективную систему стабилизации содержания  $\text{Ca}^{2+}$ , так как он непрерывно поступает через люминальную мембрану, а ослабление транспорта в кровь не только нарушило бы баланс кальция в организме, но и повлекло бы патологические изменения в самой клетке нефрона. В базальной плазматической мембране имеется также  $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^{2+}$ -обменник; временное перераспределение кальция внутри клетки обеспечивают эндоплазматическая сеть и отчасти митохондрии.

Среди гормонов, регулирующих транспорт кальция в почке, наибольшее значение имеет паратгормон. После удаления паращитовидных желез резко возрастает кальцийурез, несмотря на уменьшение количества фильтруемого кальция из-за гипокальциемии. Введение паратгормона уменьшает выделение каль-

ция почкой. В проксимальном канальце паратгормон уменьшает реабсорбцию кальция, однако при этом снижается его экскреция почкой вследствие стимулируемого этим гормоном всасывания кальция в дистальном сегменте нефрона и собирательных трубках.

В противоположность паратгормону тирокальцитонин вызывает увеличение экскреции кальция почкой. Активная форма витамина  $D_3$  повышает реабсорбцию кальция, по-видимому, в проксимальном канальце нефрона. Гормон роста способствует усилению кальцийуреза, хотя неясно, обусловлено ли это прямым действием гормона на клетки нефрона или опосредованным, связанным с хроническим увеличением объема внеклеточной жидкости.

Рецепторы паратгормона в почке найдены в базальной и латеральной мембранах клеток проксимального сегмента нефрона, корковых частях толстого восходящего отдела петли Генле и начальных отделах собирательных трубок. После стимуляции рецепторов этим гормоном активируется фермент аденилатциклаза, благодаря чему увеличивается внутриклеточная концентрация  $\text{цАТФ}$  и меняется транспорт кальция и фосфатов.

**Фосфор.** Почки играют ключевую роль в поддержании постоянства концентрации фосфатов в жидкостях внутренней среды. В плазме крови фосфаты представлены в виде свободных ионов (около 80%) и связанных с белками. При  $\text{pH}$  7,4 в плазме крови почти 80% фосфатов существует в двухвалентной форме  $\text{HPO}_4$ , 20% составляют  $\text{H}_2\text{PO}_4$ . При нормальном уровне клубочковой фильтрации 125 мл/мин и концентрации фосфатов 1,14 ммольл в клубочках фильтруется около 0,132 ммоль / мин<sup>-1</sup> и экскретируется в среднем 10% этого количества, 90% реабсорбируется в канальцах. Выделение почкой обычно колеблется в пределах 13–42 ммоль/сут. Наиболее интенсивно всасываются фосфаты в начальных частях проксимального канальца, где реабсорбируется 60–70% фильтруемых фосфатов, в петле Генле до дистального извитого канальца реабсорбируется лишь 5–10% фосфатов, в дистальном канальце и собирательных трубках – 10–25%. Если резко снижена проксимальная реабсорбция фосфатов, то полнее начинает использоваться большая мощность транспортной системы дистального сегмента нефрона, который может в этих условиях предотвращать фосфатурию.

Основным фактором регуляции реабсорбции фосфатов служит паратгормон. При гиперпаратиреоидизме резко увеличена экскреция неорганических фосфатов, дефицит паратгормона проявляется в стимуляции реабсорбции фосфатов. Механизм фосфатурического действия паратгормона основан на увеличении внутри клеток, чувствительных к действию этого гормона,  $\text{цАМФ}$ , который уменьшает реабсорбцию фосфатов. В проксимальном канальце 1,25 (ОН)  $D_3$  стимулирует реабсорбцию фосфатов. Важно отметить, что одной из функций клеток коры почки является превращение неактивной формы циркулирующего в крови витамина  $D_3$  в активные метаболиты. Другим биологически активным ве-

ществом, усиливающим реабсорбцию фосфатов, является гормон роста. В почечной ткани найдены химические рецепторы тиро-кальцитонина, однако его реальное значение в регуляции транспорта фосфатов пока не установлено.

**Осмотическое концентрирование и разведение мочи.** В зависимости от состояния водного баланса организма почки могут выделять гипотоническую, очень разведенную или осмотически концентрированную мочу. В этом процессе участвуют все отделы канальцев и сосуды мозгового вещества почки, функционирующие как противоточная поворотная множительная система. К концу проксимального канальца в норме реабсорбируется около 65% ультрафильтрата. Оставшаяся в канальцах жидкость не отличается по осмоляльности от плазмы крови, хотя и имеет иной состав вследствие реабсорбции веществ в проксимальном канальце. Далее жидкость переходит из коркового слоя в мозговое вещество почки, в нисходящие тонкие петли Генле, движется до вершины почечного сосочка, где каналец, подобно шпильке, изгибается на 180°, и моча переходит в тонкий восходящий отдел петли, расположенный параллельно ее нисходящему отделу, но в нем жидкость течет в направлении от вершины сосочка к коре почки. Функциональное значение различных отделов петли Генле неодинаково. Жидкость из проксимального канальца поступает в тонкий нисходящий отдел петли Генле, стенка которого проницаема для воды, но относительно непроницаема для солей. В толстом восходящем отделе петли Генле клетки активно реабсорбируют ионы натрия, калия, хлора без воды, поскольку стенка нефрона в этом отделе не пропускает воду.

После реабсорбции 65% профильтровавшейся жидкости в проксимальном канальце в тонкий нисходящий отдел петли Генле поступает изотоничная плазме крови жидкость. Содержимое тонкого отдела петли становится более концентрированным, так как из его просвета в межклеточное вещество по осмотическому градиенту всасывается вода, а осмотически активные вещества остаются внутри канальца. Чем дальше от коры по продольной оси мозгового вещества находится жидкость в нисходящем колене петли Генле, тем выше ее осмолярная концентрация. Таким образом, в каждых соседних участках нисходящего отдела петли наблюдается лишь небольшое нарастание осмотического давления, но по длине мозгового слоя осмотическая концентрация в почке человека увеличивается, постепенно повышаясь от 300 до 1200–1500 мосмоль · кг<sup>-1</sup> H<sub>2</sub>O.

На вершине петли Генле не только в несколько раз возрастает осмотическая концентрация канальцевой жидкости, но и значительно уменьшается ее объем. При дальнейшем движении жидкость проходит по непроницаемому для воды восходящему отделу петли Генле и дистальному канальцу, в которых продолжается реабсорбция ионов хлора и натрия, вода же остается в их просвете. В собирательных трубках коры почки под влиянием АДГ возрастает проницаемость стенки для воды, она начинает реабсорбироваться по осмотическому градиенту. При протекании мочи по собирательным трубкам в мозговом



веществе продолжается концентрирование мочи. Поскольку все выше становится осмолярность окружающего собирательные трубки интерстиция, то из просвета всасывается вода, в конечном счете, образуется и выделяется гиперосмотическая моча, в которой осмотическое давление так же велико, как в интерстициальной жидкости на вершине почечной пирамиды.

В механизме осмотического концентрирования мочи особую роль играет мочевины. В отличие от наружной зоны мозгового вещества, где повышение осмолярности обусловлено главным образом накоплением солей натрия, во внутреннем мозговом веществе наряду с солями натрия важное значение имеет мочевины. В мозговом веществе почки функционирует специальная система, обеспечивающая кругооборот мочевины и ее удержание в почке. Центральную роль в этом процессе играет неодинаковая проницаемость различных частей канальцев для мочевины и особенно способность АДГ увеличивать проницаемость для мочевины стенки тех участков собирательных трубок, которые расположены во внутреннем мозговом веществе почки. Вследствие реабсорбции воды в выше лежащих отделах собирательных трубок в их просвете повышается концентрация мочевины, однако она не может выйти из канальца. Когда же моча достигает того участка собирательных трубок, где АДГ увеличивает проницаемость и для воды, и для мочевины (зона внутреннего слоя мозгового вещества), большие количества обоих веществ реабсорбируются в мозговое вещество. Мочевина увеличивает осмолярную концентрацию в интерстиции мозгового вещества, создавая условия для реабсорбции дополнительных количеств воды. Войдя в ткань мозгового вещества, мочевины диффундирует по межклеточному веществу, проникает в просвет тонкого восходящего отдела петли Генле и движется по канальцу. Общее количество входящей в просвет нефрона мочевины настолько значительно, что при антидиурезе в дистальный извитой каналец поступает больше мочевины, чем профильтровалось в клубочках. Мочевина снова реабсорбируется под влиянием АДГ в собирательных трубках, что и обеспечивает непрерывный ее кругооборот в почке и объясняет важную роль мочевины в процессе осмотического концентрирования мочи.

Эффективность осмотического концентрирования мочи зависит от многих причин. Важное значение имеет соотношение между количеством нефронов с длинной и короткой петлями Генле. Юкстамедуллярные нефроны, петли Генле которых глубоко спускаются в мозговое вещество почки, обеспечивают его высокую осмолярность и благодаря этому наибольшее осмотическое концентрирование мочи. Очевидно, что степень поражения тех или иных групп нефронов в условиях патологии определяет и дефект процесса осмотического концентрирования мочи.

**Выделение  $\text{H}^+$ .** Почки участвуют в поддержании стабильного значения pH крови на уровне 7,35–7,43, что обусловлено их способностью удалять из плазмы крови избыток кислых продуктов или оснований. В норме при pH 7,4 в плаз-

ме крови концентрация бикарбоната составляет около 25 ммоль/л, а парциальное давление  $\text{CO}_2$  – 40 мм рт.ст. В почечных клубочках в течение суток фильтруется более 4500 ммоль бикарбоната, а экскретируется с мочой лишь около 2 ммоль. Основным механизмом, с помощью которого почка участвует в регуляции кислотно-основного равновесия, является секреция  $\text{H}^+$ . Активный транспорт  $\text{H}^+$  осуществляется в канальцевую жидкость через люминальную мембрану, а ион  $\text{Na}^+$  поступает в клетку, обеспечивая баланс электрических зарядов. Секреция  $\text{H}^+$  отчасти обусловлена прямым обменом на ионы  $\text{Na}^+$ . В просвете канальца ионы  $\text{H}^+$  соединяются с  $\text{HCO}_3^-$ , образуется  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , которая под влиянием фермента карбоангидразы, встроенного в люминальную мембрану клетки проксимального канальца, дегидратируется, и  $\text{CO}_2$  диффундирует в клетку. Через базальную плазматическую мембрану клетки активно транспортируется  $\text{Na}^+$  и пассивно по градиенту поступает в кровь  $\text{HCO}_3^-$ . Таким образом, секреция  $\text{H}^+$  обеспечивает в конечном счете реабсорбцию бикарбоната и эквивалентного количества  $\text{Na}^+$ .

В проксимальном канальце секретируется наибольшее количество поступающих в просвет нефрона ионов  $\text{H}^+$ , здесь же реабсорбируется до 80–90% бикарбоната. Главным фактором, ограничивающим реабсорбцию  $\text{HCO}_3^-$ , является скорость секреции ионов  $\text{H}^+$  и градиент его концентрации. Угнетение карбоангидразы после введения ее ингибитора ацетазоламида приводит к уменьшению реабсорбции бикарбоната, а вместе с ним натрия и воды, из крови удаляются основания, что может привести к ацидозу. Возрастает потеря калия с мочой, что вызывает гипокалиемию.

В петле Генле реабсорбируется около 5% профильтровавшегося бикарбоната, приблизительно 5% достигает дистального извитого канальца. При увеличении загрузки этих отделов нефрона бикарбонатом его реабсорбция значительно возрастает, что указывает на резервную, не используемую в обычных условиях, транспортную мощность этих канальцев. В более дистальных отделах канальцев в мембране со стороны просвета действует активный протонный насос, хотя в этом случае секретируется меньше ионов  $\text{H}^+$ , но эти клетки обладают способностью к созданию все более значительного градиента pH. В конечных отделах канальцев pH жидкости может снижаться до 4,4, т.е. градиент концентрации ионов  $\text{H}^+$  по сравнению с плазмой крови достигает 1000.

Клетки проксимального и дистального канальцев нефрона участвуют в секреции аммиака. При нейтральном, а тем более при кислом значении pH канальцевой жидкости аммиак, диффундирующий из клетки в просвет канальца, превращается в ион аммония ( $\text{NH}_3 + \text{H}^+ \rightarrow \text{NH}_4^+$ ). В основе образования аммиака лежит процесс дезаминирования аминокислот; основным его предшественником служит глутамин, однако, отчасти для этого используются также аланин и глицин. Эти аминокислоты в присутствии оксокетоглутарата под влиянием трансаминазы превращаются в глутамат, который затем дезаминируется.

**Глюкоза.** У здорового человека каждую минуту в просвет нефрона поступает более 100 мл глюкозы (0,4–0,6 ммоль), с мочой она практически не экскретируется. В норме в 1 л суточной мочи обнаруживается от 10 до 150 мг глюкозы (0,06–0,83 ммоль/л'). Так как в течение суток фильтруется около 1000 ммоль глюкозы, а выводятся лишь следы глюкозы, то очевидно, что практически вся профильтровавшаяся глюкоза реабсорбируется. Обратное всасывание глюкозы в кровь происходит в проксимальном сегменте нефрона. Концентрация глюкозы в просвете канальца снижается вследствие ее переноса в межклеточную жидкость, т.е. против концентрационного градиента.

Экскреция глюкозы с мочой начинается лишь тогда, когда ее концентрация в плазме возрастает настолько, что количество профильтровавшейся глюкозы превышает реабсорбционную способность канальцев. Количество глюкозы, реабсорбируемой при максимальной нагрузке всех мембранных переносчиков, участвующих в транспорте глюкозы, служит при стандартных условиях исследования важным показателем функции проксимального канальца.

**Белок.** В течение суток в норме выделение белка с мочой не превышает 50–80 мг. Профильтровавшаяся в клубочки жидкость содержит очень небольшие количества белков, среди них содержатся измененные белки, а также полипептиды и осколки белковых молекул, размер которых меньше диаметра пор фильтрующей мембраны. У здорового человека действует ряд эффективных механизмов, препятствующих поступлению белка из просвета капилляров в полость капсулы клубочка.

Большая часть поступивших в нефрон полипептидов и белков гидролизуются в клетках, и аминокислоты реабсорбируются в кровь. В проксимальном канальце всасывание белка осуществляется посредством пиноцитоза. Вещества, адсорбированные на наружной поверхности плазматической мембраны, и капельки находящейся в этом месте жидкости втягиваются в клетку вследствие впячивания мембраны внутрь между микроворсинками люминальной мембраны и образованием вакуоли. Пиноцитозные вакуоли отшнуровываются и движутся в сторону базальной части клетки, в околядерной области, где находится пластинчатый комплекс (аппарат Гольджи), они могут сливаться с лизосомами, обладающими высокой активностью ряда гидролитических ферментов, в частности кислой фосфатазы. Образующиеся аминокислоты выделяются через базальную плазматическую мембрану в кровь. В клетках канальцев имеются специфические механизмы для отдельной реабсорбции различных белков – альбумина, гемоглобина.

**Аминокислоты и пептиды.** В клубочковом фильтрате концентрация аминокислот такая же, как и в плазме крови – 2,5–3,5 ммоль/л'. В обычных условиях обратному всасыванию подвергается почти 99% профильтровавшихся аминокислот, причем этот процесс происходит главным образом в начальных частях проксимального извитого канальца. Механизм реабсорбции аминокислот по-

добен описанному выше для глюкозы. Аминокислота соединяется в люминальной мембране со специфическим для нее участком на переносчике, он присоединяет  $\text{Na}^+$ , и комплекс перемещается в мембране, освобождая в цитоплазму аминокислоту и  $\text{Na}^+$ . Имеется ограниченное количество переносчиков, и когда все они соединяются с соответствующими аминокислотами, избыток последних остается в канальцевой жидкости и экскретируется с мочой. В щеточной каемке на ее люминальной поверхности имеются пептидазы, осуществляющие гидролиз пептидов, а образующиеся аминокислоты всасываются этими же клетками. Предполагают, что пептидазы в мембране не только расщепляют пептиды, но и участвуют в реабсорбции аминокислот.

В норме моча содержит следы аминокислот. При использовании колоночной ионообменной хроматографии в суточной моче у здорового человека выявляется до 2 мг 3-аланина, от 2 до 12 мг валина, от следов до 34 мг глутаминовой кислоты, от 2 до 24 мг изолейцина, до 9 мг метионина, не более 7 мг орнитина. Увеличение выделения почкой аминокислот наблюдается при различных патологических состояниях и может зависеть от нарушения одного или нескольких физиологических механизмов, от которых зависит фильтрация и реабсорбция аминокислот.

**Мочевая кислота** является одним из наиболее важных конечных продуктов азотистого обмена у человека. У человека экскретируется мочевая кислота, у многих млекопитающих имеется фермент уриказа, которая окисляет мочевую кислоту до аллантаина. В теле здорового человека в сутки образование и выделение мочевой кислоты составляет от 500 до 700 мг. Большая часть мочевой кислоты (до 80%) образуется в результате метаболизма эндогенных нуклеиновых кислот, лишь около 20% связано с пуринами, поступающими с пищей. Почка за сутки экскретирует около 500 мг мочевой кислоты, 200 мг удаляются через желудочно-кишечный тракт.

Мочевая кислота свободно фильтруется в клубочках почки у человека; в почечных канальцах она подвергается как реабсорбции, так и секреции. В нормальных условиях до 98% профильтровавшейся мочевой кислоты реабсорбируется.

Изучены механизмы канальцевого транспорта мочевой кислоты и способы регуляции этого процесса. При реабсорбции эта кислота переносится через мембрану щеточной каемки и базолатеральную мембрану клетки проксимального канальца. Не исключена возможность всасывания части мочевой кислоты через зону клеточных контактов. Секреция уратов из крови в просвет проксимального канальца зависит от наличия в базальной плазматической мембране анионообменного механизма, обеспечивающего поступление мочевой кислоты в клетку и ее последующее выведение через мембрану щеточной каемки в просвет канальца.

Циркадный ритм экскреции мочевой кислоты напоминает ритм выделения натрия – в ночные часы выведение мочевой кислоты почти в 2 раза меньше, чем утром в период с 7 до 10 ч.

**Креатинин.** Креатинин образуется из креатинфосфата, являющегося важнейшим компонентом мышечных клеток. После отщепления фосфата от креатинфосфорной кислоты образуется креатин, потеря молекулы воды приводит к появлению креатинина. Количество креатинина, ежедневно образующегося в организме человека, является довольно постоянной величиной, которая зависит от мышечной массы тела. Поэтому содержание креатинина в крови и его выделение почками определяются полом, возрастом, развитием мышечной массы, интенсивностью обмена. В меньшей степени оно зависит от рациона, определенную роль играет содержание мяса в пище.

Креатинин полностью фильтруется в почечных клубочках. Небольшие его количества секретируются клетками проксимального канальца, в некоторых случаях эта величина достигает 28% по отношению к количеству креатинина, поступившего в просвет нефрона при фильтрации. В клинической практике измерение клиренса эндогенного креатинина служит довольно точным отражением величины клубочковой фильтрации. Суточное образование креатинина в организме меняется мало, поэтому при поражении клубочков уменьшается объем фильтруемой жидкости и нарастает концентрация креатинина в плазме крови. В клинической практике изменение концентрации креатинина в крови позволяет судить о состоянии процесса гломерулярной фильтрации в почке.

**Мочевина** является у человека важнейшим конечным продуктом азотистого метаболизма. Почти 90% азота выделяется с мочой в виде мочевины, что составляет 0,43–0,71 моль мочевины в сутки. Экскретируемая мочевина необходима для процесса осмотического концентрирования мочи. В почечных клубочках мочевина свободно фильтруется и поступает в просвет канальца в той же концентрации, что и в воде плазмы крови. Стенка проксимального сегмента нефрона проницаема для мочевины, и к концу этого отдела реабсорбируется около половины профильтровавшейся мочевины. К началу дистального извитого канальца в жидкости просвета нефрона количество мочевины превышает поступившее с ультрафильтратом. Стенка дистального канальца и начальных отделов собирательных трубок слабопроницаема для мочевины. Собирательные трубки мозгового вещества почки при водном диурезе реабсорбируют мало мочевины, но в присутствии вазопрессина проницаемость их стенки для мочевины резко возрастает, она всасывается в мозговое вещество почки, а ее экскреция уменьшается. Из внеклеточной жидкости мочевина проникает в просвет тонкого нисходящего отдела петли Генле и, возможно, тонкого восходящего отдела петли Генле юстамбуллярных нефронов, что приводит к появлению в дистальных канальцах больших количеств мочевины. Благодаря этому функционирует система кругооборота, рециркуляции мочевины, которая в значительной степени определяет степень осмотического концентрирования.

## *Глава 2.*

### **Методы исследования в детской нефрологии**

#### ***Анамнез, осмотр и физикальные методы исследования в детской нефрологии***

**Анамнез.** При исследовании органов мочеотделения большое значение имеет тщательный расспрос матери или самого ребенка (если он старшего возраста) о тех или иных нарушениях мочеотделения и сроках их появления. Следует выяснить, какое количество мочи выделяет больной. Нет ли учащенного мочеиспускания (поллакиурия), болей при мочеиспускании? Важно выяснить, сколько пьет ребенок, имеется ли жажда. Когда она появилась? Что предшествовало настоящему заболеванию? Не болел ли до этого ребенок острыми респираторными заболеваниями, ангиной, скарлатиной? Не делались ли ребенку какие-либо прививки? Через сколько дней появились нарушения мочеотделения после перенесенного заболевания или вакцинации?

Важны данные анамнеза – количество мочи, ее цвет и частота мочеиспусканий, такие симптомы, как боль при мочеиспускании, императивные позывы и недержание мочи, а у мальчиков – характеристики мочевого струи. Боль, как правило, не характерна, но при камнях в почках и пиелонефрите нередко жалобы на боль в пояснице. При отхождении камня боль иррадирует в пах и почти невыносима. Иногда боль в пояснице отмечают при остром гломерулонефрите; для многих болезней характерны отеки, которые часто бывают основной жалобой. Напротив, повторные эпизоды дегидратации могут свидетельствовать о заболеваниях почек, при которых нарушается реабсорбция натрия и воды, – например, тубулопатиях, обструкции мочевых путей или дисплазии почек. Маловодие при беременности указывает на нарушение функции почек у плода.

Существуют такие явные симптомы заболеваний почек, как, например, изменение количества и цвета мочи. В то же время почки выполняют не только экскреторную (выведение продуктов обмена, поддержание водного баланса), но и иные функции, и поэтому заболевания почек могут сопровождаться симптомами, которые, на первый взгляд, с этими органами никак не связаны. Так, из-за сниженной выработки эритропоэтина, может возникать анемия. Нередки также задержка развития и замедленный рост. На фоне нередкой при болезнях почек артериальной гипертензии и гиперволемии могут возникать признаки сердечной недостаточности; тяжелая почечная гипертензия может сопровождаться эпилептическими припадками и психическими нарушениями. При ХПН обычные такие общие симптомы, как утомляемость, нарушения сна, головная боль, тошнота и потеря аппетита. При наследственных заболеваниях почек – например, синдроме Альпорта, наследственных формах гиперкальциурии, цистинозе и поликистозе почек – иногда помогают данные семейного анамнеза. Следует

выяснить цвет мочи. Окраска мочи буровато-красная (или цвета мясных помоев) вследствие примеси крови (гематурия), мутная – гноя (пиурия) или солей. Буровато-красный оттенок мочи может также появиться при гемоглобинурии (некоторые формы гемолитических анемий, переливание несовместимой крови, отравление бертолетовой солью и др.). Темная окраска мочи, появляющаяся при ее стоянии, может быть при алкаптонурии (нарушение обмена аминокислоты – тирозина). Кроме того, на цвет мочи могут влиять некоторые лекарственные вещества (красный – амидопирин, желтый – сантонин и т. д.), а также пища (большое количество в пище свеклы или других продуктов).

Важное значение имеет анамнез жизни ребенка и семейный анамнез. Возраст родителей, течение беременности, характер питания, образ жизни, прием лекарственных средств, вредные привычки, характер работы родителей, особенности родов. Семейный анамнез позволяет выявить наследственный характер заболевания или предрасположенность к нему. Особое значение имеет состояние здоровья и развитие sibсов, развитие в детстве родителей. Необходимо составить генеалогическое дерево больного с указанием его самого, ближайших родственников и их заболеваний. Необходимо указать всех умерших, мертворожденных, причину и годы смерти.

Правильно и полноценный собранный анамнез позволяет врачу определить дальнейшую тактику ведения ребенка и в сочетании с результатами других методов обследования провести дифференциальную диагностику заболевания.

**Осмотр.** При осмотре для почечных поражений характерно изменение цвета кожных покровов – бледность, одутловатость лица – *fades nephritica*. Отеки при болезнях почек вначале располагаются на лице, меньше – на туловище и конечностях. Однако отеки могут быть значительных размеров (нефротический компонент). Для выявления скрытых отеков используется систематическое взвешивание больного и определение гидрофильности тканей методом “волдырной пробы” МакКлюра–Олдрича. Шприцем с тонкой иглой вводят внутривенно в предплечье 0,2 мл физиологического раствора, после чего на коже образуется волдырь, который у здорового ребенка первого года жизни рассасывается за 15–20 мин, от 1 года до 5 лет – за 20–25 мин, у детей старшего возраста и взрослых – после 40 мин. Нужно обратить внимание на форму и величину живота, которые изменяются при развитии асцита. Иногда мочевого пузыря в наполненном состоянии у маленьких детей может выступать за лono.

**Пальпация** имеет большое значение для выявления пастозности и отеков. Для того что бы определить наличие отеков, необходимо надавить указательным пальцем правой руки над большеберцовой костью, крестце и передней брюшной стенке. При отеках и пастозности после надавливания остаются ямки, которые легко расправляются.

При пальпации живота можно прощупать почки (чаще правую) только у детей раннего возраста и с пониженным питанием. У здоровых детей старшего

возраста нормальных размеров почка не прощупывается. Поэтому прощупывание почки указывает на ее увеличение или смещение (гидро- или пионефроз, подвижная почка и т.д.)

Пальпацию почек проводят у ребенка в лежачем положении на спине, так как при этом максимально расслабляется брюшной пресс. Ребенок должен лежать со слегка согнутыми в коленях ногами, руки должны быть опущены. Сначала подводят левую руку со сложенными вместе пальцами под спину в области XII ребра, а правую руку кладут на живот. Правая рука продвигается к задней стенке брюшной полости, а левой рукой необходимо в это время оттеснять почку кпереди навстречу другой руке до соприкосновения. При этом определяются нижний полюс почки, характер ее поверхности (ровная, бугристая, плотнoэластическая), а также болезненность. У детей можно использовать другую методику пальпации почек, когда кисть руки располагается на животе таким образом, что большой палец исследователя лежит спереди, а 4 остальных пальца сзади. Сжимая пальцы и перемещая руку снизу вверх, можно прощупать почку. При этом желательно (если это возможно) попросить ребенка глубоко вдохнуть (почка смещается вниз, что облегчает пальпацию). У детей раннего возраста прощупывается мочевой пузырь в наполненном состоянии, так как он нескolько выходит из полости малого таза.

**Перкуссия.** При заболевании почек перкуторно можно определить наличие жидкости в брюшной полости; определить границы сердца; выявить увеличение мочевого пузыря. Перкуссию мочевого пузыря проводят следующим образом: палец-плессиметр кладут на переднюю брюшную стенку параллельно лобку на уровне пупка и перкутируют тихо сверху вниз по срединной линии живота.

К перкуторным симптомам относится симптом поколачивания. Симптом считается положительным, если при поколачивании в проекции почек со стороны спины возникает болезненность. Положительный симптом поколачивания отмечается при мочекаменной болезни, пиелонефрите, гломерулонефрите и др. симптом поколачивания не строго специфичен и может быть положительным при миозитах, ущемлении корешков спинного мозга, раздражении нервов поясничного сплетения и др. Более достоверным является симптом Пастернацкого, который отличается от симптома поколачивания тем, что после поколачивания в моче обнаруживаются эритроциты, которых там до этого не было или отмечается их значительный прирост. Появление или усиление эритроцитурии при этом вызвано механическим воздействием камня, смещенного при поколачивании.

### ***Лабораторные методы исследования***

Заболевания органов мочевой системы могут быть бессимптомными в течение длительного времени или проявляется атипичными синдромами. Исследование мочи (химическое, микроскопическое, бактериологическое) дают первичную информацию. Обычные биохимические исследования креатинина, мо-



чевины, клиренса креатинина и других веществ, как показателей функции почек, допускают диагностику большинства нефропатий. Исследование мочи, особенно с помощью тест-полосок, может быть использовано в наблюдении за течением болезни и мониторинге терапии. Особое значение для выявления патологических изменений в почках имеют так называемые почечные синдромы: протеинурия, гематурия, цилиндрuria, лейкоцитурия и др.

### **Общий анализ мочи**

Анализ мочи – один из самых ценных методов исследования в урологии. При подозрении на болезни почек он отличается высоким соотношением пользы и стоимости, хотя целесообразность его рутинного применения у здоровых лиц спорна. У детей в анализе мочи иногда бывают временные отклонения, и в этих случаях повторные анализы часто помогают избежать дополнительных, более дорогих, обследований. Анализ мочи включает исследование физических свойств и определение pH мочи, микроскопическое исследование осадка и оценку его качественного состава.

**Правила сбора.** Для анализа лучше всего подходит утренняя порция мочи, так как часто она самая концентрированная и кислая, а ортостатическая протеинурия исключается. Недостаток заключается в том, что между сбором мочи и ее исследованием проходит много времени. Перед сбором мочи следует подмыть наружные половые органы, особенно у девочек, чтобы избавиться от постороннего материала – например, клеток влагалищного эпителия. При посеве мочи тщательное подмывание с обработкой дезинфицирующим средством обязательно. Важен выбор последнего, поскольку некоторые из таких средств, например повидон-йод, могут взаимодействовать с реагентами на тест-полосках. Обычно используют бензалкония хлорид. Девочкам объясняют, что нужно подмыться спереди назад для уменьшения загрязненности кожной микрофлорой, раздвинуть половые губы при мочеиспускании и перед сбором выпустить немного мочи, чтобы уменьшить попадание бактерий. Удобнее сидеть на унитазе задом наперед. Мальчикам объясняют, что перед мочеиспусканием нужно отодвинуть назад крайнюю плоть и промыть головку полового члена. У детей, которые еще не управляют мочеиспусканием, мочу собирают, закрепив на половых органах специальный пластиковый пакет с липкой полосой. Стимулировать мочеиспускание у грудного ребенка можно путем поглаживания спины вдоль позвоночника в положении лежа на животе (рефлекс Переса).

Мочу исследуют не позже чем через 30–60 мин. после сбора, потому что при хранении вне холодильника в ней нарастает pH, лизируются эритроциты, растворяются цилиндры и быстро растет число бактерий.

**Физические свойства мочи.** Образование мочи зависит от температуры воздуха, отдыха, сна. Механизм уменьшения диуреза во время сна напоминает тот, который происходит под влиянием антидиуретического гормона задней доли

Таблица 2.1

## Количество мочи в течение суток в зависимости от возраста

<i>Возраст</i>	<i>Количество мочи в мл за 24 часа</i>	<i>Возраст</i>	<i>Количество мочи в мл за 24 часа</i>
Новорожденный	0–60	1–5 лет	600–900
1 день	0–68	5–10 лет	700–1200
4 день	5–180	10–14 лет	1000–1500
7 день	40–30	Взрослые:	
9 день	57–355	мужчины	1000–2000
10 день	106–320	женщины	1000–1600
12 день	206–346		
Недоношенные и искусственно вскармливаемые			Большее количество

гипофиза. Мышечные упражнения ведут к уменьшению почечного дебита плазмы, что вызывает снижение экскреции натрия. Жара снижает клубочковую фильтрацию, вызывая олигурию и так же понижает экскрецию натрия. Утренняя порция мочи составляет примерно 100–200 мл и не дает представления о суточном диурезе (табл. 2.1).

Измерение суточного количества мочи целесообразно для интерпретации ее относительной плотности. Количество мочи, выделенное в течение суток у детей, можно вычислять по формуле:  $600 + 100(x-1) = \text{мл за 24 часа}$ , в которой  $x$  – число лет ребенка от 1 года до 10 лет.

Пример для ребенка 7 лет:  $600 + 100(7-1) = 600 + 600 = 1200 \text{ мл}$

Количество мочи в лаборатории измеряется мензурками или мерными цилиндрами.

Диурез увеличивается (физиологическая полиурия) при приеме большого количества жидкости, употреблении в пищу продуктов, повышающих выделение мочи (арбузы, дыни и др.). Уменьшается (физиологическая олигурия) при ограничении приема жидкости, усиленном потоотделении, рвоте, поносе (экстраренальные факторы) и у недоношенных детей. Редкое мочеиспускание (олакизурия) – физиологическое явление в первые дни после рождения. Частое мочеиспускание (физиологическая полакизурия) – при приеме больших количеств жидкости. Соотношение дневного и ночного мочеиспускания в норме колеблется от 4 : 1 до 3 : 1.

Относительная плотность мочи колеблется от 1,001 до 1,040 у взрослого и от 1,002 до 1,030 у ребенка раннего возраста, а в первые дни после рождения от 1,022 до 1,020 (табл. 2.2). Относительная плотность мочи пропорциональна весовой концентрации растворенных в ней веществ. Высокая относительная плотность мочи, до 1,030–1,034, может наблюдаться нередко в утренних порци-

ях здоровых лиц, особенно в летний период года, лихорадящих больных в связи с повышенным выделением мочевины, мочевой кислоты, креатинина в уменьшенном количестве мочи, при амилоидном и липоидном нефрозах, сахарном диабете, пищевой глюкозурии, "застойной почке". Низкая относительная плотность наблюдается при выведении больших количеств мочи (полиурия) и органических поражениях почек.

**Цвет.** Цвет мочи у ребенка старшего возраста и взрослого янтарно-желтый или соломенно-желтый зависит от ее концентрации (табл. 2.3). Концентрированная и кислая моча окрашена интенсивнее (физиологическая гиперхромия) выделяется в меньшем количестве и обладает высокой относительной плотностью. Бледно окрашенная моча (гипохромия) имеет низкую относительную плотность, слабокислой (рН 6,5) и нейтральной реакции (рН 7,0) и выделяется в большом количестве.

**Прозрачность.** В нормальной моче все составные части находятся в растворе, поэтому свежесобранная моча совершенно прозрачна (табл. 2.4).

Таблица 2.2

### Относительная плотность мочи у здоровых детей

<i>Возраст</i>	<i>Относительная плотность мочи</i>
До 2 лет	1002–1012
2–3 года	1010–1017
Старше 5 лет	1012–1025

Таблица 2.3

### Изменение цвета мочи в норме и патологии

<i>Цвет мочи</i>	<i>Причины, вызывающие окраску мочи и ее изменение</i>
Нормальная моча: Янтарно- или соломенно-желтый	Урохром Д и В, уробилин, уробилиноген, гематопопорфирин
Гиперхромия физиологическая	Мало мочи (ограничение в питье, усиленное потоотделение, употребление моркови и др.)
Гипохромия физиологическая	Много мочи (усиленное питье, мочегонные продукты питания)
При патологии: Гиперхромия	Поносы, токсикозы, лихорадочные состояния, рвота, заболевания печени, сердца, гемолитические состояния
Гипохромия	Сахарный диабет, несахарный диабет, нефросклероз и др.
Красный или розово-красный	Гематурия, порфирурия, прием красного стрептоцида, амидопирин, антипирин, сантонин, сульфазол
Зеленый или синий	Прием метиленовой сини, при выраженной желтухе (биливердин)
Коричневый или интенсивно желтый	Билирубинурия, метгемоглобинурия, порфирурия, гемоглобинурия, миоглобинурия
Молочно-белый	Липурия, хилурия
Черно-бурый образуется при стоянии на воздухе (в раннем детстве)	Алкаптонурия, меланоз, салол, нафтол
Оранжевый	Рибофлавин

Таблица 2.4

**Прозрачность мочи в норме и при патологии**

<i>Вариант прозрачности</i>	<i>Причины</i>
Полная	Норма
Неполная	Норма Патология: — клеточные элементы; — слизь
Мутноватая	Патология: — бактерии; — большое количество солей
Мутная	Патология: — капли жира

**Запах мочи.** В норме моча имеет слабый специфический запах. Изменение запаха возможно при приеме некоторых лекарственных препаратов, при повторной рвоте, сахарном диабете, воспалительных заболеваниях мочевыводящей системы, врожденных нарушениях метаболизма и др. (табл. 2.5).

**Реакция мочи.** pH мочи колеблется от 4,5 до 8 и зависит от питания (чем больше белка, тем ниже pH), состояния КЩР и длительности хранения. Кислая

Таблица 2.5

**Запах мочи в норме и при патологии**

<i>Вариант запаха мочи</i>	<i>Причины</i>
Ацетон	Кетонурия
Фекалии	Инфекция <i>E.coli</i>
Зловонный	Свищ между мочевыми путями и кишечником Врожденные нарушения метаболизма
Потных ног	Глутаровая ацидемия (2 тип), изовалериановая ацидемия
Мышиный или затхлый	Фенилкетонурия
Кленового сиропа	Болезнь "кленового сиропа"
Кошачьей мочи	$\beta$ -метилкротонилглицинурия
Жженого хмеля	Мальабсорбция метионина Тирозинемия

Таблица 2.6

**Соотношение pH мочи и крови при патологии**

<i>Реакция мочи</i>	<i>Реакция крови</i>	<i>Патология</i>
Кислая	Кислая	Диабет (предкома, кома-кетоны), лихорадочные состояния, голодание, почечная недостаточность, туберкулез почек, лейкозы и др.
Щелочная	Щелочная	Циститы, пиелиты, гематурия, после рвоты и поноса, при рассасывании экссудатов, транссудатов, при приеме соды и минеральных вод
Щелочная	Кислая	Гиперхлоремический ацидоз, почечный тубулярный ацидоз, хронические инфекции мочевых путей (бактериальное разложение азотсодержащих веществ мочи до аммиака)
Кислая	Щелочная	Гипокалиемическое состояние (парадоксальная ацидурия)

(рН < 6) моча чаще бывает утром натощак, чем после еды. При хранении мочи ее рН растет, особенно – при комнатной температуре. рН мочи выше 6 в сочетании с ацидозом говорит, хотя и не однозначно, о нарушении реабсорбции бикарбоната, либо об экскреции  $\text{H}^+$ . Существуют тест-полоски для определения рН мочи, но они дают лишь приблизительную величину. Чтобы поставить диагноз почечного канальцевого ацидоза, требуется более точно измерить рН при помощи рН-метра (табл. 2.6).

**Химические свойства. Белок.** В норме моча содержит следовые количества белка (< 100 мг/м<sup>2</sup>/сут): 40% приходится на альбумин, 40% – на секретруемый почечными канальцами белок Тамма-Хорсфолла, 15% – на иммуноглобулины и 5% – на другие белки плазмы. В клинической практике наибольшее распространение получили калориметрический метод с 3%-ным сульфациловым раствором и метод Брандберга (Робертса-Стольникова), основанный на появлении тонкого, но отчетливого кольца при пробе Геллера с 30%-ной азотной кислотой между 2 и 3 минутой, что соответствует 0,033%, умножая степень разведения мочи в этой на 0,033, можно получить концентрацию белка в цельной моче. Более точный способ – определение количества белка в моче, собранной за определенное время (как правило – за 24 ч), но у детей младшего возраста мочу собрать трудно. Чтобы без этого обойтись, можно использовать соотношение белок/креатинин (мг/мг): в норме у детей до 2 лет оно меньше 0,5, а у детей постарше и взрослых – меньше 0,2. По соотношению белок/креатинин можно оценить суточную экскрецию белка (суточная экскреция белка = 0,63 x белок/креатинин). Это особенно удобно при длительном наблюдении за детьми с протеинурией, когда регулярно собирать суточную мочу обременительно.

Иммунохимическими методами можно выявить альбумин в моче в таких концентрациях, которые не определяются обычными химическими методами (микроальбуминурию). Микроальбуминурия, определенная по ночной моче (в норме < 30 мкг/мин или < 20 мг/1 г креатинина), может помочь распознать раннее поражение почек, в частности, при сахарном диабете.

При повышенной температуре тела и при физической нагрузке экскреция белка с мочой может временно вырасти. Положительная реакция + 1 и выше может временно наблюдаться у здоровых детей, особенно если моча концентрированная. Поэтому, прежде чем подробно обследовать здорового в остальном ребенка, надо несколько раз повторить анализ и убедиться в постоянстве протеинурии. При постоянной протеинурии сначала делают пробу на ортостатическую протеинурию. Если она исключена, определяют степень протеинурии – либо по соотношению белок/креатинин, либо по содержанию белка в моче, собранной за 12–24 ч.

**Глюкоза.** В норме глюкоза в моче не определяется (исключение — недоношенные дети). В тест-полосках обычно используется глюкозооксидазная реак-

ция, специфичная по отношению к глюкозе. Другой метод – проба Бенедикта – основан на восстановлении ионов меди. Проба Бенедикта определяет все восстановители, включая глюкозу, и с ее помощью выявляют врожденные нарушения метаболизма сахаров, например, галактоземию. Глюкозурия чаще всего возникает вследствие гипергликемии (избыток глюкозы попадает в мочу), но иногда отражает наследственное нарушение почечного транспорта глюкозы или же является частью общего нарушения функции проксимальных канальцев (синдрома Фанкони). У сильно недоношенных детей глюкозурия может быть вызвана незрелостью почечных канальцев.

**Кетоновые тела.** Кетонурия – выявление в моче кетоновых тел. Кетоновые тела – ацетон, ацетоуксусная кислота и бета-оксимасляная кислота – в моче встречаются совместно. В норме с мочой выделяется 20–50 мг кетоновых тел в сутки, которые не обнаруживаются обычными качественными пробами. Кетоновые тела появляются в моче при нарушении обмена углеводов, жиров и белков, которое сопровождается увеличением кетогенеза в тканях и накоплением кетоновых тел в крови (кетонемия).

Кетонемия также может наблюдаться при несбалансированном питании, беременности, голодании, лихорадке, алкогольной интоксикации, отравлениях, инфекционных заболеваниях (скарлатина, грипп, туберкулезный менингит) и др. В моче кетоновые тела появляются при кетонемии. Кетонурия в послеоперационном периоде объясняется распадом белка вследствие операционной травмы. У детей она может быть при различных заболеваниях в виду лабильности углеводного обмена. Поэтому даже незначительные погрешности в диете, в особенности, при наличии острой инфекции, нервного возбуждения, переутомления и т.п. могут привести к кетозу. Кетонурия в раннем детском возрасте может наблюдаться при токсикозах, длительных желудочно-кишечных расстройствах, дизентерии и др. заболеваниях. У новорожденных повышение кетонов в моче почти всегда вызывается недокармливаемостью. Кетонурия, наблюдаемая при инфекционных болезнях – скарлатине, гриппе, туберкулезном менингите и интоксикациях – является вторичным признаком, преходящим, и не имеет большого диагностического значения.

Кетонурия при диабете развивается вследствие усиленного кетогенеза и нарушения кетоллиза. К усиленному кетогенезу приводит повышенная мобилизация жиров из жировой ткани, уменьшение образования оксала-цетата в цикле Кребса, блокирование включения Сгв цикл Кребса, снижение биосинтеза жирных кислот. При тяжелом диабете, сопровождающемся повреждением почечной ткани (место расщепления кетонов), возникает дополнительное нарушение кетоллиза.

**Нитриты.** Анализ на нитриты (с реактивом Грисса) используют, чтобы выявить бактериурию. Обычно в моче нитритов нет, но есть нитраты. Грамотрицательные бактерии восстанавливают нитраты до нитритов, но это занимает несколь-

ко часов. Поэтому положительная реакция возможна только при наличии в моче нитратов, выраженной бактериурии и достаточном для образования нитритов времени. Отрицательный результат еще не исключает бактериурию; при высоком уровне аскорбиновой кислоты возможен ложноотрицательный результат.

**Желчные пигменты.** В моче здоровых людей содержится минимальное количество прямого билирубина, который не определяется качественными пробами. Билирубинемия наблюдается при паренхиматозных и обтурационных желтухах. Производные билирубина уробилиноиды в моче здоровых детей имеются в следовых концентрациях, не более 2 мг за сутки. Уробилиноидурия – признак поражения паренхимы печени, гемолиза и заболеваний кишечника. Полное отсутствие уробилиноидов говорит о полном нарушении поступления желчи в кишечник.

**Микроскопия осадка мочи.** Микроскопия осадка мочи играет важную роль в диагностике и лечении заболеваний почек.

Различают органическую и неорганическую части мочевого осадка. Органическая часть представлена эпителием, эритроцитами, цилиндрами. Неорганический осадок – это соли.

Мочу центрифугируют, каплю осадка помещают на предметное стекло, накрывают покровным стеклом и просматривают область под ним, особенно по краям, где чаще скапливаются цилиндры. Получив при малом увеличении общее представление, просматривают некоторое число полей при большом увеличении ( $\times 400$ ). Подсчитывают число разных видов клеток, цилиндров и кристаллов и пересчитывают на одно поле при большом увеличении. Чтобы лучше различить все эти структуры, можно использовать суправитальный краситель, например реактив Штернгеймера–Мальбина – его добавляют перед центрифугированием. Исследование осадка мочи носит, в лучшем случае, полуколичественный характер. Число клеток в поле зрения микроскопа зависит от количества взятой мочи, ее первоначальной концентрации, времени и скорости центрифугирования, а также от объема, в котором вновь разведен осадок.

**Эритроциты.** В норме эритроциты либо не встречаются, либо обнаруживаются единичные в препарате. Эритроциты в осадке мочи бывают неизмененные и измененные. Неизмененные – в виде дисков желтовато-зеленоватого цвета, обнаруживаются в моче слабощелочной, нейтральной и щелочной (pH 6,5–8,0). В кислой моче (pH 4,5–5,0) с относительной плотностью 1,002–1,009 эритроциты теряют гемоглобин и представлены в виде одно- или двуконтурных колец. При относительной плотности 1,030–1,040 – сморщенные (звездчатые) эритроциты. В моче с низкой относительной плотностью и резко щелочной реакцией (pH 8,5–10,0) эритроциты представлены крупными бледно-желтыми дисками в 1,5 раза больше нормальных.

Гематурия наблюдается при всех заболеваниях почек, протекающих с поражением клубочков, сосудов и туболо-интерстициального аппарата.

Диагностическое значение гематурии у детей особенно велико при таких наиболее распространенных воспалительных заболеваниях почек, как гломерулонефрит и пиелонефрит. Она является более характерным симптомом гломерулонефрита, чем пиелонефрита. При остром гломерулонефрите почти всегда наблюдается гематурия наряду с другими признаками заболевания. При хроническом гломерулонефрите гематурия может обнаруживаться в сочетании с нефротическим синдромом и гипертонией; в других случаях она оказывается ведущим и, нередко, единственным симптомом болезни.

Упорная гематурия иногда может быть клиническим проявлением пиелонефрита или интерстициального нефрита. В литературе существует термин "гематурическая форма пиелонефрита", диагностика которой представляется довольно трудной задачей и требует дифференцирования от гематурической формы гломерулонефрита и др. болезней. Правильному распознаванию помогают тщательно собранный анамнез, дополнительные диагностические исследования (рентгеноурологические, функциональные методы, определение бактериурии, исследование осадка мочи различными методами, провокационный тест и др.) и гистологическое исследование нефробиоптата.

Гематурия может наблюдаться при папиллонекрозе, сопровождающемся развитием очагов инфильтрации, некроза, ишемических зон в сосочках почек и наличием в моче некротических тканей (в редких случаях).

При наследственном нефрите гематурия является одним из ранних и основных симптомов заболевания. Довольно выраженная гематурия характерна для поражения почек при болезни Шенлейн-Геноха. Нефрит при болезни Шенлейн-Геноха нередко приобретает хроническое течение, проявляясь как гематурический нефрит, или как нефрит с нефротическим синдромом, иногда с гипертонией. При коллагенозах "почечный" дебют иногда намного опережает появление других симптомов заболевания, например, при системной красной волчанке. Гематурия является самым частым признаком поражения почек ревматического происхождения и обусловлена повышенной проницаемостью капилляров при ревматизме. Она обычно наблюдается в самом начале приступа ревматизма и исчезает под влиянием антиревматического лечения.

Интерстициальный нефрит и гломерулонефрит при скарлатине у детей чаще всего проявляются гематурией. При подостром бактериальном эндокардите характерным является "эмболический" очаговый гломерулонефрит, когда наблюдаются инфаркты почек и интракапиллярный или экстракапиллярный гломерулонефрит, при которых гематурия может быть нередкой находкой. Гематурия у детей отмечается при амилоидозе почек, злокачественной миеломе (миеломная почка) и диабетическом гломерулосклерозе (диабетическая почка).

При нахождении эритроцитов в моче необходимо исключить у больного такие заболевания, как туберкулез почек, опухоль почек или мочевого пузыря,



почечнокаменная болезнь или камень мочевых путей, а также различные аномалии и травмы органов мочевого выделения, цистит и уретрит. При туберкулезе и опухолях почек иногда может наблюдаться профузная гематурия со сгустками крови, что не характерно для гломерулонефрита. К особенностям гематурии при камнях почек или мочевых путей относится ее транзиторность и усиление при движениях или после приступов колики.

**Лейкоциты.** Лейкоцитурия – признак инфекционно-воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей. В нормальной моче лейкоциты встречаются в количестве от 0 до 5 у мальчиков и 8–10 лейкоцитов у девочек при наличии соответствующего туалета.

Лейкоцитурия чаще носит нейтрофильный характер. Она обнаруживается при остром и хроническом пиелонефритах, пиелитах, циститах, уретритах. Туберкулез почек характеризуется перемежающейся лейкоцитурией. Упорная лейкоцитурия наблюдается при циститах и пиелитах, сопутствующих камням и злокачественным опухолям мочевого пузыря или лоханки. Внезапное появление гноя в моче указывает на абсцесс почки или прорыв абсцесса из окружающих тканей. Лейкоцитурия в сочетании с бактериурией являются одним из основных диагностических признаков пиелонефрита. Однако она, как и бактериурия, не характеризуется постоянством. Степень и продолжительность лейкоцитурии во многом зависит от распространенности воспалительного процесса, стадии заболевания и лечения. При переходе острого пиелонефрита в хроническую стадию количество лейкоцитов в моче уменьшается, а бактериурия – редкая находка. В детском возрасте острый пиелонефрит встречается в первые месяцы жизни вследствие частых пищевых токсико-инфекций, поражений кожи, авитаминозов и т.д. Особенно предрасположены к инфекции недоношенные дети. Лейкоцитурия может наблюдаться при лекарственных нефропатиях, интоксикациях, инфекциях, вызванных простейшими (трихомонады, гонококки, микоплазма, вирусы, грибы).

Однако, не всегда лейкоцитурия сочетается с бактериурией, а отсутствие лейкоцитурии не исключает необходимости в бактериологическом исследовании. В раннем детском возрасте высокая чувствительность почек позволяет им реагировать на самые легкие заболевания лейкоцитурией.

Лимфоцитурия обнаруживается при инфекционно-аллергических (иммунных) заболеваниях, при которых также может выявляться и эозинофилия. Одновременное обнаружение лейкоцитов и клеток плоского эпителия свойственно поражению нижних отделов мочевыводящих путей. Наличие уретральных нитей и лейкоцитов свидетельствует о воспалении мочеиспускательного канала.

**Эпителий.** Различают несколько типов эпителия: плоский, переходный и почечный. В мочевом осадке практически всегда присутствует плоский и переходный эпителий, обычно, в небольшом количестве. Присутствие эпителиаль-

ных клеток в большом количестве свидетельствует о слущивании слизистой оболочки мочевых путей при их воспалении или травматизации кристаллами солей. Единичные в препарате клетки почечного эпителия на фоне нормальной микроскопической картины мочевого осадка также не дают основания говорить о патологии. Их обнаружение приобретает патологическое значение лишь при наличии белка, цилиндров и форменных элементов.

**Цилиндры.** Цилиндры образуются в почечных канальцах и состоят из белкового матрикса с клетками или без них. Чаще всего обнаруживают гиалиновые цилиндры. Они практически прозрачны и встречаются в нормальной моче, особенно при физической нагрузке; их находят также при обезвоживании и протеинурии. Эритроцитарные цилиндры почти всегда говорят о гломерулонефрите, хотя наблюдаются и при тромбозе почечных вен, инфаркте почки и ее травме. Они не красные, а, скорее, желтовато-коричневые. Лейкоцитарные цилиндры при клинической картине инфекции мочевых путей говорят о пиелонефрите; встречаются они и при других воспалениях интерстиция почек, и их бывает трудно отличить от эпителиальных цилиндров (широкие бурые цилиндры), которые обычны при поражениях почечных канальцев. Зернистые и жировые цилиндры находят при нефротическом синдроме, а восковидные – при почечной недостаточности.

**Кристаллы.** Кристаллы в осадке мочи есть почти всегда, клиническое значение их чаще всего невелико. Мочевая кислота образует кристаллы разной формы, например ромбовидные и игольчатые; оксалат кальция – октаэдры, они выглядят как квадраты со вписанной в них буквой "X". Кристаллы трипельфосфатов (фосфатов магния и аммония) – призмы, их сравнивают с крышкой гроба; они бывают и в нормальной моче, если она щелочная, но особенно обильно выпадают при инфекциях мочевых путей, вызванных организмами, расщепляющими мочевины (например, *Proteus spp.*). Кристаллы цистина – плоские шестигольники, они характерны для цистинурии.

**Слизь.** Слизь является следствием воспалительных и дизметаболических процессов в мочевой системе. В норме слизь практически не встречается.

**Бактерии.** В осадке встречаются и бактерии, но без окраски по Граму их крайне сложно отличить от аморфных фосфатов и уратов. Анализы мочи, в которых приводится число бактерий в поле зрения, обычно сомнительны. Диагноз инфекции мочевых путей следует основывать не на анализе мочи, а на результатах ее посева.

### *Дополнительные методы исследования на основе общего анализа мочи*

**Ортостатическая проба.** Проба используется для определения протеинурии и гематурии при подозрении на нефроптоз и повышенную подвижность почек. Протеинурия и гематурия при этом носит приходящий характер.

**Трехстаканная проба.** Используется для ориентировочного определения места происхождения гематурии и лейкоцитурии. Для проведения пробы используют утреннюю порцию мочи. Утром после пробуждения и без туалета наружных половых органов больной мочится в первый сосуд, продолжает во второй и заканчивает – в третий. В каждой порции исследуется мочевого осадок. Если патологические изменения выявляются в первой порции, то это свидетельствует о происхождении мочевого осадка из наружных половых органов или начальной части уретры.

Появление мочевого осадка во второй порции говорит о поражении уретры. Патологический осадок в третьей порции может быть при воспалениях мочевого пузыря, уретрите, простатите.

Если патологические изменения обнаруживаются во всех порциях мочи – гематурию или лейкоцитурию, которые могут, проявляться как при заболеваниях почек, мочеточников, мочевого пузыря, так и при нефрологических заболеваниях.

### **Количественные методы определения мочевого осадка**

Небольшое количество форменных элементов - лейкоцитов, эритроцитов, а иногда – цилиндров, можно найти в моче у здоровых детей (табл. 2.7). Для разграничения физиологической экскреции форменных элементов с мочой от патологии почек необходимо знать пределы колебания, особенно верхнюю границу нормы, определяемую у здоровых детей. Принято считать, что за сутки с мочой выделяется в норме не более 2000000 лейкоцитов, 1000000 эритроцитов и 100000 цилиндров по методике исследования осадка из суточной мочи.

При заболеваниях почек, проявляющихся выраженными мочевыми симптомами, патология в моче может обнаруживаться при обычном общем анализе. Трудности в диагностике нередко возникают при слабовыраженных мочевых симптомах, которые не всегда выявляются полуколичественным ориентировочным анализом мочи. При ориентировочном определении количества клеток в поле зре-

*Таблица 2.7*

### **Максимальное количество лейкоцитов и эритроцитов, экскретирующихся с мочой у здоровых детей**

<b>Методы исследования</b>	<b>Время</b>	<b>Лейкоциты</b>	<b>Эритроциты</b>
1. По Каковскому-Аддису	за 24 ч	2 000000	1 000000
2. По Амбурже	за 1 мин за 1 час	2000 120000	750 45000
3. По Нечипоренко	в 1 мл мочи	2000	1000
4. Исследование нецентрифугированной мочи (А.Б.Канатбаева, 1971)	за 24 ч за 1 мин за 1 час в мм мочи	2 500000 2500 150000 10	1500000 1000 60000 3

ния микроскопа не учитывается количество мочи, выделенное за определенный промежуток времени, объем мочи, из которого получен осадок, условия центрифугирования, площадь поля зрения микроскопа, толщина слоя мочи под покровным стеклом и другие факторы. Поэтому особое значение приобретают количественные методы выявления экскреции форменных элементов в моче, которые способствуют ранней диагностике поражения почек, определению латентных форм заболеваний почек, оценке эффективности проводимой терапии.

Различают 4 основных количественных метода исследования элементов в моче:

1. Определение суточной экскреции форменных элементов мочи по методу Каковского–Алдиса;
2. Определение минутной или часовой экскреции клеток по пробе Амбурже;
3. Определение количества форменных элементов в 1 мл мочи по Нечипоренко;
4. Исследование нецентрифугированной мочи.

Каждый из перечисленных методов имеет определенные преимущества при той или другой форме поражения почек, в связи с чем желательно одновременное применение нескольких количественных проб, которые дополняют друг друга.

**Проба Каковского–Алдиса.** Данный метод применяется в различных модификациях. Метод, предложенный в 1925 г. Алдисом, предполагает исследование 12-часовой ночной порции мочи, собранной в условиях резкого ограничения жидкости, начиная с утра того дня, когда проводится эта проба. Суточная экскреция форменных элементов в моче определяется посредством пересчета на 24 часа.

В настоящее время классический метод Алдиса не применяется у детей, так как у них неприемлемы условия сухоедения в течение суток при такой часто применяемой пробе. Кроме того, при пробе Алдиса больному рекомендуется не мочиться до утра, что также невозможно в детской практике.

В настоящее время установлено, что форменные элементы в течение суток сохраняются в прохладном месте, если моча имеет кислую реакцию и удельный вес не ниже 1012. Для достижения такого удельного веса мочи не обязательно резкое ограничение приема жидкости. В клинической практике нередко пользуются видоизмененной пробой Алдиса без соблюдения вышеуказанных условий. Моча собирается за 10 или 12 часов при обычном режиме и диете путем естественного мочеиспускания. Для определения истинного количества клеток в суточной моче предпочтительнее исследовать не 12-часовую, а всю суточную мочу, так как выделение форменных элементов в дневные и ночные часы суток может быть различным.

Ниже приводится описание видоизмененной суточной пробы Алдиса, которая проста для применения и объективно отражает выраженность мочевых симптомов при заболеваниях почек у детей.

**Порядок проведения пробы.** Дети находятся в условиях обычного режима и диеты; при проведении пробы больным не рекомендуется чрезмерное употребление жидкости.

Моча собирается при естественном мочеиспускании, у девочек – обязательно после туалета наружных половых органов перед каждым мочеиспусканием. Утром ребенок мочится, и эта порция мочи выливается. Отмечается время опорожнения мочевого пузыря (например, 7 часов), что считается началом сбора суточной мочи. Вся суточная моча, включая последнюю порцию, полученную в 7 часов утра следующего дня, собирается в одну посуду.

Для предупреждения разрушения клеточных элементов моча в течение суток хранится в холодильнике в предварительно промытой и прокипяченной посуде без добавления консервирующих средств. При отсутствии холодильника хранится в прохладном месте с добавлением 1–2 кристалликов тимола (10 мг/л). В лабораторию отправляется вся моча или отливается около 100 мл мочи после измерения и тщательного смешивания общего количества суточной мочи.

Перед исследованием обязательно проверяется pH и удельный вес мочи. При щелочной реакции или низком удельном весе мочи часть форменных элементов может лизироваться в течение суток. В таких случаях лучше исследовать не суточную мочу, а пользоваться пробой Амбурже, при которой исследованию подвергается более свежая моча.

**Количественное определение суточной протеинурии.** Для определения белка в моче используется около 100 качественных и количественных реакций, которые основаны на осаждении белков. Точные количественные методы определения белков в биологическом материале (кельдалеметрический, гравиметрический, колориметрический методы) не нашли широкого применения при определении белка в моче вследствие сложной и трудоемкой техники. В клинической практике наибольшее распространение получил метод Брандберга (Робертса-Стольников), основанный на появлении тонкого, но отчетливого кольца при пробе Геллера между 2 и 3 минутой, что соответствует содержанию 0,033‰ белка. Это предельная концентрация белка, ниже которой проба становится отрицательной. В ряде пробирок готовят серию постепенно нарастающих разведений мочи физиологическим раствором или водой. Степень разведения увеличивается до тех пор, пока не перестанет образовываться белое кольцо пробы Геллера при подслаивании 30% азотной кислоты. В последней пробирке, в которой еще заметно белое кольцо, концентрация белка будет равняться 0,033‰. Умножая степень разведения мочи в этой пробирке на 0,033, мы получаем концентрацию белка в цельной моче. Затем, путем пересчета концентрации белка на объем мочи за 24 часа находим суточную протеинурию в граммах. Например, выделено 1500 мл мочи за 24 часа, концентрация белка в ней – 2‰, т.е. 2 г в 1000 мл. Абсолютное количество белка:  $2 \times 1500/1000 = 3 \text{ г/24 ч}$ .

**Подсчет форменных элементов в моче.** Из доставленной порции мочи после тщательного ее взбалтывания отливается 10 мл в градуированную пробирку. Лучше применять центрифугирование с относительно меньшей скоростью (1000 об/мин), но в течение более длительного времени (10 мин), так как при большой скорости центрифугирования происходит склеивание форменных элементов, что затрудняет подсчет.

После центрифугирования из пробирки осторожно, чтобы не захватить осадок, отсасывается 9 мл надосадочной жидкости при помощи пипетки с резиновым баллончиком на конце. Осадок суспензируется в оставшемся 1 мл мочи.

Капля взвеси помещается в счетную камеру капиллярной пипеткой. Можно применять все имеющиеся в практике счетные камеры. Лучше всего пользоваться камерой Фукса-Розенталя с большим объемом (3,2 мм<sup>3</sup>) по сравнению с другими камерами. Подсчет форменных элементов должен производиться во всей сетке камеры. В тех случаях, когда подсчет форменных элементов затрудняется из-за их большого количества, необходимо подсчитать клетки в нескольких горизонтальных полосках так, чтобы было не менее 300 форменных элементов. Расчет числа клеток в суточном объеме мочи производится следующим образом. Сначала в 1 мм<sup>3</sup> осадка подсчитывается количество клеток путем деления общего их числа в камере Фукса-Розенталя на 3,2. Для определения количества форменных элементов в 1 мл мочи это число следует умножить на 1000 и делить на 10 (степень концентрирования при центрифугировании). Зная суточный объем мочи, подсчитывают количество клеток, экскретированных за сутки.

Если количество форменных элементов в камере Фукса-Розенталя обозначить как  $N$ , а суточный объем мочи  $V$ , то суточную экскрецию клеток ( $X$ ) можно рассчитать по формуле:

$$X = (100 \times V \times N) / 3,2.$$

**Проба Амбурже.** Исследование мочи, собранной за небольшой отрезок времени (3 или 4 часа), является легкодоступным методом как в условиях стационара, так и в условиях поликлинического наблюдения. Этот метод известен в нашей стране как метод Амбурже, предложенный им в 1950 г. По чувствительности трехчасовая проба не уступает суточной пробе и удобна при обследовании маленьких детей, у которых не всегда удается собрать суточную мочу.

Порядок проведения пробы Амбурже. Для исследования берется утренняя моча, чаще всего собранная с 7 до 10 часов при обычных условиях режима и диеты. Порция мочи, собранная в 7 часов выливается, моча за последующие 3 или 4 часа собирается в одну посуду.

В лаборатории измеряется объем мочи после взбалтывания, отливается 10 мл в градуированную пробирку. Далее исследование идет так же, как и при предыдущей пробе.

Подсчет форменных элементов в моче начинается с подсчета клеток в трехчасовой моче по вышеприведенной формуле:

$$X=(100 \times V \times N)/3,2$$

где V – объем трехчасовой мочи, N – количество клеток в объеме камеры Фукса-Розенталя. Далее определяется экскреция клеток за 1 минуту или за 1 час путем деления количества их в трехчасовом объеме мочи на 180 (количество минут) или на 3 (количество часов).

**Проба Нечипоренко.** Метод предложен в 1961 г. А.З. Нечипоренко.

**Принцип метода.** Метод прост и выигрывает перед общим анализом тем, что форменные элементы подсчитываются в 1 мл мочи, а не ориентировочно в поле зрения микроскопа.

**Порядок проведения пробы.** Исследованию подвергается утренняя, собранная из средней порции мочи, без учета промежутка времени, за которое выделена данная порция мочи. Подсчет форменных элементов производится как обычно. После взбалтывания мочи отливается 10 мл для центрифугирования. Общее количество мочи не измеряется. В счетной камере подсчитывается сначала количество форменных элементов в 1 мм<sup>3</sup>, затем в 1 мл мочи как описано выше. Результаты анализа выражаются количеством клеток в 1 мл мочи.

Недостатком пробы Нечипоренко является то, что не учитывается время, за которое собрана моча, в связи с чем она несколько уступает другим количественным пробам.

## **Методы исследования функционального состояния почек**

У детей с заболеваниями почек исследование почечных функций имеет большое диагностическое и прогностическое значение. При поражении отдельных частей органа ( клубочков, канальцев, стромы, сосудов) страдают функции выполняемые этими морфологическими субстратами. Для выявления этих нарушений большую помощь оказывает проведение биохимического исследования мочи (табл. 2.8), однако в полной мере информацию можно получить из функциональных проб. Таким образом, правильно проведенные функциональные пробы позволяют предположить локализацию и степень выраженности морфологических изменений в почках. Периодическая оценка функции почек также важна при наблюдении за детьми с уже установленной болезнью почек. Она позволяет следить за результатами лечения и определить момент перехода к гемодиализу или трансплантации почки при почечной недостаточности.

При заболеваниях почек различают функционально-компенсированную стадию и стадию почечной недостаточности. На более ранней (компенсированной) стадии заболевания все почечные функции могут быть сохранены или нарушены некоторые из них, но без признаков нарушения гомеостаза. Стадия почечной недостаточности характеризуется изменениями в составе внутренней среды организма, обусловленными выпадением значительной части функционирующей почечной паренхимы.

Таблица 2.8

## Биохимическое исследование мочи

<i>Показатели</i>	<i>Значение</i>
Водородный показатель	5–7
Титруемая кислотность	48–62 моль/сут
Аммиак	35–59 ммоль/л
Кальций	1,5–4,0 ммоль/л
Фосфор неорганический	19–32 ммоль/л
Оксалаты	90–135 мкмоль/сут
Ураты	0,6–6,0 ммоль/л
Селективность протеинурии	селективная
Креатинин сыворотки	0,035–0,11 ммоль/л
Креатинин	2,5–15 моль/сут
Клиренс эндогенного креатинина	1,3–2,0 мл/с
Осмолярность	50–1500 моль/л
СКФ	80–120 мл/мин

В соответствии с этим положением, о функциональном состоянии почек судят на основании определения состояния отдельных функций почек и выявления степени почечной недостаточности. К числу первых методов относится определение клубочковой фильтрации, почечного плазмотока, способы исследования функций проксимального и дистального отделов канальцевого аппарата почек.

Функцию почек оценивают также перед применением нефротоксичных лекарственных средств (например, противоопухолевых средств и некоторых антибиотиков) и после него.

### Клубочковая фильтрация

Объем конечной мочи или диурез (в среднем 1,5 л/сут у взрослого, или около 1 мл/мин), зависит от двух противоположных процессов: клубочковой фильтрации, при которой образуется 180 л/сут (125 мл/мин) фильтрата, и канальцевой реабсорбции, вследствие которой более 99% от этого количества всасывается обратно в кровь. Вес почек составляет 1% от массы тела, при этом почечный кровоток составляет 20% сердечного выброса в состоянии покоя (в пересчете на грамм ткани значительно выше, чем кровоток в головном мозге, сердце и печени) – это является необходимым условием клубочковой фильтрации.

Клубочковая фильтрация осуществляется в результате приложения сил, действующих на капиллярную стенку противоположным образом. Способствующая ультрафильтрации сила (гидростатическое давление в клубочковых капиллярах) определяется системным АД и зависит от тонуса приносящих и выносящих



артериол. Главная сила, противодействующая ультрафильтрации – это онкотическое давление, создаваемое градиентом концентрации белков, которые присутствуют в плазме капилляров в высокой концентрации и почти полностью отсутствуют в ультра-

фильтрате боуменова пространства. На фильтрацию влияет скорость кровотока в клубочках, гидростатическое давление в боуменовом пространстве и проницаемость стенок клубочковых капилляров.

Хотя клубочковая фильтрация начинается примерно на 9-й неделе внутриутробной жизни, нормальная жизнедеятельность плода не зависит от функции почек, поскольку главным экскреторным органом в это время служит плацента. После рождения скорость клубочковой фильтрации (СКФ) прогрессивно увеличивается, пока организм продолжает расти (т.е. примерно до 18–20 лет). Чтобы облегчить сравнение СКФ (табл. 2.9) у детей и взрослых, этот показатель у взрослого человека с массой тела 70 кг принято выражать в расчете на поверхность тела ( $1,73 \text{ м}^2$ ) (табл. 2.9).

Приблизительно оценить СКФ можно простым определением уровней мочевины и креатинина в сыворотке, точные же измерения трудны и отнимают много времени. Интерпретации полученных данных осложнены тем, что в здоровых почках СКФ меняется в зависимости от нагрузки – так же, как, например, показатели работы легких и сердца. При белковой нагрузке СКФ в норме может повышаться на 50–100%. На ранних стадиях сахарного диабета и при серповидноклеточной анемии СКФ увеличена. При гибели части нефронов в здоровых нефронах СКФ компенсаторно повышается, что позволяет сохранить общую СКФ на близком к норме уровне вплоть до гибели значительной части нефронов. Это маскирует тяжесть заболевания почек на ранних стадиях.

**АМК** (азот мочевины крови) определяется балансом между катаболизмом белков (эндогенных и экзогенных), клубочковой фильтрацией и реабсорбцией в дистальном отделе нефрона. Если катаболизм белков растет – например, при большой физической нагрузке или под действием некоторых лекарственных средств (глюкокортикоидов, тетрациклина), – АМК вне зависимости от функции почек повышается. Мочевина легко проходит через клубочковый барьер и далее в значительной степени реабсорбируется, причем скорость реабсорбции зависит от скорости потока канальцевой жидкости. Таким образом, АМК – не лучший показатель СКФ. Более того, изменение объема внеклеточной жидкости может влиять на реабсорбцию мочевины и, следовательно, на АМК (табл. 2.10) без существенных сдвигов СКФ. Чтобы повысить АМК, достаточно обезвоживания. Так как на сывороточную концентрацию мочевины влияет потребление белка, у детей с почечной недостаточно-

Таблица 2.9

**Нормальные возрастные значения СКФ**

<i>Возраст</i>	<i>СКФ (мл/мин/1,73м<sup>2</sup>)</i>
1 год	90–110
2–12 лет	89–165
Девочки старше 13 лет	84–156
Мальчики старше 13 лет	72–176

Таблица 2.10

**Содержание азота мочевины  
в плазме (сыворотке) крови  
(G.Lockitech., 1988)**

Возраст	мг/100 мл	ммоль/л
1–3 года	5–17	1,8–6,0
4–6 лет	7–17	2,5–6,0
7–9 лет	7–17	2,5–6,0
10–11 лет	7–17	2,5–6,0
12–13 лет	7–17	2,5–6,0
14–15 лет	8–21	2,9–7,5
16–19 лет	8–21	2,9–7,5

стью при переводе на низкобелковую диету АМК снижается, хотя почечная функция при этом не меняется. При снижении СКФ АМК растет нелинейно: пока СКФ не упала на 50–60%, изменения АМК незначительны, а затем АМК резко повышается.

Преимущества АМК как показателя функции почек в том, что используется несложная и доступная методика. Однако, из-за всех вышеупомянутых особенностей АМК в лучшем случае лишь приблизительно характеризует почечную функцию.

**Креатинин** – неферментативно образующийся конечный продукт метаболизма креатина. Он свободно фильтруется в клубочках и, кроме того, секретируется в канальцах. Секреция креатинина зависит от его сывороточной концентрации: в норме канальцы секретируют около 5% выводимого с мочой креатинина, но при сывороточной концентрации 10 мг % – до 50%. На сывороточную концентрацию креатинина практически не влияет состав пищи, однако креатинин образуется из креатина мышц и потому его уровень зависит от безжировой массы тела. При атрофии мышц сывороточная концентрация креатинина падает независимо от состояния почек. Напротив, в процессе роста в связи с увеличением мышечной массы сывороточная концентрация креатинина повышается. У мальчиков старше 4 лет она больше, чем у девочек, хотя до окончания периода полового созревания разница невелика. Сывороточная концентрация креатинина обычно определяют по реакции Яффе с пикриновой кислотой. Недостатком данного метода является то, что пикриновая кислота взаимодействует с целым рядом веществ (белками, глюкозой, ацетоном и др.) с образованием хромогенов, поглощающих в той же области спектра, что и пикрат креатинина, и это приводит к завышению результатов анализа (табл. 2.11).

Сывороточная концентрация креатинина при снижении СКФ возрастает экспоненциально, а не линейно и до тех пор, пока СКФ не снизится до 50–60%, меняется мало. Тем не менее в целом при уменьшении СКФ вдвое сывороточная концентрации креатинина удваивается; так, ее увеличение с 0,8 до 1,6 мг% означает, что СКФ снизилась на 50%.

В качестве лучшего, чем креатинин, маркера заболеваний почек было предложено определение сывороточной концентрации цистатина С – низкомолекулярного белка, который вырабатывают все ядродержащие клетки.

Количественная характеристика состояния парциальных функций стала возможна после введения понятия о коэффициенте очищения (клиренсе). Клиренс – это объем плазмы, полностью очищаемый от какого-либо вещества в еди-

Таблица 2.11

**Содержание креатинина в плазме (сыворотке) крови  
в мг/100 мл и мкмоль/л (V.A.Chantilly et al., 1998)**

Возраст	Мальчики		Возраст	Девочки	
	мг/100 мл	мкмоль/л		мг/100 мл	мкмоль/л
1–30 дней	0,5–1,2	44–106	1–30 дней	0,5–0,9	44–80
31–365 дней	0,4–0,7	35–62	31–365 дней	0,4–0,6	35–53
1–3 года	0,4–0,7	35–62	1–3 года	0,4–0,7	35–62
4–6 лет	0,5–0,8	44–71	4–6 лет	0,5–0,8	44–71
7–9 лет	0,6–0,9	53–80	7–9 лет	0,6–0,9	44–80
10–12 лет	0,6–1,0	53–88	10–12 лет	0,6–1,0	53–88
13–15 лет	0,6–1,2	53–106	13–15 лет	0,7–1,1	62–97
16–18 лет	0,8–1,4	71–123	16–18 лет	0,8–1,2	71–106

ницу времени. Клиренс (C) вычисляется по формуле Ван-Слайка и равен скорости экскреции вещества, деленную на его концентрацию в плазме.

$$C = (U \times V) / P$$

где U – концентрация исследуемого вещества в моче, P – концентрация того же вещества в крови, V – количество мочи выделенной в 1 минуту.

Для определения СКФ используют вещества, которые свободно фильтруются, но не реабсорбируются и секретируются. Эталонным показателем считается клиренс инулина – полимера фруктозы. Однако, измерить клиренс инулина достаточно сложно.

Шире всего для оценки СКФ используют клиренс креатинина. Поскольку креатинин не только фильтруется, но и секретируется, при изучении его клиренса получают несколько завышенные значения СКФ. В норме клиренс креатинина выше СКФ примерно на 10–20%, но при СКФ < 10 мл/мин клиренс креатинина почти вдвое больше клиренса инулина, хотя в клинической практике эта разница может быть не столь важной.

**Клиренс эндогенного креатинина** можно исследовать двумя способами:

1. Среднесуточный клиренс определяют путем сбора мочи за сутки, кровь исследуют один раз в течение дня;
2. При двухчасовом клиренсе мочу собирают в течение 2 часов, кровь исследуют в середине этого периода.

Наиболее точные величины клиренса могут быть получены при диурезе, приближающемся к 2 мл/мин.

В последние годы определенное распространение получило исследование суточного ритма клубочковой фильтрации: мочу собирают за трехчасовые периоды в течение суток.

Получают восемь величин клубочковой фильтрации за сутки. При оценке учитывают максимальную, минимальную и среднюю величину фильтрации, а так-

Таблица 2.12

**Возрастные значения коэффициента для расчета клиренса  
креатинина по формуле Шварца**

<b>Возраст</b>	<b>Коэффициент (среднее значение)</b>	<b>Коэффициент (диапазон значений)</b>
< 1 года (недоношенные дети)	0,33	0,20–0,50
< 1 года (доношенные дети)	0,45	0,30–0,70
2–12 лет	0,55	0,40–0,70
Девочки 13–20 лет	0,55	0,40–0,70
Мальчики 13–20 лет	0,70	0,50–0,90

же разность между максимальной и минимальной величинами, характеризующую изменчивость этой функции. По показателю изменчивости можно судить о происхождении понижения фильтрации. При органическом повреждении изменчивость фильтрации в течение суток понижается параллельно средней величине. При функциональном понижении фильтрации (например, вследствие понижения кровотока) снижается только средняя величина фильтрации, а изменчивость не меняется. Наибольшие величины клиренса эндогенного креатинина получают в послеобеденные часы, наиболее низкие – в ночное время.

Для оценки СКФ у детей используют формулу Шварца, с помощью которой рассчитывают клиренс креатинина:

$$K_k (\text{мл/мин}/1,73 \text{ м}^2) = (k \times \text{Рост (см)}) / \text{креатинин крови (мг/дл)}$$

где  $k$  – коэффициент (табл. 2.12).

Для перевода значения креатинина крови из мкмоль/л в мг/дл значение в мкмоль/л умножается на 0,0113.

Данная формула проста и дает примерное представление о величине СКФ, хотя получаемые при их использовании результаты завышены, особенно при низкой СКФ. Тем не менее для слежения за динамикой СКФ у одного и того же больного эта формула удобна и полезна.

### **Канальцевая реабсорбция и секреция**

Если функция почечных клубочков однозначно описывается с помощью СКФ, то с функцией канальцев и ее оценкой дело обстоит сложнее. Почечные канальцы можно разделить, хотя и очень упрощенно, на проксимальный и дистальный отдел. В проксимальном отделе реабсорбируется основная часть отфильтровавшихся веществ (практически вся глюкоза и все аминокислоты, 60–80% натрия и фосфатов и 85%  $\text{HCO}_3$ ), а в дистальном осуществляется тонкая регуляция окончательного состава мочи – в том числе содержание  $\text{H}^+$  и осмолярности.

О функции канальцев можно судить по экскретируемой фракции (ЭФ) вещества – это отношение клиренса вещества к СКФ (определяемой по клиренсу креатинина). Рассчитывается ЭФ по формуле:

$$\text{ЭФх} = (\text{См} \times \text{Ккп}) / (\text{Сп} \times \text{Ккм})$$

где ЭФх – экскретируемая фракция вещества х, См – концентрация вещества х в моче, Ккп – концентрация креатинина в плазме, Сп – концентрация вещества х в плазме, Ккм – концентрация креатинина в моче.

Результат обычно умножают на 100%. И, вычитая полученный результат из 100%, получают процент канальцевой реабсорбции (табл. 2.13).

### **Определение функции проксимального канальца**

Из-за сложной методики у детей крайне редко используется исследование величины максимальной реабсорбции глюкозы и максимальной секреции ПАГ и диодраста как показателей функций проксимальных канальцев. На нарушение функций проксимального отдела канальцев указывает наличие у больного ренальной глюкозурии, аминоацидурии и фосфатурии. Определение неорганических фосфатов в крови и моче проводится по методу Doose. Определение глюкозы в моче проводится различными количественными методами или с помощью скрининг-тестов.

**Определение аминокислот в крови и моче.** Более 95% всех аминокислот, профильтровавшихся через клубочки, в норме реабсорбируются в канальцах. Гипераминоацидурия с повышенным количеством аминокислот в крови свойственна преренальным тубулопатиям. Повышенная экскреция аминокислот (табл. 2.14) с мочой при нормальном их уровне в крови свидетельствует о повреждении транспортных систем проксимального канальца.

Таблица 2.13

### **Почечная фильтрация, экскреция и реабсорбция различных веществ (P.Grossman, 1970 с сокращениями)**

<b>Вещество или ион</b>	<b>Содержание в плазме крови мг/100 мл</b>	<b>Количество фильтруемого вещества г/24 ч</b>	<b>Экскреция с мочой г/24 ч</b>	<b>% реаб- сорбции</b>
Глюкоза	70	126	0,015	99,98
Белок	7000	36	0,04	98,9
Аминоазот	5	9	0,14	98,4
Мочевина	20	36	12,6	65
Мочевая кислота	4	7,2	0,630	91,3
Натрий	327	588,6	4,035	99,1
Калий	17	28,5	3,255	88,5
Кальций	10	10,8	0,28	97,4
Магний	2,5	2	0,15	95,8
Хлор	368	662,4	4,59	99,3
Гидрокарбонат	160	288	0,29	99,9
Фосфат	3	5,4	1,085	79,9
Сульфат	2	3,6	2,205	38,7

*Таблица 2.14*  
**Экскреция аминокислот  
с мочой, мг/кг/24ч**

<i>Возраст</i>	<i>Значение</i>
2–12 лет	1,5–4,0
взрослые	1,4–4,3
предельные значения для всех возрастов	6,0–7,0

Содержание азота аминокислот в крови у новорожденных и детей первых месяцев жизни равно 7,5–9,5 мг%, у детей более старшего возраста – 4,5–7,5 мг% (табл. 2.14).

Приведенные предельные значения мочевой экскреции аминокислот необходимы для выявления общей гипераминиоацидурии почечного и непочечного генеза.

При селективной гипераминиоацидурии почечная экскреция общего аминокислот азота может быть в пределах нормальных значений. Селективная гипераминиоацидурия обнаруживается методом хроматографии или высоковольтного электрофореза.

Содержание азота аминокислот в крови возрастает при болезнях почек, печени, при тяжелых формах дистрофии, лейкозах, при наследственных нарушениях обмена аминокислот и других заболеваниях, которые сопровождаются длительной интоксикацией или лихорадкой. При ряде наследственных заболеваний отмечается нарушение отдельных ферментных транспортных систем аминокислот, выражающихся избирательной гипераминиоацидурией (такие как – цистинурия, болезнь Хартнапа, иминоглицинурия). Наиболее выраженная гипераминиоацидурия наблюдается при синдроме де Тони-Дебре-Фонкони.

**Проба с фенолрот.** Наибольшее распространение получил полуколичественный метод оценки секреторной функции проксимального отдела нефрона с помощью краски фенолрот. Проба проста и практически не дает побочных реакций. Пациент натощак выпивает 300–400 мл воды и через 20 мин опорожняет мочевой пузырь. Затем внутримышечно вводят 1 мл стерильного раствора, содержащего 6 мг фенолрота. Мочу собирают через 1 и 2 часа после введения краски. У здоровых людей за первый час выделяется 40–60% введенного фенолрота, за второй час 20–25%. Всего за 2 часа в норме должно быть выделено 60–85% от введенного фенолрота.

Секреторная функция проксимального канальца понижается при пиелонефрите, а также у больных хроническим гломерулонефритом.

Наиболее точные представления о степени нарушения функции проксимального отдела нефрона дает исследование экскреции с мочой микроальбумина (табл. 2.15) и  $\beta$ 2-микроглобулина.

**$\beta$ 2-микроглобулин** – представляет собой небольшой белок, присутствующий в сыворотке, моче, спинномозговой жидкости, слюне, молозиве и амниотической жидкости. Сывороточный  $\beta$ 2-микроглобулин используют в качестве маркера состояния функций почек, поскольку его экскреция с мочой значительно увеличивается при нарушении функций канальцев почек на фоне нормальной СКФ, в частности, при почечном канальцевом ацидозе, синдроме Фанкони и анальгетической не-

фропатии. Концентрация  $\beta 2$ -микроглобулина в сыворотке здоровых людей составляет 0,8–2,4 мг/мл.

Очень высокая концентрация  $\beta 2$ -микроглобулина (50 мг/мл) в моче определяется у больных с канальцевой протеинурией. Наличие в моче  $\beta 2$ -микроглобулина служит также маркером нефротоксичности, поэтому его измерение проводят при клинических испытаниях лекарственных средств.

Концентрацию  $\beta 2$ -микроглобулина в моче определяют радиоиммунным методом. У здоровых людей она обычно меньше 0,1 мг/мл, максимальной границей нормы считают концентрацию 0,4 мг/мл.

### Определение функций дистального канальца

Способность к концентрированию и закислению мочи позволяет сделать заключение о состоянии дистального сегмента нефрона.

**Проба Зимницкого** основана на исследовании относительной плотности в отдельных порциях мочи, выделяемых при произвольном мочеиспускании в течение суток в определенном ритме (каждые 3 часа). Исследование проводят при обычном пищевом режиме без ограничения жидкости. У детей удобно проводить пробу в модификации С.Д. Рейзельмана: моча собирается не через 3 часа, а при естественном диурезе.

Проба позволяет оценить концентрационную и общевыделительную функцию почек. У здорового человека при суточном диурезе около 1 литра максимальный удельный вес мочи в норме должен быть не менее 1020, у детей старшего возраста 1018, у детей младшего возраста 1015, у новорожденных – 1010.

В норме дневной диурез составляет 2/3 от суточного, а общий объем мочи – около 80% от количества принятой жидкости. При начальной степени почечной недостаточности разница между дневным и ночным диурезом стирается, а при более значительном нарушении функции почек ночной диурез начинает превалировать над дневным, то есть наблюдается нарушение суточного ритма мочеобразования (никтурия).

Параллельно часто наблюдается снижение концентрационной способности почек с выделением мочи с низкой относительной плотностью (гипостенурия), а при более значительных нарушениях концентрационной функции почек уменьшается разница между минимальной и максимальной относительной плотностью мочи и если этот размах равен или менее 7 единиц (например, 1005–1011), говорят о гипоизостенурии.

**Проба с сухоедением (проба на концентрирование).** Исследуемый должен находиться в режиме водной депривации в течение 36 часов, что для детей

Таблица 2.15

### Определение уровня микроальбуминурии

Уровень микроальбуминурии	Значение
Норма	до 30 мг/24 ч
Микроальбуминурия	до 300 мг/24 ч
Протеинурия	свыше 300 мг/24 ч

неприемлемо. В детской практике время сухоедения ограничивается 18–24 часами, так как более длительное лишение жидкости ребенок плохо переносит из-за мучительной жажды и часто возникающих осложнений, таких как лихорадка, головная боль, тошноты и судорог. Поэтому в детском возрасте имеются **противопоказания** для проведения этой пробы: ранний возраст, заболевания ЦНС, острый период интеркуррентных заболеваний, обострение пиелонефрита, интерстициального нефрита, наличие нефротического синдрома, использование диуретиков, наличие острой и хронической почечной недостаточности, при ряде тубулопатий (особенно протекающих с синдромом полиурии).

При появлении осложнений или плохой переносимости пробы, она прекращается. При сохранении концентрационной функции каждая последующая порция мочи уменьшается в количестве и имеет большую относительную плотность. В норме при проведении этой пробы относительная плотность у детей 1–1,5 лет – 1018–1023, старше 1,5 лет – 1026, старше 12 лет – 1030 и выше.

**Определение осмотической концентрации мочи.** Осморегулирующая функция почек обеспечивает постоянство водно-электролитного гомеостаза (табл. 2.16).

Таблица 2.16

**Нормальные значения осмотической концентрации мочи**

<i><b>Возраст</b></i>	<i><b>Осмотическая концентрация мочи ммоль/л</b></i>
Новорожденные	450–600
1 нед. – 1 год	800–1000
1 год – 14 лет	1000–1300
Взрослые	400–1400

Осмотическая концентрация мочи снижена при хронических нефритах с явлениями почечной недостаточности (задержка солей в организме), при несахарном диабете. Несахарный диабет характеризуется низким осмотическим давлением мочи, что является следствием большого разведения плотного остатка в большом объеме выводимой мочи.

**Ацидогенетическая функция почек.** Определяется с помощью исследования реакции на нагрузку хлористым аммонием, уровня стандартных бикарбонатов, pH мочи, определения аммиака и титруемых кислот в моче.

Выведение избытка водородных ионов, накапливающихся в крови, осуществляется путем значительного повышения концентрации ионов водорода в моче по сравнению с кровью. Моча может содержать водородных ионов на 1000 экв больше, чем плазма, при этом pH мочи понижается до 4,5.

Титруемая кислотность мочи (табл. 2.17), которая определяется титрованием мочи до pH нормальной плазмы (7,4), измеряет сумму свободных ионов водорода и ионов водорода, связанных с буферным анионом.

Для выявления нарушения суточного ритма выведения  $H^+$ -ионов, следует проводить исследование pH мочи, титруемой кислотности и экскреции аммиака в каждой из 3-х часовых порций мочи, собранных в течение суток. В норме



Таблица 2.17

**Титруемая кислотность и экскреция аммиака  
(в физиологических условиях)**

<b>Возраст</b>	<b>Титруемая кислотность, ммоль/кг/24 ч</b>	<b>Экскреция аммиака, мэкв/кг/24 ч</b>
Недоношенные	0,36 (0,10–0,75)	0,50
Дети 1–12 мес.	0,85 (0,25–2,25)	1,11 (0–5,0)
Дети 1–5 лет	0,59 (0,25–1,25)	0,15 (0–1,5)

ночью (24 ч–3 ч) моча имеет наиболее кислую реакцию (4,9–5,2) и содержит наибольшее количество  $H^+$ -ионов и аммиака.

Определение титруемой кислотности дает более точное представление о выделении водородных ионов почками, чем pH мочи. В комплексе с другими показателями (pH мочи, количество аммиака в моче, pH крови, щелочной резерв крови) определение титруемой кислотности имеет большое значение для оценки равновесия кислот и оснований в организме.

Показатели титруемой кислотности понижаются при нефрозах, при почечном тубулярном ацидозе и гипокалиемическом ацидозе. Высокие показатели титруемой кислотности отмечаются при метаболическом и респираторном ацидозе.

**pH мочи.** Белковая пища способствует выведению более кислой мочи, тогда как овощная диета и щелочное питье повышают pH мочи. Истинная реакция мочи может колебаться от pH 4,5 до pH 8,4. При нормальных условиях жизни и смешанной пище реакция мочи у взрослого человека и ребенка старшего возраста кислая или нейтральная (pH 5–7, в среднем 6). У новорожденных реакция мочи более кислая (pH 5,4–5,9). На 2–4 день после рождения величина pH быстро возрастает и при грудном вскармливании держится в пределах 6,9–7,8, а при искусственном вскармливании – на 5,4–6,9.

**Кетонурия** у детей встречается чаще, чем у взрослых, что объясняется лабильностью обмена углеводов и выраженной склонностью к кетозу. Кетонурия является специфическим диагностическим признаком при ацетонемической рвоте у детей. Погрешности в диете, голодание, истощение, лихорадочные состояния, токсикоз, диабет, тиреотоксикоз, печеночная форма гликогеновой болезни и другие состояния, протекающие с нарушением углеводного обмена, сопровождаются кетонурией. В норме в моче содержится минимальное количество кетоновых тел, которое не обнаруживается обычными качественными пробами.

**Нагрузка с хлоридом аммония** помогает изучить способность почек подкислять мочу, экскретировать ионы водорода и синтезировать аммоний в условиях искусственно вызванного метаболического ацидоза. Ускоренная нагрузка хлористым аммонием (тест Ронга и Дейвиса) проводится при подозре-

нии на канальцевый ацидоз. Пациенту дают желатиновые капсулы с хлоридом аммония из расчета 0,1 г/кг, без ограничения диеты и физических нагрузок. Моча собирается с 8 до 18 часов каждый час, pH мочи снижается до 5,3 и ниже, экскреция титруемых кислот – 33–111 мкмоль/мин, аммиака – 42–100 ммоль/мин.

Отсутствие понижения pH мочи в ответ на кислую нагрузку, является патогномоничным признаком дистального ренального тубулярного ацидоза.

Побочным действием хлорида аммония может быть тошнота, редко рвота и несильные боли в животе. Тест бесполезен при выявлении у обследуемого микроорганизмов расщепляющих мочевины, что делает мочу щелочной. Недостаточность калия или гиперкальциурия также препятствует снижению pH мочи.

Противопоказанием для проведения нагрузки с хлоридом аммония являются заболевания желудочно-кишечного тракта и печени, а также наличие спонтанного ацидоза.

**Проба с вазопрессином (или десмопрессином).** Нефрогенный несахарный диабет дифференцируют с центральным на основании результатов пробы с экзогенным вазопрессином. В отличие от почечной формы при центральном несахарном диабете введение вазопрессина сопровождается повышением относительного плотности мочи и временным уменьшением диуреза.

До проведения пробы собирают мочу, определяют её объем и относительную плотность. Затем ребенку дают 20 мл/кг воды и вводят внутримышечно 0,1–0,2 ЕД/кг вазопрессина. Повторно моча собирается через 4 часа. В норме объем мочи должен снизиться на 25%, а плотность мочи возрастает до 1020.

Десмоприссин вводится интраназально в дозе 10–20 мкг или подкожно в дозе 4–10 мкг. Максимальное концентрирование мочи выявляется через 3–5 часов и сохраняется в течение суток. Осмоляльность достигает 1000–1200 мосмоль/кг, относительная плотность мочи – 1028–1032.

В раннем детском возрасте, при обильных экстраренальных потерях жидкости, эпилепсии, пиелонефрите, мочекаменной болезни, при почечной недостаточности пробы с вазопрессином и его аналогами противопоказаны.

### **Энзимодиагностика**

Проблема ранней диагностики хронических воспалительных процессов в почках, которые обычно протекают исподволь, приводя к серьезным осложнениям, остается актуальной. Особое место отводится исследованию маркеров клеточного повреждения почек: продуктам перекисного окисления липидов, токсическим среднемолекулярным полипептидам и ферментам почечной ткани, экскретируемых с мочой.

Определение концентрации этих соединений и активности ферментов в моче является доступным и неинвазивным методом исследования. Полученная ди-

агностическая информация может использоваться для раннего выявления повреждения органов и тканей мочевой системы, повышения качества дифференциальной диагностики и выбора тактики ведения этих больных.

Энзимурия наблюдается при самых разнообразных поражениях почек (например, инфекция, ишемия, применение нефротоксических средств).

**Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)** – является ферментом окислительно-восстановительного ряда, осуществляя реакцию дегидрогенизации. Изоферменты ЛДГ неравномерно распределяются в различных частях почечной ткани. В эпителии канальцев ЛДГ локализуется внутриклеточно. Повышение общей активности ЛДГ не имеет абсолютного диагностического значения, так как указывает лишь на поражение мочевых путей. Поэтому в клинике наибольшее распространение получило определение изоферментов ЛДГ. Увеличение экскреции ЛДГ с мочой свидетельствует, в первую очередь, о повреждении клеточной мембраны.

**Малатдегидрогеназа (МДГ)** – окислительно-восстановительный фермент, катализирует последний этап цикла Кребса. МДГ в наибольшем количестве содержится в скелетной мускулатуре, сердечной мышце, печени и почках. Имеет две клеточные формы – митохондриальную и цитоплазматическую, различающиеся по аминокислотному составу.

Распределение МДГ в почках неравномерное: преобладает МДГ в мозговых лучах, меньше в проксимальных и дистальных канальцах. Митохондриальная фракция фермента появляется в моче при значительном повреждении эпителиальных клеток и отражает степень необратимого повреждения нефротелия. У всех больных гломерулонефритом отмечается преобладание активности митохондриальной фракции над цитоплазматической.

**Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ)** – стабильный фермент, содержится в большом количестве в почках, меньше – в поджелудочной железе и печени. Распределение ГГТ в почечной ткани неравномерное, фермент преимущественно локализуется в щеточной каемке эпителия извитых канальцев I порядка, причем, располагается, в основном, на поверхности микроворсин; меньше содержится в петле Генле и мозговых лучах. Таким образом, повышение активности ГГТ в моче указывает, в первую очередь, на повреждение щеточной каемки проксимального канальца.

**Щелочная фосфатаза (ЩФ)** – относительно неспецифический фермент, являющийся гидролазой, отщепляющий от субстратов фосфат. Выделяют 5 изоэнзимов ЩФ: печеночный изофермент ЩФ-1, обуславливающий до 60% общей активности в сыворотке крови; ЩФ-2 – из остеобластов костной ткани – до 30–40% общей активности в сыворотке крови; ЩФ-3 локализуется в слизистой тонкого кишечника; ЩФ-4 синтезируется в плаценте; ЩФ-5 – синтезируется эпителием почечных канальцев. В почках ЩФ находится преимущественно в извитых проксимальных канальцах, то есть в местах с интенсивной реабсорбцией фосфатов и значительно меньше в дистальных канальцах. В норме в моче следовая актив-

ность ЩФ. Таким образом, повышение активности ЩФ в моче указывает, в первую очередь, на повреждение тубулярного эпителия проксимальных канальцев.

**Аланинаминополипептидаза (ААПП)** – гидролизует пептидные связи N – концевой части аланина. Содержится ААПП, в основном, в почках, поджелудочной железе, печени и толстом кишечнике. Различают 2 изофермента ААПП, один из которых локализуется в тубулярном эпителии почек, а второй находится в сыворотке крови и подобен изоэнзиму печени. При повреждении почечных канальцев в моче увеличивается почечный изоэнзим, а при гломерулярной патологии нарастает количество в моче сывороточного изоэнзима ААПП. Локализуется ААПП на поверхности микроворсин цитоплазматической мембраны тубулярного эпителия. В норме активность ААПП в моче низкая и значительно возрастает при почечной патологии. Повышение активности ААПП в моче указывает на повреждение нефротелия проксимальных канальцев. Однако, в ряде случаев, например, при остром некрозе канальцев, повышение её активности в моче является признаком начавшейся регенерации канальцевого эпителия. При атрофии и дегенерации канальцевого эпителия активность ААПП снижается и в ряде случаев не определяются.

**N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза (НАГ)** – принимает активное участие в метаболизме гликозаминогликана. НАГ является лизосомальным ферментом и наибольшая активность в почечной ткани определяется в эпителии проксимальных канальцев. В норме выявляется низкая активность фермента в моче, которая значительно возрастает при тяжелых почечных заболеваниях.

При заболеваниях почек НАГ является наиболее специфичным маркером поражения почечной ткани, однако малочувствительным. Значительное повышение активности в моче свидетельствует о глубоком и обширном повреждении тубулярного эпителия.

**β-галактозидаза (ГАЛ)** – фермент, участвующий в гидролизе галактозидов, содержится, преимущественно, в эпителии проксимальных канальцев. Появляется в моче при тяжелых повреждениях почечной ткани.

**Холинэстераза (ХЭ)** синтезируется в печени и определяется её высокая активность в сыворотке крови, которая колеблется в относительно широких пределах. Однако, у одного и того же человека активность ХЭ довольно постоянна; кроме того её активность не зависит от возраста, пола, диеты, веса тела. В почечной ткани человека ХЭ не определяется. Характерной особенностью хронического воспаления почечной паренхимы является повышение в моче больных активности ХЭ – фермента, отражающего состояние проницаемости почечных клубочков.

### **Определение антикристаллообразующей способности мочи**

Для диагностики обменных нефропатий используется анализ на антикристаллообразующую способность мочи (АКОСМ). Этот анализ состоит из несколь-

ких разных методов: способность мочи ингибировать кристаллизацию трипельфосфатов, оксалатов и фосфатов (табл. 2.18).

Тест используется для выявления дизметаболической нефропатии у детей. Антикристаллообразования мочи к оксалатам и фосфатам кальция выявляется при интерстициальном нефрите, мочекаменной болез-

ни, при различных аномалиях развития мочевой системы, при первичной гипероксалурии. Снижение антикристаллообразования мочи к трипельфосфатам отмечается при пиелонефрите, выраженной бактериурии, а также при интерстициальном нефрите с преимущественным поражением нижних мочевых путей.

Выявление той или иной кристаллурии может говорить о снижении наработки АТФ в клетках почечного эпителия.

### **Иммунологические методы**

**Комплемент.** Состояние системы комплемента можно оценить путем определения его общей гемолитической активности (CH50) и концентрации C3 и C4 в сыворотке. Определение других компонентов комплемента показано только при низких значениях CH50 на фоне нормальной концентрации C3 и C4. Низкая концентрация C4 в сыворотке свидетельствует о развитии классического пути активации комплемента, тогда как снижение концентрации C3 при сохранении нормальной концентрации C4 указывает на альтернативный механизм активации системы комплемента.

При остром постинфекционном гломерулонефрите возможна активация обоих механизмов – и классического и альтернативного, что приводит к уменьшению концентрации C3 и C4. Эти изменения носят преходящий характер, и через 4–6 недель все указанные показатели нормализуются.

При мезангиокапиллярном гломерулонефрите или гломерулонефрите с “плотными отложениями” возможна активация альтернативного пути при сохранении нормальной концентрации C4 и очень низкой концентрации C3. Снижение концентрации C3 является следствием активации альтернативного механизма C3 – нефритическим фактором (C3 NeF). Последний присутствует в сыворотке, которая может содержать также свободный C3d – продукт расщепления C3.

Для оценки тяжести или прогноза острого постинфекционного мезангиокапиллярного гломерулонефрита определение концентрации комплемента нецелесообразно, однако, оно может быть полезно при системной красной волчанке и нефрите на фоне подострого бактериального эндокардита.

*Таблица 2.18*

**Показатели  
антикристаллообразующей  
способности мочи (АКОСМ) в норме**

<b>Антикристаллообразующая способность</b>	<b>Норма</b>
к оксалатам	сохранена
к фосфатам	сохранена
к трипельфосфатам	сохранена

**Иммуноглобулины.** У 30–50% больных с IgA – нефропатией и болезнью Шенлейна–Геноха повышена концентрация IgA в сыворотке. У некоторых больных при нефротическом синдроме с минимальными изменениями повышена концентрация общих IgE, что может указывать на аллергическую природу этого заболевания.

К числу заболеваний, которым чаще всего сопутствует парапротеинемия и поражение почек, относится множественная миелома, амилоидоз и смешанная криоглобулинемия. Парапротеины определяют с помощью иммуноэлектрофореза. Появлению парапротеинов в плазме обычно сопутствует уменьшению содержания не относящихся к парапротеинам иммуноглобулинов, особенно при множественной миеломе. Белок Бенс-Джонса (легкие цепи иммуноглобулина) присутствует в моче 70–80% больных с множественной миеломой и значительно реже у больных амилоидозом. Белок Бенс-Джонса осаждают нагреванием мочи, либо определяют с помощью иммуноэлектрофореза концентрированной мочи.

**Иммунные комплексы.** Количественное определение иммунных комплексов не имеет большого значения для диагностики и лечения заболеваний почек.

**Криоглобулины** – это иммунные комплексы, выпадающие в осадок при низкой температуре. Смешанная криоглобулинемия, нередко развивающаяся вторично при системных болезнях, также наблюдается при тяжелом гломеруло-нефрите.

## Глава 3.

### Визуализирующие методы исследования почек

#### **Ультразвуковые методы исследования**

Ультразвуковая диагностика сегодня является одним из ведущих методов анализа патологических процессов, связанных с функциональными и структурными изменениями в организме человека. Она широко внедряется в практическую медицину и применяется в различных ее областях.

Применение ультразвука в медицинской диагностике связано с возможностью получения изображения внутренних органов и структур. Отличительной особенностью метода является его относительная безвредность для пациента, что делает возможным многократное его использование. Абсолютно безвредным ультразвук считать нельзя, т.к. при прохождении в среде он вызывает атомарные и молекулярные колебания на уровне ультраструктур клетки. Именно с этим связаны ограничения в применении ультразвукового исследования у беременных, особенно на ранних сроках гестации, т.к. изменения даже на уровне ультраструктур могут привести в дальнейшем к нарушениям в формировании органов и тканей плода. Однако для организма ребенка и взрослого отрицательные последствия ультразвука минимальны.

Ультразвуковые методы позволяют проводить как первичное обследование (скрининг), так и тонкие диагностические мероприятия. Работу различных лечебно-профилактических учреждений невозможно представить без ультразвуковых исследований, решающих ряд важных вопросов: постановку диагноза, уточнение объема операций и контроль за их проведением, взятие биопсии, оценку состояния больного и эффективности лечения.

Для лучшего понимания процесса получения ультразвукового изображения необходимо иметь представление о физических особенностях ультразвука.

#### **Физические основы ультразвукового исследования**

Основой метода ультразвукового исследования является взаимодействие ультразвука с тканями тела человека.

**Ультразвук** представляет собой механические волны, частоты которых лежат в интервале от  $2 \cdot 10^4$  до  $10^{9-10}$  Гц. Ультразвуковые волны, используемые в медицине для диагностики, имеют частоту от  $2 \cdot 10^6$  до  $10 \cdot 10^6$  Гц или 2–10 МГц.

Скорость, с которой ультразвук распространяется в среде, зависит от свойств этой среды (однородность, плотность и т.д.) Эти свойства и служат основой диагностики при помощи ультразвука. При этом необходимо учитывать, что физические свойства среды могут изменяться в зависимости от ее температуры. Средняя скорость распространения ультразвука в мягких тканях человека при температуре  $37^\circ\text{C}$  равна 1540 м/с. На эту скорость запрограммировано большинство ультразвуковых диагностических устройств.

Ультразвук имеет малую длину волны (в мягких тканях 0,5–1,5 мм). Это позволяет создавать узкий пучок из-за отсутствия дифракции ультразвука на биологических объектах (дифракция – огибание волнами препятствий). Поэтому распространение ультразвука подчиняется тем же законам, что и процесс распространения света.

Ультразвуковые волны распространяются прямолинейно в однородных (гомогенных) средах. Среда является гомогенной, если структура, плотность и температура одинаковы во всей среде.

Одной из важных характеристик среды является ее волновое сопротивление (акустический импеданс) – величина, равная произведению плотности среды и скорости распространения звука в ней. Так как скорость волны в тканях практически постоянна, то в эхографии волновое сопротивление зависит только от плотности ткани. Даже при малом различии плотностей между средами возникает раздел сред.

В процессе прохождения через различные среды ультразвуковая волна отражается и преломляется на границах раздела сред с различной акустической плотностью, рассеивается и поглощается.

Интенсивность отраженного и, соответственно, преломленного (прошедшего во вторую среду) ультразвука зависит от: 1) исходной интенсивности; 2) разности волновых сопротивлений сред – чем больше различия, тем больше интенсивность; 3) угла падения – чем меньше угол падения, тем больше отражение; 4) соотношения размеров объекта и длины волны – длина волны не должна превышать размеры объекта более чем в 4 раза.

Ультразвуковая волна изменяет плотность среды, при этом образуются участки сжатия и разрежения, что приводит к колебанию частиц среды и распространению колебательного движения. Качество изображения органов тела человека зависит от таких характеристик ультразвуковой волны, как частота колебаний, скорость распространения, длина волны, а также от мощности излучения.

Ультразвук хорошо отражается на границе раздела тканей, плотности которых существенно различаются. Поэтому можно определить расположение и размеры неоднородных включений, полостей, внутренних органов и т.д.

При прохождении волны через ткани происходит уменьшение интенсивности волны, т.е. поглощение (затухание). Поглощение зависит как от свойств тканей (плотность, вязкость), так и от свойств волны (частота, интенсивность). При этом чем выше частота, тем быстрее происходит поглощение ультразвука. Одной из характеристик поглощения является глубина полупоглощения (половинное затухание) – расстояние, на котором интенсивность ультразвуковой волны уменьшается в два раза. Структуры, в которых происходит полное поглощение ультразвуковых волн, дают позади себя акустическую тень.

Пространственная разрешающая способность метода ультразвукового исследования определяется расстоянием между двумя объектами, при котором их еще



можно различить. Например, при частоте 2 МГц это расстояние равно 1 мм. Однако, чем больше частота ультразвуковой волны, тем меньше ее проникающая способность. Важно найти оптимальную частоту для исследования тканей, которая дает наибольшее разрешение при достаточной проникающей способности.

Характеристики ультразвуковой волны зависят от конструктивных особенностей и типа **излучателя**, называемого также преобразователем или датчиком, в котором электрические сигналы преобразовываются в ультразвуковые и направляются в биологические ткани.

Принцип действия таких электромеханических излучателей основан на обратном пьезоэлектрическом эффекте. Это явление заключается в механической деформации тел под действием электрического поля. Основная часть излучателя – пластина или стержень из веществ, обладающих пьезоэлектрическими свойствами (кварц, сегнетова соль, титанат бария, титанат и цирконат свинца и др.). На поверхность пластины нанесены электроды. Если к электродам приложить переменное электрическое напряжение, то пластина будет вибрировать, излучая механические волны.

Отраженные от биологических тканей колебания принимаются датчиком-**приемником**, размещенным в одном корпусе с излучателем, снова преобразовываются в электрические, расшифровываются и представляются на экране монитора в виде понятного специалисту изображения.

Действие приемника ультразвука основано на прямом пьезоэлектрическом эффекте. В этом случае под действием механической волны пьезоэлектрическая пластина деформируется, что приводит к генерации переменного электрического напряжения, сигналы которого и регистрируются на экране монитора. Обычно в ультразвуковой аппаратуре для излучения и приема используются одни и те же элементы.

Учитывая физические особенности ультразвуковой волны (то, что высокая частота ультразвука дает большую разрешающую способность, но вместе с тем усиливается поглощение ультразвука тканями, и, соответственно, падает проникающая способность, в то время как с уменьшением частоты ультразвука наблюдается обратная закономерность), для исследования близко расположенных объектов применяются более высокочастотные датчики (5–10 МГц), а при исследовании *глубоко расположенных и больших по размеру органов* приходится использовать низкочастотные датчики (2,5–3,5 МГц).

С помощью ультразвуковых волн можно получать не только информацию о структуре органов и тканей, но и исследовать потоки в сосудах – **доплерография**. В основе этих исследований лежит эффект Допплера – изменение частоты принимаемой волны вследствие относительного движения источника волн и приемника или объекта, отражающего волну. Сравнивая частоты излучаемой и принимаемой волн, определяют доплеровский сдвиг частоты и рассчитывают скорость движущегося объекта.

Для получения ультразвуковой информации в современных ультразвуковых аппаратах используются различные **режимы работы**.

**В-режим** – это основной режим, который формирует двухмерное изображение внутренних органов в реальном времени.

**М-режим** используется в кардиологии и представляет собой диаграммную развертку внутрисердечных динамических структур по оси времени.

**D-режим** применяется для определения гемодинамических параметров путем доплер-эффекта. Этот режим подразделяется на PW-режим (импульсный доплер), предназначенный для определения скорости кровотока в конкретном месте, и CW-режим (постоянный доплер), используемый для анализа потоков высоких скоростей вдоль всего ультразвукового луча, при этом невозможна точная локализация исследуемого кровотока.

**2D-режим** – цветное доплеровское картирование потока крови в реальном времени.

**CPA-режим** – энергетический доплер. Это высокочувствительный режим для визуализации мелких сосудов.

**TDI-режим** – тканевой доплер, который используется для анализа динамики сердечной мышцы.

**TNI-режим** используется для обработки второй гармонической частоты эхосигналов, отраженных от исследуемых тканей.

**3D-режим** – режим трехмерного изображения.

### **Клинико-диагностическое применение ультразвука**

**Терминология.** При оценке эхогенности биологической ткани используются следующие термины: гиперэхогенная, изоэхогенная, гипозэхогенная, анэхогенная. **Гиперэхогенная** ткань отображается на мониторе как более светлая (белая). При этом ультразвуковая волна в значительной степени отражается от исследуемого объекта высокой плотности (например, от камня). **Изоэхогенные** структуры со средней степенью отражения ультразвуковых волн отображаются оттенками серого. Так, очаговое образование, не отличающееся от окружающих тканей, называется изоэхогенным. Дифференцировать его можно при наличии анэхогенного ободка. **Анэхогенная** ткань определяется как “черная”. Анэхогенным видятся жидкостные структуры. В этом случае ультразвуковые волны проходят через исследуемый объект беспрепятственно. **Гипозэхогенными** являются ткани со сниженной эхогенностью, ультразвуковые лучи при этом неполностью отражаются от исследуемых структур.

При описании различных органов важна оценка их структуры, количество и размеры участков различной эхоплотности. При этом используются такие определения, как **однородный** или **неоднородный**, **диффузный** или **очаговый**.

Перечисленный набор характеристик отражает сложность ультразвукового исследования и большую степень субъективизма оценок изображений. От врача ультразвуковой диагностики требуется особая внимательность при оценке

увиденного, для чего необходимы не только ультразвуковая квалификация, но и глубокие клинические знания.

**Методика ультразвукового исследования почек.** Ультразвуковое исследование почек может быть проведено у детей любого возраста. Особенной подготовки для исследования не требуется. Если перед врачом ставится конкретная задача выявления патологии органов мочевого выделения, то сканирование необходимо проводить при наполненном мочевом пузыре. Причем это наполнение желательно проводить естественным путем до появления первого позыва к мочеиспусканию. После микции почки, мочеточники, мочевой пузырь должны быть осмотрены еще раз. Нежелательно сканирование при переполненном мочевом пузыре. Перерастяжение мочевого пузыря вызывает такие патологические симптомы, которые в физиологических условиях у здорового ребенка не встречаются. Прежде всего у всех пациентов будет определяться остаточная моча, а также часто может фиксироваться пиелозктазия. В таких случаях необходима повторная микция.

В зависимости от возраста и степени физического развития частота сканирования может изменяться от 3,5 до 7,5 МГц. У детей раннего возраста самым информативным является продольное сканирование со стороны спины. Из-за небольшой толщины мышц поясничной области и слабого развития подкожно-жирового слоя почки четко лоцируются в различных плоскостях. Доступ через переднюю брюшную стенку часто бывает затруднен. При повышенном газонаполнении толстой кишки возникают трудности визуализации нижнего полюса правой почки. У детей более старшего возраста, наоборот, доступ через переднюю брюшную стенку является более информативным. Иногда необходима укладка пациента на бок с заведенной за голову рукой. Но для большей информативности желательно пользоваться различными доступами. При исследовании необходимо установить максимальный длинник почки. При этом сканирующая плоскость идет вдоль продольной оси органа. По расположению датчика относительно позвоночника можно судить о нормальном расположении почки или ее ротации в двух плоскостях. В этом же положении осуществляется измерение почки – длины и толщины. Так же при продольном сканировании оцениваются контуры почки, состояние капсулы, дифференцировка паренхимы на корковый и мозговой слой, состояние срединного комплекса. В этом положении датчика лучше всего судить о сосудистом дереве почки. При поперечном сканировании определяется ширина почки на уровне ворот почки. Данный параметр не имеет жестких закономерностей. Связано это с тем, что почка в поперечном сечении представляет собой эллипс. Из-за разной степени ротации правой и левой почек, которую можно оценить по расположению ворот, расположение эллипса по отношению к сагитальной плоскости сканирования может быть различным.

Сами по себе линейные параметры имеют небольшое значение. Опираясь на них, трудно сделать заключение об изменении размеров почек, связанном с врожденной или приобретенной патологией (гипоплазия почек, вторичное смор-

щивание почек), особенно на начальных этапах развития болезни. В решении этой проблемы большое значение приобретает определение массы почки. Для этого необходимо высчитать объем каждой почки по формуле:

$V = 0,523abc$ , где  $a$  — длина почки,  $b$  — толщина,  $c$  — ширина (все размеры в см). Поскольку удельный вес почечной ткани приближается к единице, то полученное произведение по своему численному значению соответствует массе почки в граммах. Соотношение суммарной почечной массы и массы тела находится в довольно жестких рамках и составляет от 1:200 до 1:300. В процентном соотношении эти параметры должны колебаться от 0,4 до 0,6%, а у детей до 1 года — до 0,7%.

**Нормальная ультразвуковая картина почек.** Сразу после рождения ребенка отмечается четкая дифференциация почечной паренхимы на корковый и мозговой слои. В состав мозгового вещества входят не только пирамидки (канальцевый аппарат почек), но и часть коркового вещества, располагающегося между пирамидками и доходящего до срединного комплекса — колонки Бертини. Количество пирамидок в одной почке может колебаться от 8 до 16.

Улавливаемая глазом дифференцировка слоев паренхимы почек зависит от их различной акустической плотности. Пирамидки гипозоногенны вплоть до анэзоногенности. От жидкостных образований их отличает отсутствие дорсального усиления сигнала (усиление ультразвукового сигнала позади полостей, содержащих жидкость). Со временем эта разница исчезает, и у взрослых пациентов может быть вообще незаметна. Судить об исходной эхогенности коркового слоя можно только сравнивая его с эхогенностью других органов. Таким эталоном является эхогенность паренхимы печени. У новорожденных детей, а тем более у недоношенных, корковый слой почки более эхогенный по сравнению с печенью. В возрасте 3–6 мес. эхогенность этих двух объектов выравнивается. В 1–2 года почка у здорового ребенка выглядит более темной, хотя возможны варианты одинаковой эхогенности. Иногда у детей вокруг пирамидок определяется тонкий гиперэхогенный ободок, который обусловлен изображением междольковых и дуговых сосудов.

У новорожденных детей в первые сутки жизни иногда определяется физиологический симптом “белых пирамидок”. Эти изменения являются следствием моче-кислого инфаркта и преципитации некоторых белковых фракций на фоне ацидоза. После исчезновения ацидоза на фоне налаженного водного режима этот симптом уходит. Количество гиперэхогенных пирамидок колеблется от одной до всех.

Гиперэхогенный срединный комплекс почки состоит из большого числа сосудов, собирательной системы почки, жировой ткани и лимфатического аппарата. По своей толщине он занимает 30% от толщины всей почки. Часто на фоне срединного комплекса лоцируются мелкие гиперэхогенные включения, которые являются стенками сосудов, просвет которых достоверно не прослеживается из-за малого диаметра.

Толщина просвета лоханки колеблется в зависимости от возраста и расположения. В первые дни жизни просвет лоханки составляет от 0 до 10 мм, спустя 10–14 дней в норме достигает 2–3 мм. В возрасте 4–5 лет верхний предел доходит до 5 мм. У детей 13–15 лет просвет лоханки может достигать 6–7 мм. Для экстраренальных и смешанно расположенных лоханок верхний предел больше в два раза, и максимальная толщина просвета у старших детей может в норме доходить до 12 мм.

Во время осмотра возможна оценка дыхательной экскурсии почек. У новорожденных она минимальна, практически отсутствует. В возрасте 4–6 мес. экскурсия уже заметна. Ограничение дыхательной подвижности почек не имеет большого диагностического значения. В большей степени врача интересует оценка смещаемости почек при вертикальном положении больного. В какой-то мере этот параметр при ультразвуковой диагностике относителен, так как расположение почки характеризуется не по какому-либо анатомическому ориентиру (как при рентгенографии – по отношению к позвонкам), а по смещению датчика. В любом случае диагностики аномальной подвижности почек ребенку необходимо рекомендовать (при наличии соответствующих клинических показаний) проведение рентгеноурологического исследования как более точного для данной патологии. Чаще всего избыточная подвижность почек и нефроптоз определяются в возрасте 12–16 лет – в период полового созревания и интенсивного роста. У большинства таких детей почки фиксируются в возрасте 17–18 лет при окончании соматического роста и увеличения массы тела. В норме подвижность почек не превышает 1,8% от роста пациента. Повышение подвижности почек диагностируется при опущении почек от 1,8 до 3,0%, нефроптозом считается подвижность почек свыше 3,0%. Длительное сохранение избыточной подвижности или нефроптоза приводит к растяжению почечной артерии, ее сужению, к потере эластичных свойств стенки сосуда. Это неизбежно заканчивается стабильным повышением системного артериального давления.

### **Эхографические признаки при патологии органов мочевой системы**

**Пороки развития почек.** Пороки формирования органов мочевыделительной системы многообразны. Объясняется это ее сложным развитием. Пороки развития почек можно разделить на анатомические и гистологические аномалии. К группе анатомических относятся агенезия, аплазия почек, различные варианты удвоения, аномалии расположения и формы. Агенезия связана с отсутствием развития ростка мочеточника в одной или двух первичных почках. Аплазия обусловлена отсутствием метанефрогенной бластемы или ее неспособностью реагировать на стимуляцию со стороны зачатка мочеточника. В этом варианте почка будет отсутствовать при наличии мочеточника.

Удвоение почки связано с наличием более чем одного ростка мочеточника. Необычный рост зачатка мочеточника, а также необычное расположение blastемы обуславливают аномалии локализации – дистопии и различные варианты сращения почек или аномалии формы (подковообразная почка, L-, S-, I-образные, галетообразные почки).

Ультразвуковая диагностика при аномалии развития почек не всегда информативна. Симптом **“отсутствующей почки”** на типичном месте требует тщательного сканирования во всех отделах живота. Симптом может быть обусловлен агенезией, аплазией, дистопией. Дифференциальным критерием агенезии, аплазии с дистопией служит вакантное увеличение размеров типично расположенной почки. При дистопии такое увеличение наблюдается редко, так как аномально расположенная почка не теряет своих функциональных способностей. Достоверная диагностика агенезии и аплазии также представляет трудности, так как почка с потерей всякой дифференцировки паренхимы из-за своей плотной ткани может очень легко маскироваться в экзогенных тканях забрюшинного пространства.

Изменение расположения продольной оси почки должно настораживать в плане **аномалий сращения**. Наиболее часто встречается подковообразная почка. Поскольку в 95% случаев этой аномалии сращение происходит на уровне нижних полюсов, то продольная ось почек будет располагаться под углом к позвоночнику, и этот угол будет открыт кверху. Значительно реже при этой патологии почка может располагаться параллельно позвоночному столбу. При подозрении на подковообразную почку обязательно сканирование через переднюю брюшную стенку для фиксации места соединения почек, которое определяется перед позвоночником на уровне бифуркации аорты.

Различные типы **удвоения почки** – самая частая форма врожденной патологии. Далеко не всегда при ультразвуковом исследовании удается заметить два собирательных комплекса. Наиболее информативно сканирование через переднюю брюшную стенку. Первые сомнения должны возникать при различной длине почек. Отсутствие симметрии, разница по длине более чем на 5 мм чаще всего обусловлена удвоением большей почки. Асимметрия размеров также может быть обусловлена другой патологией – **гипоплазией**. При дифференцировке этих двух патологий часто возникают диагностические ошибки, особенно при обследовании детей раннего возраста. Иногда удвоение собирательной системы сопровождается ротацией почки. Говорить о полном удвоении или о расщеплении при ультразвуковом исследовании довольно сложно. Также сложно заметить двустороннее удвоение, когда почки по своим размерам симметричны, но больше нормы. Окончательный ответ устанавливается после экскреторной урографии, если для ее проведения имеются клинические показания. До этого целесообразно применять термин **дисэмбриогенез чашечно-лоханочной системы**.

К группе гистологических аномалий относится совокупность пороков развития почечной ткани – канальцев, почечных телец, сосудов. В ней разделяют:

**почечные кистозы** различного типа (поликистозы новорожденных и детей различного возраста, нефронофтиз Фанкони, губчатая почка, кистозы при наследственных синдромах); **почечную дисплазию**, под которой понимают нарушение нормального развития почечной ткани без уменьшения ее объема (мультикистоз, мультилокулярная киста и др.); **почечную гипоплазию**, когда порок развития почечной паренхимы сочетается с дефицитом ткани (гипоплазия простая, кортикальная, гипоплазия с дисплазией, фокальная и др.).

Из гистологических пороков развития наиболее известны различные варианты кистозов. **Одиночные кисты** почек в детском возрасте – довольно редкое состояние. Обычно они выглядят как гипозохогенное образование с однородным содержимым, тонкой капсулой. Располагаются они чаще всего в корковом веществе на границе с мозговым слоем. Иногда их путают с изображением пирамидок или растянутых чашечек. Лучше всего одиночные кисты визуализируются при сканировании через переднюю брюшную стенку живота. Минимальный размер видимых кист составляет около 3 мм. Очень важно наблюдение за этими кистами, поскольку они у детей быстро увеличиваются и разрушают ткань почки. **Мультилокулярная киста** – несколько кистозных образований под одной капсулой – встречается крайне редко.

**Поликистозы** почек у детей имеют несколько типов. Самая тяжелая форма, в значительной степени ограничивающая жизнь ребенка, – **поликистоз по инфантильному, или новорожденному, типу**. Сами кисты при этом не визуализируются. Почки увеличены в размерах, паренхима гиперзохогенна, гетерогенна. Отсутствуют два вида дифференцировки почечной ткани: нет различия между корковыми и мозговыми слоями паренхимы, а также нет дифференцировки между структурными элементами собирательного комплекса и паренхимой. Обусловлен подобный феномен наличием в ткани почки большого числа мелких кист, просвет которых не виден, но присутствует большой объем фиброзной ткани кистозных капсул, заполняющих всю паренхиму почек. Просвет собирательного комплекса может зиять. Тогда на фоне большой “белой” почки отмечаются гипозохогенные полосы различного лоханки, шеек чашечек и самих чашечек. При этой форме поликистоза отмечается такое же поражение печени в 100% случаев. Причем сами кисты не видны из-за своих крайне малых размеров, и определяются они только при гистологическом исследовании.

**Почечный поликистоз у детей более старшего возраста (ювенильный)** выглядит по-другому: почки также увеличены, отсутствует дифференцировка паренхимы, но она неоднородна в отличие от предыдущего типа болезни. В паренхиме определяется большое число мелких, 1–2 мм, гиперзохогенных включений, однородных, с достаточно четкими контурами. Эти включения – изображение мелких кист. Крайне редко могут визуализироваться истинные кистозные образования различных размеров и расположения.

При **поликистозе по взрослому типу** по всей паренхиме лоцируются множественные кисты различного диаметра с однородным гипозоженным содержимым, которые могут деформировать контур.

Поликистозная дисплазия почечной ткани встречается как один из симптомов при некоторых наследственных синдромах. К ним относятся синдромы Гиппель–Линдау, Беквита–Видемана, Laurence–Moon–Biedl, Ehlers–Danlos, Apert, Jeune, Zellweger, Goldston, Meckel–Gruber, Gorlin, Трисомия 13, Трисомия 18, частичная хромосомная (19) транслокация. Отличить поликистозное поражение почек при различных синдромах по внешним признакам практически невозможно, поскольку чаще всего в основе его лежат одинаковые гистологические нарушения. Диагноз устанавливается только в сочетании с оценкой анамнеза, клинических признаков и биопсийных данных.

Формально к кистозному поражению относится и **мультикистоз**. У детей это всегда одностороннее поражение. Почечной паренхимы при мультикистозе нет. На месте почки определяется конгломерат кист различных размеров.

**Гидронефроз. Мегауретер.** Резкое расширение всех отделов собирательного комплекса у ребенка может быть вызвано различными причинами. Это врожденная патология (врожденный стеноз, добавочный сосуд, эктопия мочеточника, ретрокавальный мочеточник, клапаны мочеточника), опухоли (опухоль Вильямса, нейробластома, лимфома, другие забрюшинные и тазовые опухоли), конкременты, воспалительные заболевания, травмы, постхирургические осложнения, пузырно-мочеточниковый рефлюкс. В любом случае происходит нарушение уродинамики с последующим расширением собирательной системы. Однако тяжесть патологического процесса связывается не с величиной лоханки, а с характеристикой паренхимы: изменением ее экзогенности, потерей дифференцировки, уменьшением ее толщины, значительным обеднением кровотока. Поэтому при эхографии в динамике необходимо следить за толщиной паренхимы. Ее уменьшение свидетельствует о прогрессировании процесса, неизменность – о стабилизации уродинамики. В ультразвуковой картине преобладает расширение собирательной системы различной степени в зависимости от степени и уровня поражения. Диагностической сложности данная патология не представляет. Как правило, лечение в этих случаях хирургическое и при ранней диагностике дает положительные результаты. Клинические проявления **гидронефроза** у детей раннего возраста крайне скудны, поэтому скрининг детей в период новорожденности играет большое значение.

Однако особую актуальность приобретают гидронефротические трансформации у детей, которые родились с неизмененными почками, но в результате функциональных изменений у них происходит расширение собирательного комплекса.

**Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР)** – основная причина подобной функциональной обструкции. Ультразвуковая диагностика ПМР возможна, когда моча забрасывается до лоханки (III–IV степень); если после микции увели-



ченная или нормальная лоханка стала больше, то диагностируется активный ПМР. Активные и пассивные забросы мочи в мочеточник, особенно в нижнюю и среднюю трети, увидеть практически невозможно. Иногда в таких случаях применяется газовая цистография. По катетеру в пустой мочевой пузырь вводят определенное по возрасту количество кислорода. При наличии рефлюкса определяется расширение лоханки, а в тяжелых случаях пузырьки кислорода локализуются в самой лоханке.

Наличие постоянного ПМР рано или поздно приводит к склерозированию почки, появлению ее гидронефротической трансформации. Этот процесс происходит в течение определенного времени, которое зависит от степени ПМР, исходного состояния паренхимы и собирательного комплекса почки, перенесенных воспалительных поражений. Трансформация здоровой почки в гидронефротическую может закончиться в несколько месяцев, а может протекать в течение нескольких лет. Важно вовремя уловить момент трансформации.

*Дизметаболические нефропатии.* Мочекаменная болезнь у детей встречается значительно реже, чем у взрослых пациентов. В ее возникновении играет роль определенная эндемичность, а также наследственный фактор. Минимальный размер конкрементов, которые возможно зафиксировать с помощью современных аппаратов, составляет 3–4 мм. Выявление более мелких конкрементов, а тем более песка и кристаллов, крайне сомнительно. Мелкие гиперэхогенные включения в срединном комплексе почки чаще всего объясняются поперечным сканированием мелких сосудистых ветвей, просвет которых не визуализируется. Не все истинные конкременты могут давать симптом “дорожки”, что связано с их размерами и химическим составом. Из других признаков, которые можно выявить при ультразвуковом исследовании, необходимо выделить симптом “белых пирамидок”, который может быть связан как с дизметаболической нефропатией, так и с некоторыми наследственными синдромами или приемом ряда лекарственных препаратов. В основе этого явления лежит выраженная деструкция щеточных каемок эпителиоцитов проксимальных и дистальных канальцев с отрывом части из них и заполнением просвета канальцев гомогенными ШИК-положительными массами. У детей этой группы отмечают выраженную лимфогистоцитарную инфильтрацию интерстициальной ткани. Степень повышения эхогенности пирамидок может быть различной – от выраженной, когда пирамидки выглядят как конкременты с феноменом “дорожки”, до слабой, едва заметной.

**Воспалительные поражения почек.** **Пиелонефриты** различной этиологии являются одной из самых частых причин обращения к врачу и последующего ультразвукового исследования. Считается, что это заболевание не имеет четкой, специфической эхографической картины. Независимо от тяжести пиелонефрита у ребенка можно встретить абсолютно неизмененную при эхографии почечную паренхиму и собирательный комплекс. С другой стороны, зияние просвета лоханки с утолщением и повышением эхогенности ее стенок, которые рассматривают-

сы иногда как признаки воспалительного поражения, может наблюдаться при других патологических состояниях и не иметь клинических проявлений.

В основе диагностики пиелонефрита у детей лежит сочетание ультразвуковых признаков с клиническими и лабораторными данными. Выявление функциональных нарушений и пороков развития почек, мочеточников, мочевого пузыря с высокой вероятностью указывают на возможность воспаления. Гиперэхогенность стенок собирательного комплекса, неравномерное их утолщение может быть признаком пиелонефрита, особенно у детей раннего возраста. Распространенность процесса может быть различной – от тотального до поражения небольшого участка. При этом просвет собирательного комплекса не превышает пределов нормы. Иногда просвет лоханки просматривается на всем протяжении, что крайне редко видно у здоровых детей при пустом мочевом пузыре. При достаточно длительном наблюдении просвет лоханки остается в этих случаях стабильным, не меняясь ни от водной нагрузки, ни от степени заполнения мочевого пузыря. Ригидность размеров лоханки может продолжаться достаточно долго, причем в любой момент этого срока у ребенка может повториться атака пиелонефрита.

Клиническая симптоматика пиелонефрита довольно часто сопровождает и такой анатомический феномен, как **симптом Фрейли** – аномальное расположение одной из ветвей почечной артерии, сдавливающей шейку верхней группы чашечек, что приводит к их локальному расширению и нарушению уродинамики. Нередко при этом отмечается повышение эхогенности стенок расширенного отдела собирательного комплекса, их утолщение, а в тяжелых состояниях – слоистость, признак отека. Иногда при симптоме Фрейли наблюдается атрофия паренхимы верхнего полюса почки, что может быть связано с длительно персистирующим очагом инфекции в этом отделе, а также повышением давления в этой группе чашечек с нарушением микроциркуляции в паренхиме.

Воспалительные изменения паренхимы почек также диагностируются с большим трудом. В большинстве случаев начинающееся воспаление купируется при проведении адекватной антибактериальной терапии, которая назначается по клиническим показаниям без предварительного ультразвукового исследования. Крайне редко встречаются участки повышенной эхогенности в почечной паренхиме, которые имеют нечеткие контуры. Можно предположить, что они вызваны очаговыми инфильтративными процессами с характерным скоплением сегментоядерных лейкоцитов, чаще расположенных перитубулярно, на фоне полнокровия и отека стромы.

Появление гипозоногенных участков с неровными, нечеткими контурами на фоне крайне тяжелого состояния больного ребенка свидетельствует о деструкции почечной ткани. При этом пораженная почка может быть больше возрастной нормы, повышается эхогенность коркового слоя паренхимы. Развитие **карбункула** происходит на фоне диффузной гнойной инфильтрации, формируются

микроабсцессы с участками гистолиза. Карбункул почки не имеет четких границ и капсулы, дифференцировка паренхимы в месте поражения нечеткая, контур почки может быть деформирован. Следующим этапом может быть формирование абсцесса почки. Ультразвуковая картина характерна для всех абсцессов. Гипоэхогенное образование с толстой капсулой, в просвете гетерогенное содержимое с гиперэхогенными участками, что объясняется акустической плотностью гноя. На более поздних этапах возможно увидеть четкое расслоение содержимого на гипо- и гиперэхогенные зоны, которые меняют свое расположение при перемене положения тела. В клиническом плане пиелонефрит очень часто симулирует развитие гнойного поражения аппендикса. Особенно сложна дифференциальная диагностика у детей раннего возраста. Быстрое развитие гнойного процесса вплоть до пионефроза, особенно на фоне аномалий развития почки, требует экстренной хирургической помощи.

**Гломерулонефрит.** Одной из самых сложных проблем ультразвуковой диагностики является обследование детей с различными формами гломерулонефрита. Неспецифичность внешних изменений почек у детей при этой патологии создает большие трудности в практической медицине. Одним из самых ярких проявлений **гломерулонефрита** считается симметричное увеличение размеров почек, повышение эхогенности коркового слоя, снижение дифференцировки паренхимы, незначительное зияние просвета собирательного комплекса с утолщением и повышением эхогенности его стенок, обеднение синуса. Однако точно такая же картина наблюдается и при других заболеваниях, когда тяжесть состояния ребенка обусловлена поражением других органов и систем. При выраженном токсикозе на фоне, например, пневмонии, кишечной инфекции, менингита и т.д. эхогенность паренхимы усилена, дифференцировка снижена – это так называемый симптом **“токсической почки”**. Такие же ультразвуковые изменения фиксируются при массивной инфузионной терапии белковыми препаратами, особенно у новорожденных и недоношенных детей. При приеме некоторых препаратов может наблюдаться ультразвуковая картина, схожая с таковой при гломерулонефрите. Например, при лечении онкологических заболеваний используются препараты, обладающие выраженным нефротоксическим действием. У детей при этом наблюдается увеличение размеров почек, повышение эхогенности паренхимы с сохранением ее дифференцировки, значительное локальное повышение эхогенности сосочков пирамидок – некроз сосочков, пиелозктазия. **Некроз сосочков** описан и при приеме многих других препаратов. Это поражение вызывается приемом фенаcetина, аспирина, анальгина, парацетамола, кофеина, кодеина и особенно комбинации анальгетиков с кофеином и кодеином. Отмечается некроз сосочков и при ГУС. Повышение размеров почек встречается и при лейкозах, что сопровождается также неровностью контуров почек, снижением эхогенности и потерей дифференцировки паренхимы.

**Травма почки.** Ультразвуковая оценка травматического поражения почки имеет много общих черт с описанием травматических изменений любых паренхи-

матозных органов брюшной полости. **Травма почки**, так же как и травма печени или селезенки, характеризуется состоянием капсулы органа. Подкапсульные повреждения могут выглядеть как контузия – множество мелких гематом с нарушением структуры почечной ткани. Возможно образование более крупных гематом с различной локализацией. Особенностью травматического повреждения почек является возможность сообщения травматической полости с собирательной системой, что имеет определенное клиническое выражение. Динамика изменения полости гематомы, ее эхо-генность зависит от эволюции кровяного сгустка. В первые часы – это гипо- или анэхогенная полость с нечеткими контурами. Через некоторое время в полости появляются гиперэхогенные образования. В дальнейшем структура гематомы может быть солидной. В отличие от абсцесса капсула в этом случае не образуется. В зависимости от объема полость гематомы закрывается в течение 3–10 сут.

Если травма произошла с разрывом капсулы, то кроме травматических изменений паренхимы (нарушение непрерывности контура почки) различной степени возможно образование гематом, располагающихся подкапсульно, вокруг почки, с пропитыванием окружающих тканей. Объем перинефральной гематомы может быть самым различным. Эхогенность ее зависит от количества излившейся крови и мочи.

В любой ситуации при травматических повреждениях почек проводят повторные ультразвуковые исследования с различной частотой, которая зависит от объема травмы, тяжести клинического состояния больного. Обследования можно проводить каждые 2–3 ч в первые сутки после травмы, после выздоровления – 1 раз в 5–7 дней.

**Опухоли почек.** Наиболее частая солидная абдоминальная опухоль – нефробластома. Чаще это односторонний процесс, реже поражаются обе почки, еще реже опухоль имеет внепочечную локализацию. Нефробластома отличается высокой частотой метастазирования. Большая часть метастазов диагностируется в первые 1,5 года. Наибольшие трудности для диагностики представляют опухоли верхнемедиальных отделов почки, имитирующие картину забрюшинной нейроblastомы, а также опухоли, приводящие к угнетению функций пораженной почки. Абдоминальная ангиография, включая аортографию, наиболее эффективна в диагностике нефробластомы и решении задач оперативного стадирования опухоли. Ультразвуковое исследование – основной метод динамического наблюдения больных с нефробластомой, который необходимо использовать для оценки эффективности лечения первичной и метастатической опухоли в комплексе с радионуклидными исследованиями. При выявлении саркоматозных вариантов нефробластомы, характеризующихся частым метастазированием в кости, необходимо радионуклидное и рентгенологическое исследование скелета.

Характерным ультразвуковым признаком опухолей почек у детей является наличие патологического объемного образования неоднородной структуры с

беспорядочным отражением различной интенсивности, границы образования нечеткие, контур почки деформирован, дифференцировка паренхимы не прослеживается. Иногда встречаются зоны кистозной дегенерации, существует также кистозный вариант нефробластомы. К редким формам злокачественного поражения почки можно отнести карциномы. В педиатрической практике также редки доброкачественные новообразования почки в виде ее гемангиомы. Для гемангиом характерно расположение в паренхиме. Это образование с четкими контурами гиперэхогенное, структура гомогенная. В отличие от конкрементов не дает акустической тени.

Наиболее характерны для злокачественных опухолей почек метастатические поражения забрюшинных лимфатических узлов. Как правило, забрюшинные лимфатические узлы в норме не лоцируются. Для ультразвуковой картины поражения забрюшинных лимфатических узлов характерно определение объемного образования неправильной формы с неровным четким контуром, с неоднородной внутренней структурой низкой интенсивности. Метастатические опухолевые узлы в зависимости от их объема и локализации могут вызывать деформацию и смещение сосудов, смещение и ротацию почек, гидронефроз, деформацию поджелудочной железы, механическую желтуху.

Хотелось бы подчеркнуть, что визуальные признаки опухолевого объемного поражения почек не имеют специфических черт. Нельзя по эхограммам и рентгеновским снимкам говорить о морфологической природе поражения. Только по совокупности клинических и визуальных признаков возможно предположить характер объемного поражения. Основным методом диагностики остается биопсия и гистологическое исследование.

**Патология мочевого пузыря.** Для правильной оценки состояния мочевого пузыря необходимо его заполнение до первого позыва на мочеиспускание. Стенки мочевого пузыря у здоровых детей тонкие, толщина их в норме не превышает 3–4 мм, они гиперэхогенны и однородны. В просвете пузыря всегда имеется небольшое количество рыхлого осадка, располагающегося по нижне-задней стенке. Внутренний контур ровный, четкий.

**Острый цистит** при ультразвуковом исследовании диагностировать очень трудно, поскольку при этом состоянии можно увидеть только сокращенный мочевой пузырь, когда толщина стенки значительно выше нормативных значений. Единственный симптом, на который следует обратить внимание, это появление неоднородности стенки, ее слоистость за счет отечности слизистой мочевого пузыря.

Значительно проще эхографическая диагностика хронических воспалительных изменений мочевого пузыря, поскольку удастся добиться наполнения мочевого пузыря ребенка. При **хроническом цистите** стенки пузыря утолщены, они неоднородные, слоистые, внутренний контур неровный, бугристый. В просвете пузыря большое количество мелкой, плотной взвеси. Иногда лоцируется локальное утолщение слизистой в области тригонума. При некоторых редких формах

хронического цистита возникает подозрение на опухолевый процесс в стенке мочевого пузыря. К этим формам прежде всего относится **эозинофильный цистит**. К другим псевдоопухолевым поражениям относят кистозные, фолликулярные и glandулярные формы изменения эпителия мочевого пузыря на фоне рецидивирующих воспалений. Эти формы являются результатом одного и того же пролиферативного процесса, когда формируются микрокисты, поражаются железы слизистой и гиперплазируется лимфоидная ткань. Локализуются эти изменения в основном в тригоне. Неспецифический хронический воспалительный процесс может сопровождаться локальным отеком собственной пластинки слизистого слоя, вызывающим образование многочисленных возвышений слизистой округлой формы из-за обструкции лимфатических каналов и собственного отека.

Цистит, носящий **реактивный характер**, наблюдается при длительном расположении в мочевом пузыре катетера или конкрементов. Последние лоцируются в виде гиперэхогенных образований различного размера и формы, как правило, с акустической тенью. При отсутствии акустической тени от других образований их отличает легкая смещаемость при перемене положения тела.

**Геморрагический цистит** может быть проявлением тяжелого соматического заболевания, например, лейкоза или наблюдаться при острых отравлениях солями тяжелых металлов, при проведении химиотерапии. Эхографическая картина при этом неспецифична.

Хронические воспалительные изменения мочевого пузыря иногда сопровождаются такими выраженными изменениями, как трабекулярность, полипозные разрастания, деформация мочевого пузыря. В некоторых случаях воспаление обуславливается таким пороком развития, как **дивертикул** мочевого пузыря, который в свою очередь может встретиться и без воспалительных изменений. При ультразвуковом исследовании дивертикул лоцируется как жидкостное образование, прилегающее к мочевому пузырю. Если устье дивертикула широкое, то четко визуализируется прерывание контура, при узком устье могут возникнуть сложности с диагностикой, особенно у девочек пубертатного возраста с кистозными изменениями яичников.

Из других пороков развития необходимо упомянуть об **уретроцеле**. Встречается оно довольно часто и может быть причиной тяжелых обструктивных процессов. Уретероцеле – это врожденное кистозное расширение дистальных отделов мочеточника, проникающее в мочевой пузырь, с резко суженным отверстием; может сочетаться с другими пороками развития почек и мочеточников. Уретероцеле чаще всего представляет собой случайную находку при эхографическом исследовании. По своей анатомической выраженности уретероцеле может быть разным – от едва заметного, проявляющегося только в момент выброса болюса мочи (пульсационное уретероцеле), до значительного, занимающего большое пространство в просвете мочевого пузыря. При динамическом наблюдении в просвете мочевого пузыря визуализируются выбросы мочи из

устья мочеточников. Как правило, эти выбросы не связаны между собой, асинхронны и составляют от 4 до 6 в мин. Траектория выбросов в норме всегда направлена к противоположной стенке и дну мочевого пузыря. Точка их пересечения располагается по срединной плоскости.

При повреждении мочевого пузыря вследствие **травмы** в его полости может определяться сгусток крови, заполняющий весь объем мочевого пузыря, также может определяться гематома в полости малого таза. При непроникающей травме стенки мочевого пузыря возможно образование внутривентрикулярной гематомы, характеризующейся утолщением стенки мочевого пузыря, структура которой в первые часы после травмы гипэхогенна, далее становится гиперэхогенной, гетерогенной.

**Опухолевое поражение** мочевого пузыря сопровождается диффузным утолщением его стенки, что иногда напоминает развитие хронического цистита. При **рабдомиосаркоме** малого таза кроме мочевого пузыря поражаются и другие органы, мышцы малого таза. Очень часто эта опухоль приводит к развитию мегауретера, гидронефроза. Подобная особенность, к сожалению, не является дифференциально-диагностическим признаком опухолевого процесса, поскольку может наблюдаться и при цистите.

### **Допплерографическое исследование при различных нефрологических заболеваниях**

Важную роль в оценке состояния почек играет доплеровская характеристика почечной гемодинамики. Впервые эффект Допплера в клинической практике был использован в 1956 году Satomuri при проведении ультразвукового исследования сердца.

Первые сообщения о возможности визуализации почечных артерий относятся к концу 70-х – началу 80-х годов.

В середине 80-х годов был предложен метод цветового доплеровского картирования (ЦДК), позволяющий непосредственно визуализировать кровоток в сосудах. Благодаря ЦДК и его варианту, получившему название “энергетического доплера”, появилась возможность оценки кровотока не только в стволе почечной артерии, но и в более мелких артериях почки – сегментарных, междольковых, дуговых и междольковых. При ЦДК оценивается выраженность кровотока по почечным сосудам от основного ствола почечной артерии до периферических отделов коркового слоя, строение артериального и венозного дерева почки. Данный метод представляет большую ценность, так как дает возможность визуализации общей картины почечного кровотока, но является исключительно качественным и требует дополнения количественной методикой – импульсной доплерометрией. При импульсной доплерометрии проводится качественная и количественная оценка кровотока в сосудах по кривой, отражающей спектр доплеровского сдвига частот. При качественном анализе визуально определяется форма кривой, ширина спектра, величина систолической и ди-

астолической составляющей, симметричность доплерометрических кривых, снятых с обеих почек. Большое значение имеет количественная оценка доплерометрической кривой. Для этой цели существуют две группы показателей: абсолютные и относительные. К абсолютным относятся такие величины, как максимальная скорость кровотока в систолу, конечная и минимальная диастолическая скорость, средняя скорость кровотока. Абсолютные показатели являются угловыми, то есть правильность их определения зависит от точности коррекции угла между направлением распространения ультразвука и продольной осью сосуда. Если в крупных сосудах коррекция угла относительно несложна, то при исследовании мелких извитых сосудов соблюдение этого условия вызывает значительные затруднения. Учитывая это, были разработаны многочисленные относительные ("почти угловнезависимые") показатели. Наиболее распространенными в клинической практике являются следующие индексы:

1. Пульсационный индекс – PI (Gosling), отношение разности максимальной систолической скорости и конечной диастолической скорости к средней скорости. Нормативное значение 1,2–1,5.
2. Индекс резистентности – RI (Pourselot, Planiol), отношение разности максимальной систолической и конечной диастолической скорости к максимальной систолической скорости. Этот индекс отражает состояние микроциркуляторного русла (тонус, состояние стенки артериол и капилляров). Нормативное значение 0,6–0,7.
3. Систола-диастолическое соотношение – S/D, отношение максимальной систолической скорости к конечной диастолической скорости. Нормативное значение 1,8–3,0.

Существуют различные мнения относительно диагностической ценности различных индексов при исследовании почечного кровотока. Неоднократно выявлялась значительная корреляция между PI, RI и S/D, но некоторые исследователи отдают приоритет тому или иному показателю.

Определение нормативов относительных показателей почечного кровотока у детей длительное время представляло неразрешенную проблему. Была выявлена зависимость сопротивления почечных сосудов и скорости почечного кровотока от возраста: резистентность почечных артерий является наибольшей у новорожденных и постепенно снижается с возрастом, достигая к 8–10 годам показателей взрослых; по мнению других исследователей, это происходит раньше – к 7 годам и даже к 4 годам. Считается, что снижение сопротивления почечных сосудов с возрастом отражает процесс созревания почек. Нормативы показателей почечного кровотока в различных возрастных группах у разных авторов варьируют.

Важным является вопрос о зависимости скорости кровотока и показателей сопротивления от калибра исследуемого сосуда. Исследования М.И. Пыкова показали, что у здоровых детей индексы сопротивления на различных уровнях почечной



артерии различаются незначительно, несмотря на различную скорость кровотока. По данным Е.Б. Ольховой скоростные характеристики кровотока и индексы резистентности сосудов снижаются по направлению от магистральной почечной артерии к мелким интравенальным сосудам, что по мнению автора отражает особенности микроциркуляторного русла: в капиллярах скорость кровотока минимальна и не изменяется по фазам сердечного цикла, что делает возможным обмен веществ.

По мнению Ghi-Jen Lin с соавторами лучше всего характеризует почечную гемодинамику состояние кровотока в сегментарных артериях почки. J.F.Platt с соавторами, напротив, полагают, что для характеристики почечной гемодинамики наибольшее значение имеет состояние кровотока в междолевых и дуговых артериях.

При патологических изменениях кровотока в почечных сосудах происходит изменение индексов сопротивления в зависимости от сущности патологического процесса. Повышение величины индексов может наблюдаться при стено-окклюзивных процессах и вазоспастических реакциях, снижение – при артериовенозном шунтировании или периферической вазодилатации.

В почечных артериях, как в артериях с низким периферическим сопротивлением, мышечный слой более развит в сосудах среднего калибра, и с уменьшением их диаметра уменьшается и количество мышечных элементов. Вследствие этого артериальная сосудистая стенка дистальнее становится все менее резистивной. Сосудистое сопротивление прежде всего зависит от радиуса сосудов, который может изменяться активно и пассивно. Пассивные изменения зависят от внутрисосудистого давления, экстравазальной компрессии и механических свойств стенки сосудов. Активные изменения радиуса сосудов определяются сократительной активностью гладких мышц сосудов, которая регулируется различными нейрогенными, химическими и механическими факторами.

В настоящее время доплерографическое исследование почечного кровотока используется при различных нефроурологических заболеваниях. Большое внимание исследователей уделено проблеме диффузных заболеваний почечной паренхимы (острый и хронический гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, неиммунные гломерулопатии), при которых в кровеносных сосудах почки происходят значительные изменения: пролиферативный эндартериит, артериолосклероз, прогрессирующий фиброз интимы мелких и средних артерий, гипертрофия мышечных клеток. Все эти изменения приводят к редукции сосудистого русла, что на доплерограммах проявляется в виде повышения индексов резистентности. Харлап Г.В. с соавторами выявили повышение индексов резистентности на уровне крупных артерий у больных ГН с артериальной гипертензией (АГ). У взрослых больных с хроническим ГН выявлено повышение RI на уровне мелких внутривисочечных артерий более 0,7. Выявлены корреляции между RI и индексом склероза, количеством гломерул, наличием клубочкового склероза, распространенностью отека и локального интерстициального фиброза. RI значительно коррелировал также с возрастом пациентов, прямо завися от распространенности атеросклероза.

Что касается доплерограмм у больных в активной фазе нефротической формы ГН, то они характеризуются повышением максимальной систолической и средней скорости при неизменной конечной диастолической скорости, а также повышением индексов сосудистой резистентности в крупных артериях почки, преимущественно в стволе почечной артерии. По-видимому, это объясняется повышением экстравазального давления отечной паренхимы на сосуды. В мелких же артериях кровотока не страдает, или отмечается снижение индекса резистентности на уровне дуговой артерии. Подобные изменения доплерограмм описаны при стенозах почечной артерии, которые сопровождались выраженной гипоксией почечной ткани.

По данным ряда отечественных и зарубежных авторов анализ скоростных характеристик и индексов сопротивления сосудистого русла почки не выявил достоверных различий характеристик ренальной гемодинамики в активной фазе острого и хронического гломерулонефрита.

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

Репаративные процессы и восстановление микроциркуляции в почке являются необходимыми условиями нормализации показателей ренальной гемодинамики.

Скоковым Ю.М. показано, что у больных с ГН в активный период заболевания, но без экстраренальных проявлений наблюдается нарушение почечной гемодинамики в виде снижения индексов периферического сопротивления на уровне междолевых и дуговых артерий, что, по-видимому, обусловлено не столько активностью воспалительного процесса, сколько вовлеченностью в патологический процесс тубулоинтерстициального компонента. Такая же характеристика почечной гемодинамики наблюдалась и у детей с ТИН.

Таким образом, в активную фазу гломерулонефрита наблюдаются существенные нарушения почечного кровотока, которые могут определять длительную гипоксию почечной ткани и способствовать формированию и прогрессированию изменений в интерстициальной ткани почек.

Что касается больных с гематурической формой ГН, то повышение максимальной систолической скорости для них не является характерным, а отмечается достоверное снижение конечной диастолической скорости и повышение показателей сосудистой резистентности. В литературе имеются указания на снижение конечно-диастолического компонента в начальной стадии реакции отторжения трансплантата, в тяжелых случаях вплоть до 0, или имел место реверсивный ток при некоторых патологических процессах (киста, опухоль) в почечной паренхиме.

При тяжелых нефропатиях на фоне значительного повышения периферического сопротивления кровотоку в сосудах кортикального слоя паренхимы почек происходит открытие мелких шунтирующих сосудов, по которым осуществляется сброс крови из артериального в венозное русло, минуя гломерулярный аппарат. Так шунтирование крови осуществляется на микроуровне, собственно шунты при ультразвуковом исследовании не визуализируются, и эхографически судить об их существовании можно только косвенно по несоответствию между резистивными характеристиками артериального ренального кровотока (нормальные или сниженные), обеднением сосудистого рисунка в кортикальном слое почечной паренхимы и изменениям структуры почек при исследовании в В-режиме.

В какой-то степени данные параметры могут иметь и прогностическое значение, в частности восстановление нормального кровотока по дуговым артериям может указывать на начало выздоровления ребенка, а повышение сопротивления – на необратимые изменения на уровне всех клубочков, обусловленные утратой юкстамедуллярного пути.

Добрыниной М.В. (2006) выявлены различия в изменении почечной гемодинамики при различных морфологических вариантах гломерулонефрита. Повышение периферического сопротивления на уровне почечных и сегментарных артерий в сочетании со снижением указанных показателей на уровне междольковых и дуговых артерий было характерно для больных с мезангиопролиферативным гломерулонефритом (МЗПГН) и фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС). У детей с повышением периферического сопротивления на уровне дуговых артерий чаще наблюдался склероз стенки артериол, а при снижении – периваскулярный склероз.

Глазун Л.О. с соавторами (2000) проанализирована динамика изменений параметров почечного кровотока у больных хроническим гломерулонефритом в различные стадии ХПН. Было обнаружено снижение скоростных характеристик почечного кровотока по мере прогрессирования ХПН. При анализе показателей периферического сопротивления на различных уровнях почечного артериального дерева в разные стадии ХПН у больных с ХГН отмечался рост индекса резистентности на всех уровнях почечной артерии по мере прогрессирования почечной недостаточности. Наибольшие значения этих показателей были отмечены у больных с терминальной стадией ХПН.

Любопытно отметить, выявленные авторами четкие отрицательные корреляционные связи между уровнем плазменного креатинина и скоростными показателями на всех уровнях почечного артериального дерева, а также выраженную прямую связь индекса резистентности с уровнем плазменного креатинина и обратную со скоростью клубочковой фильтрации [198].

Аналогичные корреляционные исследования между показателями кровотока и уровнем плазменного креатинина проводились японскими учеными. В частности, измерялись показатели кровотока в сегментарных и междольковых артериях у больных с

различными заболеваниями почек. Наибольшим коэффициент корреляции при этом оказался между показателем клиренса эндогенного креатинина и минимальной скоростью артериального кровотока. Полученные результаты позволили авторам сделать предположение о том, что минимальный диастолический поток зависит от уровня гломерулярной фильтрации. Сходные результаты, отражающие четкую взаимосвязь показателей индекса резистентности и скоростью гломерулярной фильтрации, получены L.J. Petersen и соавт. Однако единого мнения по поводу доплерографической диагностики различных поражений почечной паренхимы все еще не существует. S.K. Lee с соавт. проводили измерение индекса резистентности и пульсационного индекса в междолевых и дуговых артериях почки у больных с IgA-нефритом, волчаночным нефритом, мембранозным гломерулонефритом и болезнью подоцитов. Окончательная верификация диагнозов проводилась после пункционной биопсии почки. Проводилось также измерение уровня креатинина крови. Результаты исследования данной группы авторов не показали достоверной разницы индексов в различных группах больных так же, как и не было выявлено взаимосвязи между показателями периферического сопротивления и уровнем креатинина крови.

Важно отметить, что при исследовании больных с выраженной диабетической нефропатией также показано выраженное повышение индекса резистентности (в среднем до 0,81), пульсационного индекса (в среднем до 2,1) по сегментарным, междолевым и дуговым артериям с максимальными изменениями в дуговых артериях. Повышение периферического сопротивления в этом случае объясняется имеющейся микроангиопатией с развитием внутривенечковой гипертензии, гломерулосклероза, сопутствующим гиалинозом почечной артерии и ее ветвей, как и при ГН.

Ольховой Е.Б. (2000) было проведено обследование большой группы детей со сниженной функцией почек и нефросклерозом, причиной которого явились различные нефроурологические заболевания. Наиболее чувствительным доплерографическим признаком явилось снижение диастолической скорости при сохранении систолической скорости кровотока в пределах нижней границы возрастной нормы на фоне значительного повышения показателей периферического сопротивления. Снижение же максимальной систолической скорости на магистральной почечной артерии ниже 40 см/сек у детей старше 3-х лет всегда сопровождалось снижением функции почки, даже при сохранении нормальных значений периферического сопротивления. Показатели периферического сопротивления артериального ренального кровотока подвергались изменениям в меньшей степени и в половине случаев не превышали возрастную норму. Возможно, это связано с механизмом артерио-венозного шунтирования крови. Повышение IR до 0,95 у детей всегда сопряжено со значительным снижением функции пораженной почки.

Ю.М. Скоков [159] при исследовании почечного кровотока у детей с артериальной гипертензией, развившейся на фоне нефрологических заболеваний, выя-

вил наличие нарушений почечного кровотока, в том числе в виде понижения тонуса почечных сосудов. Выраженность нарушений ренальной гемодинамики не зависела от степени повышения АД, но была максимальной у детей с меньшей давностью развития АГ, что по мнению автора связано с декомпенсацией ауторегуляции почечного кровотока при остро возникшей АГ из-за неспособности гладких мышц сосудов противодействовать дилатирующему действию крови.

В исследовании Полещук Л.А. установлено, что практически у всех детей с наследственным нефритом (НН) и поликистозной болезнью почек (ПКБ) имелось то или иное нарушение почечного кровотока (наиболее часто в виде повышения периферического сопротивления в крупных артериях и снижения на уровне мелких артерий). Причем у детей с синдромом Альпорта снижение индексов резистентности на уровне междольковых артерий наблюдалось чаще, чем у детей с НН без тугоухости. У больных с НН отмечалась высокая прямая корреляционная связь между степенью увеличения размеров почек и повышением IR в стволе почечной артерии. Была установлена зависимость выраженности нарушения почечной гемодинамики от степени протеинурии. При выраженной протеинурии кровоток характеризовался достоверным снижением показателей периферического сопротивления на уровне мелких артерий, в том числе и на междольковых. Важно отметить, что чем выше была степень протеинурии, тем чаще изменения кровотока наблюдались на уровне междольковых артерий. По-видимому, при рассматриваемых нефропатиях сохранившиеся почечные клубочки подвергаются адаптивным изменениям для компенсации потери функционирующей почечной массы. Подобное обстоятельство приводит к гиперфункции сохранившихся клубочков и их структурной гипертрофии. Адаптивное повышение функций почечных клубочков сопряжено с нарушением почечной гемодинамики, а именно с усилением перфузии оставшихся нефронов, с развитием внутриклубочковой гипертензии и гиперфилтрации, что проявляется снижением сосудистого сопротивления на уровне мелких артерий. Повышенное давление внутри клубочковых капилляров передается на мезангий, что приводит к гиперпродукции мезангиального матрикса. Одновременно длительно существующая внутриклубочковая гипертензия сопровождается нарушением порозности базальной мембраны капилляров клубочков, что делает их проницаемыми для молекул белков, которые, проникая через базальную мембрану, откладываются в мезангии, стимулируя его расширение, пролиферацию мезангиальных клеток и гиперпродукцию мезангиального матрикса, что заканчивается склерозированием клубочка. Кроме того, всасывание большого количества белка в проксимальных канальцах, в свою очередь, ведет к нарушению работы вакуольно-лизосомального аппарата и выбросу лизосомальных ферментов в просвет канальцев и интерстиций с последующим развитием тубулоинтерстициального фиброза. Наибольшие гемодинамические сдвиги в виде снижения сосудистой резистент-

ности в мелких артериях у детей с НН наблюдались при изменениях гломерул по типу мезангиальной пролиферации, атрофических изменениях канальцевого эпителия, выраженном интерстициальном и периваскулярном склерозе. Кроме того, у всех больных, у которых по данным электронной микроскопии наряду с истончением ГБМ выявлялись её локальное утолщение, расслоение и дезорганизация, наблюдалось снижение индексов сопротивления на уровне мелких артерий. Подобные параллели между изменениями почечного кровотока и морфологической картиной почечной ткани выявлены у детей с гломерулонефритами. Что касается взаимосвязи нарушения ренальной гемодинамики с выраженностью гематурии, было выявлено, что у больных с большей степенью гематурии показатели периферического сопротивления на всех уровнях деления почечной артерии были достоверно выше, чем у детей без гематурии. На уровне мелких артерий индексы резистентности у данной группы больных укладывались в нормативные показатели (до 0,7), однако, как уже было сказано, были достоверно выше, чем у детей без гематурии. Причем выраженная гематурия сочеталась с суточной экскрецией белка свыше 150 мг у всех детей с НН и у 50% детей с ПКБ. Возможно, сохранение нормальных резистивных характеристик на уровне мелких артерий в этом случае объясняется выраженными структурными изменениями клубочкового и канальцевого аппарата, срывом компенсаторных механизмов, развитием склеротических процессов в почечной ткани и открытием артериовенозных шунтов на юстамедуллярном уровне. При этом на фоне значительного повышения сосудистого сопротивления в сосудах коркового слоя паренхимы почек происходит открытие мелких шунтирующих сосудов, и кровь попадает в ложные прямые артериолы и через них в капиллярную систему мозгового вещества, минуя корковое, что усугубляет его ишемию. По мере ухудшения функции почек у детей с НН отмечалось нарастание частоты повышения индексов сопротивления на уровне почечной артерии и снижения на уровне дуговых и междольковых артерий. А у детей с ПКБ прогрессирование нарушений функции почек сопровождалось нарастанием частоты повышения периферического сопротивления на всех уровнях деления почечной артерии, в том числе и в междольковых. Подобные результаты были получены рядом авторов у взрослых пациентов с различными заболеваниями почек [14].

При анализе почечной гемодинамики было выявлено, что для детей с явной АГ было характерно повышение индексов резистентности на уровне ствола почечной артерии, а также снижение указанного показателя на уровне дуговой и междольковой артерии, тогда как у больных со скрытой АГ и без АГ изменений гемодинамики на междольковой артерии выявлено не было. Возможно, это объясняется нарушением компенсаторных возможностей миогенной ауторегуляции почечного кровотока, которой отводится большая роль не столько в регуляции системного кровотока, сколько в защите капилляров от гемодинамических перегру-

зок. При заболеваниях почек усиливается выработка локального почечного ангиотензина II, что способствует спазму эфферентной артериолы, определяющему развитие внутри клубочковой гипертензии за счет увеличения градиента почечного транскапиллярного давления. Согласно феномену Остроумова-Бейлисса повышение трансмурального давления ведет к растяжению гладких мышц сосудов, что инициирует их сократительную реакцию, а это, в свою очередь, вызывает уменьшение диаметра сосуда. В результате происходит увеличение сопротивления току крови и сохранение кровотока неизменным. Этим обеспечивается защита почек от повреждающего действия АГ. При более высоком давлении выявляется неспособность гладких мышц сосудов в силу ограниченности их мощности противодействовать растягивающему давлению крови и кровоток начинает увеличиваться пропорционально увеличению давления. Повышенное артериальное давление либо прямо передается на клубочковые капилляры, и развивается внутриклубочковая гипертензия, либо способствует сужению прегломерулярных артериол, и развивается ишемия клубочка.

Таким образом, имеющиеся в литературе данные об изменениях почечной гемодинамики демонстрируют их разнообразие при различных заболеваниях почек и могут быть полезны для повседневной работы с данным контингентом больных для оценки динамики заболевания и эффективности патогенетической терапии.

## ***Рентгенологические методы исследования***

### **Физические основы рентгенологических методов исследования**

Использование рентгеновского излучения для диагностики основано на том, что человек является “прозрачным” для этого излучения, что делает возможным получение изображения внутренних органов человека.

Рентгеновским излучением называют электромагнитные волны длиной от  $8 \cdot 10^{-8}$  до  $10^{-14}$  м. Его можно рассматривать и как поток фотонов с энергиями от 15 до  $10^8$  эВ.

Наиболее распространенным источником рентгеновского излучения является рентгеновская трубка. Рентгеновское излучение возникает в результате торможения электронов, испущенных катодом, в веществе анода.

Использование рентгеновского излучения и действие его на биологические объекты определяются первичными процессами взаимодействия излучения с веществом: рассеяние излучения без изменения и с изменением длины волны и фотоэффект (фотоионизация). Преобладание того или иного первичного процесса определяет соотношение между энергией фотона и энергией ионизации атомов вещества. Первичные процессы приводят к последующим явлениям. Например, некоторые вещества светятся при рентгеновском облучении (рентгенолюминесценция). Известно и химическое действие рентгеновского излучения. Эти явления используют для визуального наблюдения излучения, прошедшего через исследуемый объект.

В результате многих процессов энергия излучения уменьшается при прохождении через вещество. Уменьшение энергии или ослабление потока энергии характеризуют массовым коэффициентом ослабления. Для диагностики используют фотоны с энергией 60–120 кэВ, что обуславливает преобладание фотоэффекта над другими первичными процессами. Значение массового коэффициента ослабления зависит от номера атома поглощающего вещества.

Тело человека – неоднородная среда, оно состоит из органов и тканей различной величины, плотности и химического состава. Следовательно, степень ослабления рентгеновского излучения, проходящего через разные органы и ткани, неодинакова. Это дает возможность видеть изображения внутренних органов тела в теневой проекции – различные участки рентгеновской пленки, поставленной за объектом, будут облучаться с разной интенсивностью. Именно на этом – разном поглощении излучения в различных частях тела человека – и основан рентгенологический метод исследования. Если исследуемый орган и окружающие ткани имеют близкие коэффициенты ослабления, то применяют специальные контрастные вещества.

Рентгенография отражает микроморфологию органов, их анатомическую структуру. Изображение на рентгенограмме рассматривают в проходящем свете. При этом удастся разграничить по степени поглощения рентгеновского излучения только четыре группы тканей: кости, все мягкие ткани (включая паренхиматозные органы и кровь), жировую ткань и скопление газа (в легких и желудочно-кишечном тракте). Получить же на рентгенограммах дифференцированное изображение большинства мягкотканых органов не удастся.

### Особенности рентгенографии органов мочевой системы

Почки относятся к мягкотканым органам, поэтому на обзорном снимке живота можно заметить лишь очертания почек. Чтобы получить изображение этого органа и его структур, используют различные подходы.

Одним из способов является введение в кровь контрастного вещества, которое почки захватывают, концентрируют и выделяют с мочой. Тогда тень обеих почек усиливается, в просвете собирательной системы появляется контрастное вещество, в результате чего изображение чашечек, лоханок и мочеточников, а затем и мочевого пузыря становится видимым на снимках. Так как при этой методике контрастируется сама моча, методику назвали **урографией**.

Но контрастное вещество можно ввести в собирательную систему иным путем – через катетер, проведенный из мочевого пузыря в мочеточник. Подобную процедуру называют **ретроградной, или восходящей, пиелографией**, поскольку ее главная цель – добиться хорошего заполнения лоханки. Существует разновидность ретроградной пиелографии – **пневмопиелография**. При ней в лоханку и чашечки вводят воздух. Он слабо поглощает рентгеновское излучение и поэтому лоханка и чашечки обуславливают на снимке просветление. Таким способом пы-



таются выявить слабые тени уратных камней. При заполнении только мочевого пузыря контрастным веществом (**цистография**) мы можем оценить форму, внутренний контур, а также наличие обратного заброса мочи в мочеточники и лоханки. Можно путем пункции ввести газ в забрюшинное пространство, т.е. создать **пневморетроперитонеум**. На фоне газа демонстративно выделяются тени почек и можно судить об их положении, форме, размерах, очертаниях.

Важное значение в нефроурологической клинике приобрел способ катетеризации почечной артерии с введением в нее контрастного вещества. На быстрых следующих за этим рентгенограммах вначале появляется изображение почечной артерии и ее разветвлений в почке. В следующей фазе контрастное вещество переходит в капиллярную сеть, и на снимке появляется густая тень паренхимы почки – **нефрограмма**, а затем то же контрастное вещество выделяется почками с мочой, давая изображение собирательной системы обеих почек; можно катетеризировать и почечную вену; после введения в нее контрастного вещества на серии снимков отображается венозная сеть почки.

Рентгеновские снимки представляют собой совокупность теней разной интенсивности, полученных на пленке в результате неодинакового поглощения рентгеновского излучения в разных тканях объекта. Для того чтобы полно охарактеризовать каждую тень на рентгенограмме, надо знать следующие **восемь признаков тени**: положение тени, число теней, форма тени, размеры тени, интенсивность тени, рисунок (структура) тени, контуры тени, смещаемость тени. Описанные признаки характеризуют любую рентгеновскую тень, видимую на рентгенограммах как здоровых, так и больных детей. Важно отделить признаки, являющиеся проявлениями патологии. В патологических условиях либо появляются новые необычные тени, либо меняются имеющиеся в норме. Может измениться любой признак тени – ее положение, число, форма, размеры, интенсивность, рисунок, контуры, смещаемость. Важно учитывать все восемь признаков, так как в большинстве случаев меняется не один признак тени, а несколько. Кроме того, изменение любого из восьми признаков может оказаться решающим при обосновании диагноза.

Все болезни органа можно разделить на сравнительно небольшое число групп, в каждую из которых входят заболевания со сходным патологоанатомическим субстратом. Для целей рентгенодиагностики удобно выделять следующие **группы заболеваний**: повреждения, аномалии развития, воспаления, нарушения лимфо- и кровообращения, дистрофические процессы, опухоли. Анализируя рентгенограммы, можно попытаться отнести конкретное наблюдение к определенной группе болезней, к определенному общепатологическому процессу. Тем самым будут отброшены все другие группы болезней и останется лишь провести дифференциальную диагностику между членами выбранной группы.

Итак, по рентгенограммам можно распознать общий характер патологического процесса. Правильное определение ведущего синдрома и общего характера патологического процесса позволяет обоснованно наметить стратегию лечения больного.

### Рентгеноанатомия почки

На рентгенограммах контуры почки гладкие, имеют вид дугообразных линий; тень почек однородна. Топография почек с возрастом изменяется в связи с их опусканием.

У новорожденного верхний конец почки проецируется на уровне верхнего края XII грудного позвонка, а в грудном возрасте (до 1 года) – уже на уровне середины тела XII грудного позвонка. Нижний конец почки у новорожденного находится на уровне нижнего края IV поясничного позвонка, у годовалого ребенка – на полпозвонка выше, что связано с быстрым ростом позвоночного столба.

После 5–7 лет положение почки относительно позвоночника приближается к таковому у взрослого человека: верхняя граница тени левой почки достигает XI ребра и середины тела XI грудного позвонка, а правой – нижнего края того же позвонка. При пиелографии тень почечной лоханки находится на уровне тел I и II поясничных позвонков.

Физиологическая подвижность почек, связанная с актом дыхания и изменением положения тела, зависит от возраста ребенка, его конституции и особенностей топографического взаимоотношения почки с соседними органами. Обычно на рентгенограммах степень подвижности определяется путем сопоставления амплитуды смещения почки с высотой I поясничного позвонка. При другом способе сопоставляют степень подвижности с длиной тела ребенка. В норме степень смещения не превышает 1,6–1,8% длины тела, при нефроптозе – может достигать 6%.

### Экскреторная урография

**Показания к проведению исследования.** Экскреторная урография дает возможность оценить анатомическое строение почек и мочевых путей, их функциональное состояние, отметить признаки поражения почек, чашечно-лоханочных систем, мочеточников и, в случае динамического наблюдения, проследить пути развития патологических процессов.

Проведение экскреторной урографии считается **обязательным** при любых изменениях анализа мочи, носящих стойкий характер; артериальной гипертензии; почечной колике, повторяющихся болях в животе неясной этиологии; достаточно длительных нарушениях функции мочеиспускания и симптомах поражения нижних мочевых путей; врожденных аномалиях и пороках, которые могут сочетаться с аномалиями органов мочевой системы (например, пороки развития половых органов); при опухолях в животе; при подозрении на нефро(уро)литиаз; при патологических изменениях почек, собирательной системы, мочеточников, выявленных при других исследованиях (ультразвуковая диагностика).

Необходимо помнить, что в отличие от ультразвуковой диагностики экскреторная урография не является безвредным и безопасным методом исследования, поэтому назначение данного вида обследования должно быть строго обосновано.

**Противопоказания к проведению экскреторной урографии:**

- тяжелые заболевания почек с азотемией;
- выраженное нарушение концентрационной способности почек;
- тяжелые поражения печени с функциональной недостаточностью;
- повышенная чувствительность к йоду;
- коллапс, шок.

**Подготовка к исследованию.** Для лучшей визуализации почек, собирательной системы, мочеточников необходима подготовка, так как газ и содержимое кишечника могут закрывать тень исследуемого органа.

Оптимальной для детского возраста считается необременительная для больного **подготовка кишечника:** ограничение продуктов питания, вызывающих повышенное газообразование (сырые овощи, соки, молоко, черный хлеб и др.) за 2–3 дня до процедуры; гипертоническая солевая очистительная клизма вечером накануне исследования (объем клизмы – 50 мл/год жизни); прием легкого завтрака перед исследованием для предотвращения образования “голодных” газов.

Возможно назначение препаратов адсорбирующего действия за 2–3 дня до исследования.

**Методика проведения экскреторной урографии.** В первую очередь выполняется обзорный снимок брюшной полости и забрюшинного пространства. Далее вводят контрастное вещество. Доза вводимого контрастного вещества рассчитывается по 60%-ному раствору верографина: до 2 лет – 1 мг/кг массы тела; после 2 лет – 25 мл/м<sup>2</sup> поверхности тела. Расчет поверхности тела – по формуле Дюбуа:

$$S = 0,0167 \times VM \times H,$$

где  $S$  – площадь поверхности тела (см<sup>2</sup>),  $M$  – масса тела (кг),  $H$  – рост (см).

Препарат вводится внутривенно в течение 1–2 мин в подогретом виде (25–30°C) в присутствии лечащего врача. Непосредственно перед введением контрастного вещества полностью опорожняется мочевого пузыря.

Из **технических требований** основными являются: выполнение всех снимков при одинаковом фокусном расстоянии и строго определенном направлении центрального пучка лучей; рентгенография производится при возможно малых экспозициях на фазе максимального выдоха; время проявления снимков каждой серии должно быть одинаковым, чтобы не возникало различий в контрастности и оптической плотности рентгеновского изображения.

При экскреторной урографии делается **серия снимков**. Первая рентгенограмма экспонируется на 6 минуте в ортостатическом положении, остальные – на 12, 18 и 25 минуте при горизонтальном положении тела. В условиях резко выраженных анатомических и функциональных изменений почек и верхних мочевых путей приходится прибегать к выполнению отсроченных снимков через 2, 4, 8 ч и более с момента начала исследования.

**Интерпретация результатов исследования.** В нефрологической клинике экскреторная урография позволяет получить достаточные сведения о состоянии почек, мочевыводящих путей у 85–91% больных. При выполнении **обзорного снимка** брюшной полости и забрюшинного пространства оценивается состояние костной системы, пороки развития которой в 17–25% случаев сочетаются с пороками развития почек. Также выявляются тени конкрементов, выглядящих как очаги затемнения на фоне тени почек или по ходу мочеточников. По обзорному снимку оценивается качество подготовки больного к рентгенологическому исследованию.

Интерпретация экскреторной урографии предусматривает обязательное определение **размеров почек**. Измеряются два размера: длина по наиболее удаленным точкам почечных полюсов и ширина на уровне почечных ворот. Оценивая данные экскреторной урографии, необходимо обратить внимание на **положение почек**. При подозрении на дистопию почек следует ориентироваться на возрастные показатели нормальной рентгеноанатомии. Почка обладает физиологической подвижностью, связанной с актом дыхания и изменением положения тела. Нормальная подвижность при изменении положении тела из горизонтального в вертикальное не превышает высоты тела одного позвонка. Увеличенная подвижность почки свидетельствует о наличии нефроптоза. Более точные сведения о положении почки можно получить после проведения ангиографии, которая позволяет определить уровень отхождения почечной артерии.

В строении нормальной **чашечно-лоханочной системы** имеется множество вариантов, в связи с чем нередко трудно отличить нормальное изображение от патологического. Различают большие и малые почечные чашечки. В каждой малой чашечке имеется шейка, собственно чашечка и фортис. Шейка представляет узкую трубку, которая соединяется с полостью большой чашечки, фортис непосредственно прилежит к основанию конусовидного сосочка.

**Почечная лоханка** определяется на уровне II поясничного позвонка. Нормальная чашечно-лоханочная система имеет треугольную форму, причем основание треугольника всегда параллельно продольной оси тела. У детей раннего возраста лоханка располагается внутрпочечно и имеет форму полулуния. В течение первого года жизни, когда раздвигаются полюса почек и открывается почечный синус, окончательно формируются лоханки, форма которых разнообразна.

Наиболее часто встречающиеся **формы чашечно-лоханочной системы** – это: **внутрипочечный тип**, когда лоханка как таковая отсутствует и когда небольшая лоханка треугольной формы целиком расположена внутри синуса и со всех сторон закрыта почечной паренхимой; **смешанный тип**, когда большая часть лоханки расположена внутри синуса, меньшая – вне его; **внепочечный тип** – лоханка значительных размеров, **шаровидной формы**, лежит вне синуса, частично прикрыта передней губой. Также к этому типу относится лоханка шаровидной формы с широкими шейками и чашечками, большей частью лежащая вне паренхимы.

При **обструктивной уропатии** в первую очередь страдает форникальный аппарат чашечек. Рентгенологически это выражается в изменении свода чашечек. В норме форникс обладает округлой формой с острыми углами. При наличии обструкции или выраженного воспалительного процесса своды чашечек имеют размытые, нечеткие контуры, острые углы их округляются и представляются сглаженными. При прогрессировании заболевания форникальный отдел чашечки расширяется к периферии, и она имеет округлую форму. Эти изменения могут сочетаться с деформацией отдельных групп чашечек. Параллельно изменениям в форникальном аппарате меняются и шейки чашечек, которые при воспалительных процессах чаще всего бывают вытянутыми.

Расширение шеек чашечек наблюдается при всех видах обструкций мочевых путей, в начальных стадиях гидронефроза, при удвоении почек, пузырно-мочеточниковом рефлюксе, мегауретере и другой патологии, сопровождающейся нарушением уродинамики.

Деформация чашечек и их шеек в большинстве случаев сопровождается дилатацией почечной лоханки. **Пиелоэктазия** является одним из частых рентгенологических симптомов. Этот симптом чаще всего выявляется, когда нарушен пассаж мочи вследствие механического препятствия.

При внутривпочечном расположении лоханки как при обструкции, так и при воспалительном процессе степень расширения чашечно-лоханочной системы чаще всего бывает одинаковой. Причина этого заключается в резистентности лоханок подобного типа к повышению давления. Увеличение чашечно-лоханочной системы в этих случаях происходит за счет деструкции форникального аппарата, проявляющейся грибовидной формой чашечек, резким истончением шеек, нетипичными очертаниями лоханок.

Необходимо также обратить внимание на **ширину коркового слоя** почек, особенно в области чашечек среднего и верхнего рога; уменьшение его, т.е. приближение чашечек к полюсам почек, говорит о наличии рубцово-склеротического процесса в паренхиме почки.

Изменение ширины просвета **мочеточника** на урограммах зависит от вида патологии и давности процесса. Врожденное расширение мочеточника обычно связано или с препятствием в юктавезикальном отделе его, или с нервно-мышечной дисплазией всей выводящей системы.

Приобретенное расширение мочеточников, как правило, сопровождается пузырно-мочеточниковым рефлюксом; степень расширения при этом самая различная. На урограммах мочеточник выполнен контрастным веществом на всем протяжении и не имеет физиологических цистоидов. Выполнение мочеточников контрастным веществом на всем протяжении без значительного расширения просвета может свидетельствовать о нарушении его тонуса вследствие воспалительных изменений.

Визуальная оценка состояния **чашечно-лоханочной системы** дает возможность выявить уменьшение размеров за счет сдавления окружающей паренхи-

мой. Можно отметить наличие дефектов наполнения, которые бывают обусловлены конкрементами, опухолевыми заболеваниями, сосудистыми компрессиями. Аномальное расположение чашечек и их шеек, оттеснение их к периферии почки чаще всего бывает связано с кистозными образованиями в паренхиме. При травматическом поражении или некротическом процессе удастся наблюдать проникновение контрастного вещества за пределы форникальных отделов чашечек в толщу почечной ткани.

Раньше одним из важнейших элементов трактовки экскреторных урограмм являлась оценка **функционального состояния почек** и способности мочевых путей эвакуировать мочу. Под функцией почек при рентгеноконтрастном исследовании понималась способность нефрона фильтровать контрастный препарат и концентрировать его в канальцевой системе. Обычно о функции почек судили по интенсивности контрастирования чашечно-лоханочных систем на протяжении первых 20–30 мин. экскреторной урографии. Но, как правило, этот визуальный метод неточен, так как существует ряд экстраренальных факторов, влияющих на оптическую плотность рентгеновского изображения. К таким факторам относятся: степень выраженности аэроколии, доза и химические свойства вводимого контрастного вещества, толщина мягких тканей в проекции почек, технические факторы, связанные с экспозицией и обработкой снимков, использование лекарственных препаратов, влияющих на диурез. Сейчас, с внедрением более совершенных методов лабораторной диагностики, определяющих функциональные способности почек, интерпретация экскреторных урограмм с этих позиций не проводится.

На результаты экскреторной урографии оказывает влияние некоторая нефизиологичность этого метода, так как контрастное вещество, вводимое в кровяное русло, является чужеродным веществом. Данное обстоятельство надо учитывать при чтении урограмм.

Рентгенологическая картина **верхних отделов мочевыводящих путей** при выведении почками высококонцентрированного контрастного препарата отличается рядом особенностей. Кроме длительной ретенции контрастного вещества в чашечно-лоханочной системе, нередко наблюдается заметное расширение собирательных почечных полостей, деформация форникальных отделов чашечек, ретракция почечных сосочков, расширение и извилистость мочеточников. Данные изменения возникают из-за того, что высококонцентрированное контрастное вещество обладает способностью оказывать местное воздействие на гладкую мускулатуру мочевыводящих путей, вызывая временное снижение тонуса чашечно-лоханочной системы и мочеточников. Нельзя также исключить возможность снижения этой резистентности при некоторых патологических состояниях, в частности при воспалительных заболеваниях мочевого тракта. Выполнение снимка на 40 минуте часто позволяет убедиться в нормализации тонуса мочевых путей и сделать заключение о физиологической природе выявленных ранее рентгенологических изменений.

Не менее важные выводы удается сделать на основании изучения данных о динамике мочевыделения при экскреторной урографии. Вне зависимости от состояния водного баланса организма пик мочевыделения наблюдается в течение первых 5 мин. исследования, что является следствием поступления в кровяное русло контрастного вещества, обладающего выраженным осмотическим эффектом. В этот период диурез увеличивается в 3–8 раз по сравнению с фоновым уровнем, и на урограмме нередко отмечаются отчетливые признаки нарушения пассажа мочи: пиелозктазия, деформация чашечек, расширение мочеточников.

Уже давно установлено, что при высоком диурезе мочевые пути не могут полностью справиться с эвакуацией мочи. Как свидетельствуют электромиографические исследования, резервные возможности гладкой мускулатуры мочевых путей в условиях форсированного диуреза быстро истощаются. В первую очередь это относится к чашечно-лоханочным системам внутривисцерального типа. В результате наблюдается компенсаторное расширение верхних мочевых путей и временное снижение их тонуса. Такое состояние продолжается до 20–30 минуты экскреторной урографии, после чего тонус гладкой мускулатуры частично восстанавливается, чашечно-лоханочные системы и мочеточники сокращаются и изгоняют излишки мочи.

Основным дифференциальным критерием форсированного диуреза от обструктивной уропатии служит принцип повторяемости рентгенологических изменений. Если на всей серии урограмм отмечаются однотипность и стабильная выраженность симптомов уродинамических расстройств, можно сделать вывод в пользу органического поражения мочевых путей.

### **Почечная ангиография**

Почечная ангиография позволяет оценить почечный кровоток и анатомическое строение почек (гипоплазия, киста, опухоль, сморщенная почка). Как правило, данный вид исследования проводится в специализированных отделениях и стационарах.

**Основным показанием** для проведения ангиографического исследования является наличие стойкой артериальной гипертензии. В детском возрасте причиной гипертензионного синдрома чаще всего служит порок развития почки и ее сосудистого русла. Около 25% всех почечных заболеваний обусловлены первичным поражением сосудистой системы или протекают с преобладанием в клинической картине выраженных гемодинамических нарушений в почках. Обычно к ангиографическому исследованию прибегают после выполнения экскреторной урографии.

Важное место занимает ангиография при так называемой эссенциальной гематурии, нефроптозе, гидронефрозе, опухолях и кистозных заболеваниях почек.

**Показания** к проведению почечной ангиографии в целом сводятся к следующим:

- “немая почка” – отсутствие или резкое снижение функции почки;
- “маленькая почка” – для диффдиагноза с гипоплазией и сморщиванием;

- опухоль почки или опухоль в брюшной полости для выявления ее причины (почки, надпочечники, печень);
- гидронефроз: при подозрении на добавочный сосуд и для определения хирургической тактики;
- патологическая подвижность почки и нефроптоз;
- стойкая артериальная гипертензия;
- травма почки – при подозрении на повреждение ее ножки;
- сращенная почка – при необходимости уточнения картины ее кровоснабжения.

**Противопоказаниями** к проведению ангиографии являются:

- тяжелые заболевания почек с азотемией;
- сердечная и легочная недостаточность;
- повышенная чувствительность к йоду.

На серии снимков, выполненных с короткими интервалами, различают артериальную (артериограмма), паренхиматозную (нефрограмма), венозную (венограмма) фазы и фазу экскреторной урограммы.

**В артериальную фазу** контрастное вещество заполняет почечные артерии и их ветви: в начале – основные ветви почечной артерии, позднее – разветвления почечной артерии 4-го порядка. На этом этапе можно определить варианты кровоснабжения почки, патологические изменения почечных артерий и их ветвей (стеноз, аплазия, гипоплазия, аневризма и др.).

На **фазе нефрограммы** профильтровавшееся контрастное вещество заполняет канальцы, достигая максимума к 6–7 секунде после введения контраста. В этой фазе можно оценить контур почек и почечную паренхиму. Дефекты заполнения паренхимы позволяют выявить внутрипочечные образования, тогда как интенсивность контрастирования и время наступления нефрофазы отражает функциональное состояние почек.

**Венозная фаза** характеризуется выведением контрастного вещества из почки по венам в общую почечную вену, что позволяет оценить венозный отток. Начало этой фазы – через 8–10 с.

**Фаза экскреторной урограммы** характеризуется заполнением чашечно-лоханочной системы контрастом, с последующим попаданием его в мочеточник и мочевого пузыря. Она практически не отличается от экскреторной урографии, за исключением более четкого контрастирования полостных систем почек.

Толкование артериограмм предусматривает определение уровня отхождения почечных артерий от аорты, их диаметра и характера ветвления в почке, насыщенности сосудистого рисунка в корковом слое, интенсивности и однородности нефрографического эффекта. Сопоставление артериограмм, выполненных в положениях лежа и стоя, дает возможность оценить степень натяжения и выраженность деформаций сосудистой ножки, изменение угла отхождения и диаметра магистральной артерии – выявить признаки стенотического процесса.



Большое диагностическое значение имеет выявление бессосудистых зон и участков повышенной васкуляризации, указывающих, соответственно, на возможность кистозных или опухолевых образований в почке.

Весьма характерна ангиографическая картина при множественных кистах в почечной паренхиме. На фазе нефрограммы отмечают множественные участки просветления округлой формы, соответствующие расположению нефункционирующих структур.

При тяжелых почечных заболеваниях, сопровождающихся грубыми сосудистыми нарушениями и значительными функциональными расстройствами, экскреторная урография может оказаться недостаточно эффективной в диагностическом плане из-за слабого контрастирования паренхимы и мочевыводящих путей. Ангиографическое исследование оказывает в этих случаях большую помощь в определении анатомических особенностей органов мочевого тракта и оценке тяжести почечного поражения.

### Цистоуретрография

**Показания к проведению исследования.** Цистоуретрография дает **возможность диагностировать:** пороки развития мочевого пузыря, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, опухоли мочевого пузыря, обструкцию шейки пузыря или уретры, вагинальный рефлюкс у девочек.

**Применяется** при длительной, резистентной к лечению лейкоцитурии, мочевой инфекции, персистирующей микрогематурии, расстройствах мочеиспускания, длительных болях в животе неясной этиологии, энурезе и дневном недержании мочи, гидронефротической трансформации почек, отсутствии или снижении функции почки с одной стороны, расширении мочеточников и выполнении их контрастом на всем протяжении на урограммах, подозрении на пузырно-мочеточниковый рефлюкс, всех видах удвоения почек.

#### **Противопоказания к проведению цистоуретрографии:**

- острые воспалительные заболевания мочевого пузыря и уретры;
- массивная гематурия;
- тяжелое состояние ребенка.

**Методика проведения цистоуретрографии.** После опорожнения мочевого пузыря производят катетеризацию мочевого пузыря и измеряют количество остаточной мочи. Далее по катетеру в мочевой пузырь вводят подогретый раствор контрастного вещества строго в определенной возрастной дозировке, соответствующей физиологической емкости мочевого пузыря (табл. 3.1). Введение контрастного вещества прекращают при появлении позыва на мочеиспускание.

Таблица 3.1  
**Ориентировочный объем мочевого пузыря**

Возраст	Объем, мл
До 1 года	35–50
1–3 года	50–90
4–5 лет	100–150
6–9 лет	150–200
10–12 лет	200–300
13–15 лет	300–400

**Первый снимок** экспонируется непосредственно после заполнения мочевого пузыря с таким расчетом, чтобы на цисторамме было получено изображение не только нижних, но и верхних мочевых путей.

**Второй снимок** производится в процессе мочеиспускания; у девочек его выполняют в прямой проекции, мальчиков укладывают в косое положение с отведенными бедрами для получения изображения мочеиспускательного канала на всем протяжении. Оптимальным для выполнения миксионного снимка является момент половинного опорожнения мочевого пузыря, когда мочевой поток достигает своего максимума за счет полного открытия уретральных сфинктеров и расслабления мышц тазовой диафрагмы.

**Интерпретация результатов исследования.** При оценке цистоуретрограмм обращают внимание на контуры мочевого пузыря, его размеры, возможный пузырно-мочеточниковый рефлюкс, форму уретры.

Бахромчатость контуров мочевого пузыря встречается при нейрогенном мочевом пузыре и значительной трабекулярности его слизистой оболочки. Двойной контур мочевого пузыря в нижних его отделах нередко наблюдается при его атонии. При дивертикулах на цисторамме имеется дополнительная тень, имеющая самые разнообразные формы и размеры. Выполнение одного или обоих мочеточников контрастным веществом свидетельствует о наличии у ребенка **пузырно-мочеточникового рефлюкса**. Рентгенологически различают рефлюкс **пассивный**, который регистрируется на цистораммах, выполненных до мочеиспускания, и **активный**, возникающий только в момент мочеиспускания. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс может возникать в связи с недостаточностью клапанного механизма устья мочеточников или быть обусловленным наличием различных пороков развития мочевого пузыря или уретры, а также наблюдаться при склерозе шейки мочевого пузыря, клапанах уретры, нейрогенном мочевом пузыре, при стенозах дистальной уретры. Нередко при исследовании девочек отмечается заброс контрастного вещества во влагалище (влагалищный рефлюкс).

У здоровых детей на цисторамме, выполненной в момент мочеиспускания, отмечается воронкообразный переход мочевого пузыря в мочеиспускательный канал. При **склерозе** шейки мочевого пузыря определяется уплощение его нижнего сегмента, контрастное вещество тонкой струей просачивается через шейку, а затем выполняет уретру нормального размера. Сравнительно легко диагностируются **инфравезикальные обструкции**, напоминающие по своему строению клапаны. Их отличительным признаком является значительное расширение проксимального отдела уретры и дополнительная сферическая тень, направленная своей выпуклой частью в сторону наружного отверстия мочеиспускательного канала. Существует большое количество вариантов строения уретры, особенно у девочек, поэтому при подозрении на стеноз для подтверждения диагноза необходимо провести функциональную диагностику процесса мочеиспускания.

Цистографическое исследование не позволяет выявить заболевания, протекающие с преимущественным поражением слизистой оболочки мочевого пузыря. В этих случаях более целесообразно проведение цистоскопии, которая позволяет непосредственно визуализировать просвет мочевого пузыря.

### **Осложнения при проведении рентгеноконтрастных исследований**

Развитие осложнений при проведении экскреторной урографии и других рентгеноконтрастных исследований связано с индивидуальной непереносимостью соединений йода и возникновением реакций по типу аллергических. Большинство реакций проявляются йодизмом – раздражением кожи и слизистых, проявления которого (кашель, насморк, слезотечение, кожная сыпь) обычно исчезают через несколько часов после исследования.

Также при внутривенном введении рентгеноконтрастных средств могут наступать изменения физико-химических свойств крови – снижается осмотическая резистентность эритроцитов, происходит их деформация, что может приводить к гемолизу и снижению СОЭ за счет нарушения электрического равновесия эритроцитов. Гемолиз приводит к высвобождению гистамина из эритроцитов, что провоцирует ангионевротические реакции, которые могут выражаться в виде ощущения жара или озноба, металлического привкуса во рту, головокружения, спазма гладкой мускулатуры, понижения АД и пр.

Возможно нефротоксическое действие рентгеноконтрастных веществ, которое, в первую очередь, проявляется поражением канальцевого аппарата, вплоть до развития острого интерстициального нефрита, тубулярного некроза и ОПН. Подобные изменения могут возникать в первые часы после введения.

Выделяют побочные реакции и осложнения при введении рентгеноконтрастных средств. **Побочные реакции** наблюдаются гораздо чаще, чем осложнения, и в большинстве случаев не требуют лечебных мероприятий, а купируются самостоятельно с окончанием введения препарата или к концу исследования. К ним относят: тошноту, рвоту, озноб, головокружение и головную боль, металлический привкус во рту, ощущение жара, умеренное понижение АД (в пределах 20 мм рт.ст.).

К **осложнениям** относятся анафилактический шок, другие аллергические проявления (ангионевротический отек, уртикарная и петехиальная сыпь, бронхо- и ларингоспазм, слюно- и слезотечение), коллапс, отек легких, судороги, сердечная аритмия, острая печеночная и почечная недостаточность, острая сердечно-сосудистая недостаточность вплоть до остановки сердца. Большинство осложнений могут стать причиной смерти, поэтому требуют незамедлительных лечебных мероприятий.

Побочные реакции и осложнения отмечаются у 4,8–5% пациентов, при этом медицинской помощи требуют только 1/3 из них. Риск смерти при урографии составляет 1: 20000–116000 исследований.

В большинстве случаев побочные реакции и осложнения развиваются в первые 15 мин. после введения препарата, и в подавляющем большинстве случаев это нетяжелые аллергические реакции. Однако возможность развития побочных реакций требует обязательного присутствия лечащего врача при введении препарата и в течение 15 мин. после введения.

**Первая помощь** должна быть оказана при первых признаках развития осложнений. В первую очередь необходимо прекратить введение рентгеноконтрастного препарата, если симптомы осложнения развились еще до окончания введения. Далее немедленно вводится **преднизолон внутривенно** (30–60 мг в растворе глюкозы). Перед началом введения рентгеноконтрастного вещества должен быть приготовлен шприц с преднизолоном, который находится рядом с врачом. Помимо этого можно ввести антидот йода – 30%-ный раствор тиосульфата натрия (20–30 мл). Побочные реакции можно купировать внутривенным введением хлорида или глюконата кальция – 10 мл 10%-ного раствора. Возможно также дальнейшее введение антигистаминных препаратов и фуросемида. В ряде случаев необходимо проведение реанимационных мероприятий.

**Профилактика** побочных реакций и осложнений от введения рентгеноконтрастных средств заключается прежде всего в строгой обоснованности назначения этого исследования, целесообразность которого должна быть оценена с точки зрения информативности и риска развития осложнений.

Далее необходим детальный сбор аллергологического анамнеза, при этом особое внимание следует обращать на предшествующие исследования с использованием рентгеноконтрастных средств, их название и развитие реакций от их применения. Если ранее была реакция на введение рентгеноконтрастного вещества, то вероятность повторного ее развития составляет от 16 до 35–40%. Предварительное введение пробной дозы рентгеноконтрастного вещества, часто практиковавшееся ранее, не должно применяться, т.к. не только является малоинформативным для прогнозирования аллергической реакции, но и способствует ускоренной сенсибилизации больного.

При риске развития реакций необходимо отдавать предпочтение неионизированным рентгеноконтрастным йодистым соединениям типа омнипак и ультравист, при применении которых риск осложнений значительно ниже.

Некоторые авторы предлагают предварительную гипосенсибилизирующую подготовку: пероральный прием метилпреднизолона (32 мг) за 12 и 2 ч до исследования или внутривенное введение комбинации  $H_1$ - и  $H_2$ -гистаминовых блокаторов.

### ***Радиоизотопные и эндоскопические методы исследования***

В детской нефрологической практике применяются **радиоизотопная** ренография, динамическая сцинтиграфия, статическая сцинтиграфия (сканирование), радиоизотопная реноангиография.

Эти методы позволяют более детально оценить почечный кровоток, функциональную активность паренхимы, функцию канальцев, выявить деструктивные поражения паренхимы, объемные образования и др.

Подробнее методика проведения, показания, противопоказания и оценка результатов описаны в специальной литературе.

Применение **эндоскопических** методов исследования обусловлено развитием волоконной оптики. Современные эндоскопические аппараты позволяют не только производить осмотр полостных органов, но и фиксировать изображение на видеопленку, производить при осмотре забор материала для гистологического исследования, производить небольшие операции (удаление полипа и др.). При этом благодаря дополнительным отведениям, одномоментно осмотр могут производить несколько человек. Среди эндоскопических методов исследования в детской нефрологии наиболее часто применяется цистоскопия.

**Цистоскопия.** Цистоскопия применяется для осмотра слизистой оболочки мочевого пузыря. Она дает **возможность** оценить состояние слизистой, определить топику устьев мочеточников, их количество, наличие гематурии или пиурии из одного или обоих мочеточников, выявить конкременты и инородные тела в полости мочевого пузыря, полипы, дивертикулы, уретероцеле и пр.

Цистоскопия **показана** при пузырно-мочеточниковом рефлюксе; подозрении на инородное тело, камень или опухоль мочевого пузыря; при гематурии или пиурии для выявления их источника и определения одно- или двусторонности (если источник выше мочевого пузыря); удвоении чашечно-лоханочной системы и мочеточников (для определения истинного удвоения); при подозрении на уретероцеле; в экстренных случаях (при травмах мочевого пузыря, для выявления причин почечной колики и др.)

**Противопоказаниями** к цистоскопии являются:

- непроходимость уретры для цистоскопа;
- острые дизурические явления.

При проведении цистоскопии **оценивают:** проходимость уретры (по диаметру цистоскопа); объем мочевого пузыря и состояние его слизистой, которая должна быть желтовато-розового цвета с просматривающимися разветвлениями сосудов; область шейки и мочепузырного треугольника, при патологии могут выявляться гиперемия, эрозии, кровоизлияния, буллы, налеты фибрина и пр.; наличие крови, гноя и кристаллов в полости мочевого пузыря; топику устьев мочеточников, их форму (овальная, щелевидная, серповидная и др.) и сократительную функцию, характер и силу выбрасываемой струи мочи, наличие в ней крови, гноя и др.

При оценке результатов цистоскопии следует помнить, что этот метод не дает возможности достоверно оценить глубину поражения стенки мочевого пузыря.

В специализированных клиниках при наличии соответствующего оборудования и квалификации врача-оператора помимо цистоскопии возможно проведение уретеро- и пиелоскопии.

## **Биопсия почки**

**Биопсия почки** – прижизненное морфологическое исследование почечной ткани.

Хотя первое описание открытой биопсии почек было сделано N.Gwyn еще в 1923 году, а в 1934 году R.Ball впервые произвел закрытую пункционную биопсию, только начиная с 50-х годов XX века этот метод исследования стал широко использоваться в нефрологической практике. По мнению C.L.Pirani (1980) в истории развития биопсии можно выделить три этапа. На первом этапе с 1952 по 1961 год происходило внедрение техники биопсии в клиническую практику, и лишь немногие медицинские центры использовали эту процедуру. На втором этапе с 1961 по 1975 годы биопсия почки получает широкое распространение в нефрологических клиниках как относительно безопасный и ценный диагностический метод. В это время для изучения биоптатов начинает использоваться электронная и иммуно-флюоресцентная микроскопия, что значительно увеличивает информативность исследования и его диагностическую ценность. На основании изученных биоптатов пересматриваются и уточняются представления о многих заболеваниях почек, появляются классификации, основанные на данных морфологических исследований. Начиная с 1975 года и по настоящее время продолжается третий этап в развитии биопсии почки, который связан с совершенствованием методов исследования биоптата, вплоть до генетических и молекулярных, что повышает диагностическую и прогностическую значимость исследования. Параллельно совершенствуются методики проведения и техника процедуры биопсии, что повышает ее надежность в диагностическом плане и снижает риск осложнений.

По способу проведения различают закрытую (чрескожную) биопсию и оперативную (открытую и полукоткрытую) биопсию. Закрытая биопсия почки в настоящее время является наиболее распространенным и безопасным методом исследования, при котором пункционная игла через кожу вводится в паренхиму органа; более того, только этот способ может использоваться для повторных биопсий. Однако при данном способе проведения биопсии возникают две проблемы: точная локализация пунктируемой почки и адекватное поведение больного, обеспечивающее доверительный контакт с врачом-оператором и выполнение его требований по ходу процедуры. Определение точной локализации почки может быть произведено с помощью экскреторной урографии (слепой метод R.Muehrcke et al., 1955), однако наиболее часто закрытая биопсия почки проводится под контролем ультразвукового секторального сканирования, что позволяет не только определить местоположение почки, но и контролировать ход иглы по мере выполнения процедуры.

Полукоткрытая биопсия проводится под анестезией, при этом ниже и вдоль 12-го ребра производится разрез и пальцем, тупо расслаивая ткани, находится нижний полюс почки, после чего по ходу пальца в почку проводится пункционная игла. Преимуществом этого метода является отсутствие необходимости в

контакте с больным, поэтому детям раннего возраста биопсия почки проводится полукоткрытым способом.

Открытая биопсия почки предполагает полное обнажение почки с последующим забором образца ткани. В настоящее время этот метод используется редко.

Проведение биопсии почки преследует три основные цели:

- 1) выяснение природы почечного заболевания и установление гистологического диагноза;
- 2) выбор терапии и оценка результативности лечебных мероприятий;
- 3) оценка прогноза заболевания, в первую очередь по выраженности нефросклероза.

При ряде заболеваний постановка диагноза возможна только по результатам морфологического исследования биоптата (почечные дисплазии, тубулоинтерстициальный нефрит и др.). По различным данным биопсия почки в 20–40% случаев принципиально изменяет диагноз, а у 30–35% нефрологических больных, биопсия почки не меняя клинический диагноз, существенно влияет на терапевтическую тактику, во многих случаях она помогает определить прогноз заболевания.

**Показаниями к биопсии почки у детей являются:**

1. Персистирующая протеинурия и гематурия неясной этиологии.
2. Гипертония неясного генеза.
3. Стероидрезистентный нефротический синдром.
4. Нефротический синдром в сочетании с гематурией и/или гипертензией (смешанная форма).
5. Стероидзависимый или часторецидивирующий нефротический синдром, если после курса терапии цитостатиками не удалось ликвидировать стероидзависимость или снизить частоту рецидивов.
6. Нефротический синдром, возникший в возрасте до 1 года.
7. Подозрение на вторичность нефропатии (при дизэмбриогенезе почечной ткани, почечном амилоидозе, системной красной волчанке, сахарном диабете и др.).
8. Семейный и наследственный нефрит.
9. Канальцевые дисфункции неясного генеза и подозрение на тубулоинтерстициальный нефрит.
10. Торпидное течение нефропатии.
11. Острая и хроническая почечная недостаточность неясного генеза; олиго-анурия более 2 недель.
12. Оценка состояния почечного трансплантата.
13. Решение вопроса о планируемой терапии и контроль за ее эффективностью (с использованием повторных биопсий).
14. Определение прогноза заболевания (в т.ч. на основании выраженности нефросклероза).

Биопсия почки, как и любое инвазивное исследование, не является абсолютно безопасным методом, поэтому, несмотря на простоту и доступность закрытой биопсии, проводимой под контролем ультразвукового секторального сканирования, возможно развитие осложнений этой процедуры. По мере совершенствования техники количество осложнений почечных биопсий снижается. Если на начальных этапах применения метода имели место летальные исходы или удаление почки вследствие биопсии, то за последние 15 лет таких случаев в мировой литературе не описано. Практически у всех больных в течение суток после биопсии выявляется микрогематурия и болевой синдром той или иной степени выраженности, которые поэтому некоторыми авторами не относятся к осложнениям процедуры. Общая частота значимых осложнений после биопсии почки составляет 2–4%.

**К осложнениям чрескожной почечной биопсии** относятся (в скобках указан % встречаемости):

1. Макро- (до 7–10%) и микрогематурия (до 100%);
2. Почечная колика (в том числе и вследствие обтурации кровяными сгустками – 10–16%);
3. Перинефральная и забрюшинная гематома (0,2–1,5%);
4. Артериовенозная фистула (до 1%);
5. Инфаркт почки (до 0,5%);
6. Анурия (до 0,1%);
7. Коллапс (до 0,1%);
8. Атония кишечника (до 0,05%);
9. Пункция большого ренального сосуда (до 0,05%);
10. Ренальная инфекция, нагноение паранефральной гематомы, сепсис (исключительно редко);
11. Ошибочная биопсия печени, селезенки, пневмоторакс (исключительно редко).

Количество противопоказаний к проведению биопсии почки с каждым годом снижается, что связано с совершенствованием методов диагностики, лечения и предупреждения осложнений.

Выделяют абсолютные противопоказания и относительные, связанные с повышенной вероятностью осложнений, наличие которых требует взвесить все “за” и “против” необходимости проведения биопсии.

#### **Противопоказания к биопсии почки:**

- Абсолютные:
  1. Единственная функционирующая почка;
  2. Неконтролируемое поведение больного (психическая неадекватность)<sup>1</sup>;

<sup>1</sup> Является противопоказанием только для проведения чрескожной биопсии почки, в том числе у детей до 5–6 лет.



3. Геморрагические диатезы и выраженная гипокоагуляция.
- Относительные:
    1. Гидронефроз;
    2. Антикоагулянтная терапия;
    3. Острая интратенальная инфекция и паранефрит;
    4. Поликистоз почек и большие почечные кисты;
    5. Выраженная артериальная гипертензия;
    6. Терминальная фаза хронической почечной недостаточности;
    7. Нефрокальциноз;
    8. Тяжелая анемия;
    9. Аневризма почечной артерии;
    10. Почечный туберкулез;
    11. Тромбоз почечных вен;
    12. Выраженная гиповолемия;
    13. Выраженная анорексия;
    14. Возраст ребенка до 1 года (за исключением случаев развития нефротического синдрома).

Информативность биопсии зависит от: 1) качества полученного биоптата (он должен содержать не менее 8–10 клубочков); 2) способов обработки материала (окраска гематоксилином и эозином, PAS-реакция, серебрение, трехцветное окрашивание, иммуногистохимическая обработка и др.); 3) методов микроскопии (светооптическая, электронная, иммунофлуоресцентная, иммуноэлектронная и др.) и 4) квалификации морфолога-исследователя. В последние годы в исследовании биоптатов все больше находят применение генетические и молекулярные методы исследования (метод гибридизации *in situ*, полимеразная цепная реакция, метод культивирования клеток клубочков и др.), которые направлены на выявление минимальных количеств антигена и их точной локализации. Особенно они важны для прогноза, поскольку позволяют уловить патологические процессы в самой ранней стадии, когда отсутствуют видимые морфологические изменения.

Таким образом, почечная биопсия является ценным методом исследования в арсенале детского нефролога, который позволяет провести корректную диагностику, выбрать адекватный метод лечения и определить прогноз заболевания.

## *Глава 4.*

### **Особенности патоморфологической оценки почечных биоптатов у детей**

В настоящее время большинство современных, как отечественных, так и зарубежных нефрологов в диагностических целях широко используют метод пункционной биопсии. Благодаря ему изменилось представление о функционально-морфологических нарушениях в почках (в том числе и у детей) при различных формах нефропатий. Кроме того, применение этого метода позволило решить целый ряд вопросов, касающихся этиологии и патогенеза многих заболеваний почек у детей и создать их новую классификационную структуру, постоянно совершенствуя её и выявляя ранее неизвестные формы (например, фибриллярный и иммунотактоидный варианты гломерулонефритов).

При организации этой процедуры необходимо, прежде всего, тщательное соблюдение всех требований к биопсии почек у детей с учетом существующих противопоказаний. В сопроводительном документе указывается не только диагноз, а представляется развернутая выписка из истории болезни конкретного пациента. Взятие биоптата производится под обязательным контролем УЗИ. И, конечно, должны строго соблюдаться требования и к правильному изготовлению гистопрепаратов.

Любой морфологический анализ нефробиоптатов, по мнению большинства современных исследователей, должен обязательно включать светооптическое исследование с использованием общеобзорных и рутинных гистохимических методов: окраска гематоксилином и эозином, реактивом Шиффа, по Массону (более предпочтительно) или по Ван-Гизон, импрегнация серебром на парафиновых срезах толщиной 2–3 мкм. С парафиновых блоков можно изготовить гистопрепараты для иммунофлюоресцентного или иммуногистохимического исследования. Хотя в последнее время многие патоморфологи предпочитают использовать для этого криостатные срезы, нужно иметь в виду, что получить криостатные срезы толщиной 2–3 мкм довольно сложно и, кроме того, это требует трехкратной пункции почки при взятии материала, так как для криостатных срезов используется нефиксированный биоптат, для светооптического анализа – забуференный формалин, а для электронной микроскопии – глютаровый альдегид. Электронно-микроскопический метод относится к обязательным исследованиям, при котором фрагменты нефробиоптата помещаются сначала в глютаровый альдегид, а затем осмируется по общепринятой схеме: после “проводки” материал заливается в эпон-аралдитные смолы. Предварительно делают полутонкие срезы, которые окрашиваются метиленовой синькой или толудиновым синим и используются в качестве обзорных; на них выбирают участки для изготовления ультратонких серийных срезов. Желательно при этом не ограничи-

ваться только одной гломерулой (или фрагментом её), а проанализировать структуру 2–3 гломерул.

Самые большие сложности возникают, когда в светооптических гистопрепаратах оказывается только фрагмент коркового вещества, а в нефробиоптате, предназначенном для электронно-микроскопического анализа имеется только мозговое вещество или наоборот. Это приводит к невозможности адекватной оценки заболевания.

В гистопрепаратах, предназначенных для светооптического анализа, в составе коркового вещества должны быть все основные слои: субкапсулярный, наружный, центральный, средний и обязательно юкстамедуллярный. Некоторые из заболеваний почки начинаются именно с юкстамедуллярной зоны (например ФСГС, когда гломерулы всех остальных слоёв либо не изменены, либо изменены минимально). Ни один из полученных срезов не должен быть изъят. На предметном стекле желательно наличие минимум трех срезов.

Учитывая современные требования к проведению светооптического исследования, в нефробиоптатах должно быть не менее 10-ти, а иногда и 25-ти гломерул (причем, для доказательства фокальных изменений должно быть изменено 95% из них). 25 гломерул в нефробиоптате в подростковом возрасте бывает редко, а в раннем детском возрасте – часто. Чтобы увеличить это количество, что необходимо для достоверности результатов, надо обязательно исследовать полутонкие срезы из другого фрагмента почки (обрабатываемого для электронной микроскопии). Соответственно светооптическому анализу будут подвергнуты совершенно другие гломерулы, иногда содержащиеся в большем числе, чем в парафиновых срезах.

Наиболее сложно диагностировать различные заболевания почек у детей в возрасте от одного до трех лет. Прежде всего, потому, что в этот период имеется много морфологических признаков, свидетельствующих о незаконченности процессов дифференцировки различных структур почки (признаков морфогенеза). Эти анатомо-физиологические особенности обязательно надо принимать во внимание, но до сих пор не имеется даже перечня их, не говоря о каких-то количественных нормативах, соответствующих каждому возрасту.

Процесс развития почек очень сложен и продолжается после рождения до 7–8 лет. В течение всего периода происходят многочисленные постепенные трансформации первоначальных структур.

У человека, как у всех млекопитающих, при внутриутробном развитии выделяют три стадии: предпочку (pronephros), туловищную первичную (mesonephros) и окончательную тазовую (metanephros). Первые две стадии – “транзиторные”. Предпочка формируется к концу третьей недели внутриутробного развития, располагается в шейном отделе у эмбриона человека и подвергается апоптозу в конце 4-ой недели (по некоторым данным через 48 часов), практически не функционируя. Однако в её составе имеются компоненты, являющиеся индуктором сле-

дующей генерации почки – первичной. В отличие от предпочки в первичной почке формируются канальцы и клубочки, расположенные в один ряд, в ней появляются нефроны (гломерулы, содержащие капилляры, и отходящие от гломерул тонкие изогнутые канальцы). Капилляры гломерул сообщаются с артериями, впадающими в аорту, а канальцы, эпителий которых имеет микроворсинки, сообщаются с целомом. К 8–10-ой неделе внутриутробного развития нефроны первичной почки подвергаются дегенерации, утрачивая постепенно (сверху-вниз) связь с аортой и целомом. Благодаря наличию мезонефральных нефронов возможна неизбирательная фильтрация, выделение азотистых продуктов обмена, а также реабсорбция солей, глюкозы и воды. Наибольшего размера первичная почка достигает на 2 месяце внутриутробного развития, затем она быстро регрессирует.

Структурная дифференцировка окончательной почки происходит по мере дегенерации нефронов первичной почки. Определенное время эти два образования (первичная и окончательная почка) сосуществуют и какое-то время одновременно функционируют. На 4–5 месяце внутриутробного развития первичная почка перестает существовать. Основное значение первичной почки – формирование мезонефрального протока, источника образования мочевыделительной системы окончательной почки (собираательные трубки, чашечки, почечные лоханки и мочеточники). А канальцевая система нефронов формируется из клеток метанефрогенной бластемы. Постепенно канальцы окончательной почки приобретают более сложную извитую форму и, сливаясь с собираательными трубками, формируют S-образную структуру. В S-образном нефроне различают дистальный и проксимальный канальцы; постепенно удлиняясь формируется петля Генле, на противоположном полюсе образуется двухслойная капсула клубочка. Внутренний слой (будущие подоциты) контактирует с эндотелиальными и мезангиальными клетками, прилежащими к базальной мембране капилляра, с которой срастается базальная мембрана внутреннего слоя капсулы. Сначала формируются нефроны юкстамедуллярной зоны, а постепенно все остальные. Параллельно с формированием нефронов происходит дифференцировка капиллярно-сосудистого русла клубочка, соединительнотканой стромы. В первичных гломерулах имеется 6–8 капиллярных петель.

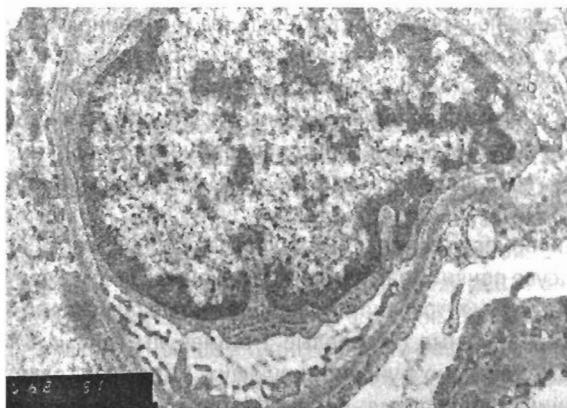
Окончательная структура почки создается к 32–36 неделе гестации. Позднее новые нефроны не образуются, а образовавшиеся постепенно приобретают строение, свойственное почке взрослого человека к 7–8 годам. Лучше, чем другие периоды этого процесса, изучены особенности структурной организации почки новорожденного ребенка. Эти особенности включают в себя, в частности, высокую плотность распределения гломерул (количество гломерул на определенную единицу площади в 5–7 раз больше, чем у взрослого). При восьмидесятикратном увеличении микроскопа в препарате новорожденного можно обнаружить несколько десятков гломерул, в то время как у взрослого – только около 10-ти. Их величина (диаметр) в 2–3 раза меньше в сравнении с таковым у взрос-

лого; располагаются они ярусами, но по мере роста канальцев (особенно в длину) топография их изменяется. Гломерулы могут располагаться гнездно, попарно, гроздевидно, иногда находясь непосредственно под тонкой соединительнотканой оболочкой почки (в субкапсулярном слое). В центральной части коркового вещества почки новорожденного гломерулы располагаются более компактно, чем на периферии. У взрослого человека в норме в субкапсулярном слое гломерул нет.

Процесс дифференцировки гломерул начинается с юкстамедуллярных нефронов и распространяется к капсуле почки. Поэтому в вышележащих слоях коркового вещества новорожденного (в центральном, наружном и субкапсулярном слоях) могут обнаруживаться фетальные (“незрелые”) гломерулы (рис. 4.2). Их структура резко отличается от активно функционирующих. Число капиллярных петель в них иногда ограничивается двумя–пятью. Диаметр их меньше, чем у взрослого, просветы капиллярных петель не определяются, стенки гломерулярных капилляров располагаются сближенно. Подоциты кубической формы в виде “частокола” окружают капиллярные петли снаружи (рис. 4.1, см. цв. вкл.). При электронномикроскопическом анализе они на значительном протяжении лишены педикул, разделены щелевыми диафрагмами шириной в 50–100 мкм и содержат небольшое количество мелких митохондрий. Эндотелиоциты лишены фенестр и пиноцитозных пузырьков. Гломерулярная базальная мембрана тонкая, неоднородная по плотности. Иммуногистохимически должен определяться коллаген IV (субъединицы  $\alpha 1$  и  $\alpha 2$ ); его отсутствие свидетельствует о невозможности дальнейшей дифференцировки.

К концу 1-го года жизни резко (в три раза) уменьшается плотность клубочков. К 2,5 годам формируется субкапсулярный слой. К этому времени гломерулы сравниваются по величине. В наружном слое коркового вещества сохраняются единичные фетальные гломерулы, иногда “запустевшие” гломерулы с деструктивными изменениями.

Высокая плотность гломерул в почках новорожденных и детей раннего возраста объясняется тем, что канальцевая система в целом короткая, проксимальные и дистальные канальцы еще не извиты, имеют S-образную форму. Диаметр их небольшой – на гистологических срезах видно, что они занимают гораздо меньшую площадь, чем у взрослого. В результате гломерулы располагаются сближенно. При электронномикроскопическом исследовании обнаруживается резкое уменьшение числа микроворсинок в нефроцитах проксимального отдела, а в дистальных канальцах слабо выражены цитоплазматические инвагинации. Кроме того, митохондрии в нефроцитах названных отделов располагаются диффузно по всей цитоплазме, в то время как у взрослого человека они сосредоточены в базальных компартментах. В почке у новорожденного канальцевые нефроциты активно митотически делятся. К двум-трем годам количество делящихся клеток резко уменьшается и исчезает неравномерное распределение гломерул.



**Рис. 4.2. Ребенок К., 13 лет. Диагноз : мезанглокапиллярный гломерулонефрит. Электронная микроскопия. Увеличение  $\times 1500$ . Эндотелиоцит, закрывающий весь просвет нераскрывшегося капилляра. Свойственно фетальным клубочкам с нераскрывшимися просветами капилляров у детей раннего возраста**

У новорожденного ребенка слабо развита петля нефрона. Канальцы петли могут плотно располагаться по отношению друг к другу. Они имеют узкий просвет и меньшую протяженность.

Морфологическая “незрелость” почки (незаконченность процессов дифференцировки) у детей раннего возраста сопряжена с определенными трудностями в функционировании этого органа.

Морфологические признаки продолжающегося постнатально морфогенеза почек у детей до трех лет часто трактуются патоморфологами как патологические, свидетельствующие о разных заболеваниях. К таковым, в частности, относятся мультигломерулярность, разные размеры гломерул, их сближенное расположение (гроздевидное, гнездовое, попарное), тонкая базальная мембрана и др., выявляемые при световой микроскопии. Однако нужно иметь в виду, что толщина базальной мембраны может быть измерена только при электронномикроскопическом исследовании. А все остальные признаки существуют в нормально развивающихся почках в указанном возрасте. В тоже время, преобладание фетальных гломерул в почке трехлетнего ребенка – это явный признак отставания органа в развитии. При этом признаки различных патологических повреждений (чаще всего признаки мезангиального склероза) в первую очередь появляются именно в таких гломерулах.

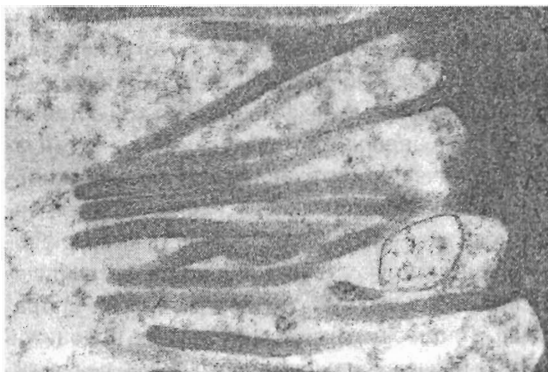
Особое значение приобретают обнаруженные изменения структурной организации подоцитов, в частности, их “распластывание на базальной мембране гломерул”, “слияние”, “набухание”, “отсутствие педикул” и др. У детей раннего постнатального возраста, особенно в периоде новорожденности, педикул очень мало, они еще не сформировались, а большая часть почечного фильтра в качестве наружных структур включает только трабекулы, на которых в дальнейшем педикuly и будут развиваться. В такой ситуации необходимо обращать внимание на локализацию подоцитов (в основном поверхностное или равномер-

ное распределение их вдоль гломерулярной базальной мембраны – на светооптическом уровне) и на общую структурную организацию этих высокоспециализированных клеток. При электронномикроскопическом исследовании в их цитоплазме имеется полный набор органелл, и на пике функциональной активности клеток хорошо развита гранулярная эндоплазматическая сеть, пластинчатый комплекс Гольджи, небольшое количество митохондрий, полисомы, и имеющаяся только в этих клетках крупная центральная пероксисома, часто содержащая липиды. Трабекулы подоцитов содержат большое количество микрофирилл и микротрубочек. Подоциты контактируют между собой при помощи щелевых диафрагм. Любые нарушения работы почек могут отражаться на ультраструктуре подоцитов. При различных гломерулопатиях в цитоплазме подоцитов накапливается большое количество крупных белковых включений, резко гипертрофируется эндоплазматическая сеть (иногда оба вида: гранулярная и агранулярная). Следует помнить, что у детей первого года жизни объем цитоплазмы подоцитов небольшой, все органеллы слабо развиты, синтетический аппарат представлен, в основном, полисомами.

При патологических состояниях цитоплазма подоцитов, лишенная органелл, часто отшнуровывается в виде фрагментов разной величины, педикулы могут трансформироваться в микроворсинчатые структуры (рис. 4.3), отходить от гломерулярной базальной мембраны на большом протяжении. Чем меньше возраст ребенка, тем на большем ее протяжении педикулы отсутствуют и в норме; указанный морфологический признак сам по себе в этих случаях не свидетельствует о наличии патологического процесса (например, болезни минимальных изменений).

При ультраструктурном анализе часто обнаруживается неспецифическое расширение и сглаживание отростков висцеральных эпителиальных клеток с потерей щелей между ними (так называемое слияние отростков подоцитов). Этот признак обнаруживается при различных гломерулярных заболеваниях, связанных с нефротическим синдромом и неспецифичен для нефротического синдрома с минимальными изменениями. Диагностировать гломерулонефрит с минимальными изменениями возможно при соответствующей клинической картине, отсутствии изменений при светооптическом и иммуноморфологическом исследовании. Иммуногистохимически в подоцитах фетальных гломерул выявляется белок эзрин, который обнаруживается также в поврежденных гломерулах.

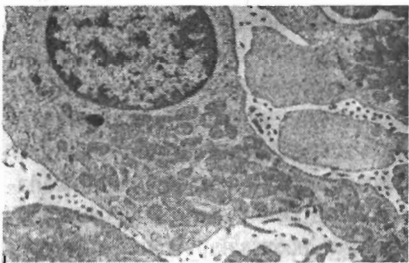
В настоящее время большое внимание уделяют так называемым “подоцитопатиям”. Этим термином объединяют генетически гетерогенную группу заболеваний, основным патогенетическим звеном которых являются нарушения со стороны подоцитов. Наиболее изучены подоцитопатии, обусловленные мутациями в гене NPHS1, NPHS2 и WT1. В последнее время описаны митохондриальные подоцитопатии, при этом их, как правило, подтверждают молекулярно-генетическими исследованиями и считают наследуемыми заболеваниями. Как правило, морфологически при этом обнаруживают “сглаживание педикул” и увеличение числа



**Рис. 4.3. Ребенок Ш., 5 лет. Диагноз: наследственный нефрит.** Электронная микроскопия. Увеличение  $\times 20\,000$ . Трансформация педикул в микроворсинкоподобные структуры

цитов и имеют право на существование в качестве определенного патологического симптома. Они определяются, например, при таких заболеваниях, как системная красная волчанка и коллаптоидная гломерулопатия.

Однако и у детей раннего возраста могут встречаться резко выраженные митохондриальные изменения, связанные не с обычным увеличением числа митохондрий, а с грубыми деструктивными изменениями в них. Качественно измененные митохондрии заполняют всю цитоплазму клеток (околоядерную, трабекулы, педиккулы); на этом фоне другие органеллы не видны (рис. 4.4–4.6). В таком случае можно предполагать наличие подоцитарной митохондриальной патологии.



**Рис. 4.4. Ребенок Ш., 1 год 7 месяцев. Диагноз: митохондриальная нефропатия.** Электронная микроскопия. Увеличение  $\times 25\,000$ . Резкое увеличение числа митохондрий в подоцитах

митохондрий в подоцитах. У детей раннего постнатального периода развития число митохондрий в подоцитах постепенно увеличивается, но это является морфологическим доказательством нормально протекающего постнатального морфогенеза почек и не относится к числу патологических признаков. У детей более старшего возраста такие изменения являются морфологическим признаком серьезных нарушений структурной организации подо-

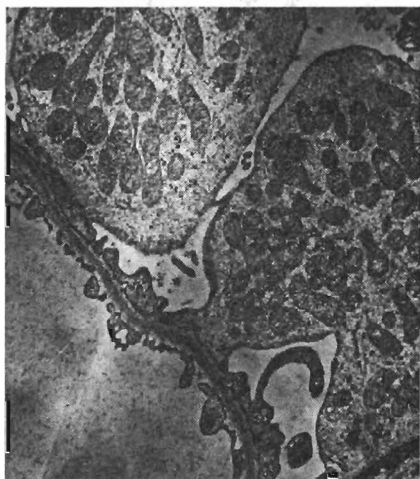
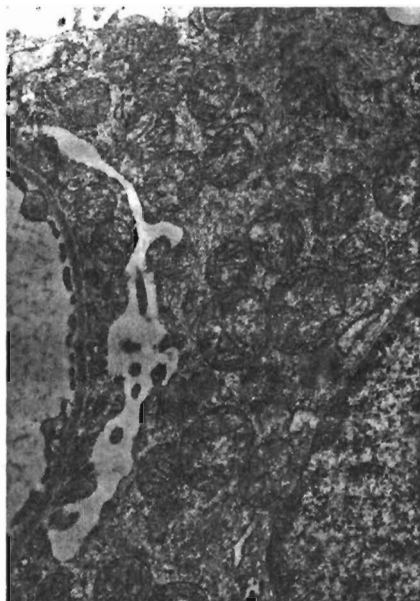
Резкие деструктивные изменения в цитоплазме подоцитов могут обнаруживаться и в результате лечения циклоспорином и другими лекарственными препаратами. В случаях циклоспориновой нефротоксичности при электронномикроскопическом исследовании выявляются многочисленные вакуоли и фрагментация цитоплазмы.

Подоциты (поврежденные), париетальные нефроциты капсулы, лейкоциты и фибриноген – активные элементы в создании “полулуний”, которые могут быть клеточными (как правило, очаговыми, способными разрушиться при правильном и сво-



временном лечении), клеточнофиброзными и фиброзными (часто циркулярными). Если в 60% обнаруживаемых при анализе биоптата гломерулах имеются указанные структуры – это свидетельствует о “нефрите с полулуниями”. Нефрит с полулуниями и быстро прогрессирующий гломерулонефрит не синонимичны, однако их описывают как тождественные. Быстро прогрессирующий гломерулонефрит – клинический синдром быстрой утраты функции почек, отмечается у больных с выраженными признаками гломерулонефрита. Нефрит с полулуниями – это гистопатологический феномен, характеризующийся тем, что более 50% клубочков в биоптате содержат полулуния. При биопсии у больных с быстро прогрессирующим гломерулонефритом часто обнаруживается нефрит с полулуниями. Но быстро прогрессирующий гломерулонефрит может возникать и при отсутствии нефрита с полулуниями, а интенсивное формирование гломерулярных полулуний выявляется в биопсии у пациентов, не имеющих клинического синдрома быстро прогрессирующего гломерулонефрита.

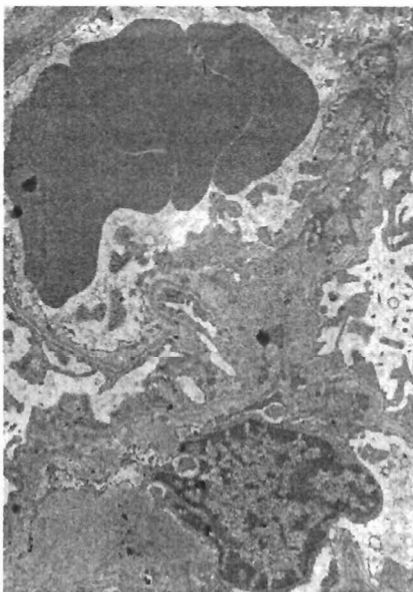
Гломерулярная базальная мембрана – основная часть фильтра. У взрослого человека толщина ее равна  $330 \pm 50$  нм у мужчин,  $305 \pm 45$  нм у женщин [Haas M., 2006]. У новорожденного минимальные нормальные значения ее составляют 135 нм [Haas M., 2006]; по другим данным в среднем толщина этой мембраны у новорожденных составляет 194 нм [Morita M., 1988]. К 1 году жизни толщина гломерулярной базальной мембраны варьирует в пределах 100–340 нм. С 1 года до 9 лет отмечается линейный



**Рис. 4.5-4.6. Ребенок Ш., 1 год 7 месяцев. Диагноз: митохондриальная нефропатия. Электронная микроскопия. Увеличение  $\times 25000$ . Увеличение числа, изменение формы и размеров, деструктивные и дегенеративные изменения митохондрий в подоцитах**

график увеличения ее толщины, которая в течение этого периода может варьировать в пределах значений 190–440 нм [Morita M., 1988] и, в конце концов, стабилизируется в районе среднего значения 330 нм (при минимальном – 230 нм), характерного для взрослых [Haas M., 2006].

В нормальных физиологических условиях гломерулярная базальная мембрана состоит из 3-х слоев: наружного (субэпителиального), центрального и внутреннего (субэндотелиального). Наружный и внутренний слои – неструктурированные тонкие образования, при разных иммунокомплексных формах гломерулонефрита содержащие разной величины, плотности и формы депозиты: субэпителиальные и субэндотелиальные. Центральная часть мембраны – *lamina densa* – практически обеспечивает избирательную проницаемость почечного фильтра и построена из особым образом упакованных белковых молекул, содержащих у подростков в норме коллаген IV ( $\alpha 5$ - $\alpha 6$ ), ламинин, а у детей раннего возраста – коллаген IV ( $\alpha 1$  и  $\alpha 2$ ) в фетальных гломерулах. При многих почечных заболеваниях мембрана бывает утолщена в разной степени за счет утолщения именно в *lamina densa*, остальные ее компоненты могут быть не изменены. В других случаях она истончена или резко деструктивно изменена (ветвистая, расслоенная, волокнистая, извилистая, комковатая, содержащая интрамембранные депозиты) (рис. 4.7–4.9). Утолщение и истончение *lamina densa* может быть либо диффузным, либо очаговым, что зависит от тяжести поражения. Иногда (у детей периода новорожденности) в некоторых участках мембраны *lamina densa* отсутствует (еще не сформирована или разрушена в случае формирования полунуний). При своевременной и корректной терапии возможно восстановление, если большая часть клеток, участвующих в ее создании (подоциты, эндотелиоциты, мезангиоциты) деструктивно не изменены.



**Рис. 4.7.** Ребенок Ш., 5 лет. Диагноз: наследственный нефрит. Электронная микроскопия. Увеличение  $\times 20\,000$ . Истончение ГБМ

При своевременной и корректной терапии возможно восстановление, если большая часть клеток, участвующих в ее создании (подоциты, эндотелиоциты, мезангиоциты) деструктивно не изменены.

В нормальных физиологических условиях в эндотелиоцитах клубочковых капилляров ядро окружено небольшим количеством цитоплазмы, в прилежащих к базальной мембране участках которой при субмикроскопическом исследовании находятся немногочисленные митохондрии, гранулярная эндоплазматическая сеть, небольшие липидные гранулы, а также микропиноцитоз-

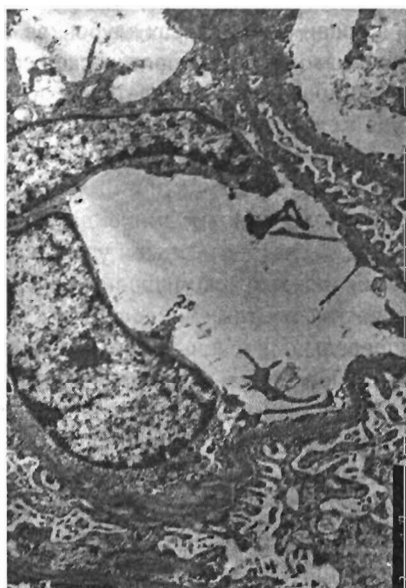
ные пузырьки. Тонкие отростки эндотелиоцитов распластаны по базальной мембране и содержат в своем составе “фенестры”, определяемые как незначительной величины пространства, содержащие в своем составе белки, регулирующие прохождение различных веществ и даже некоторых клеток как в капилляр, так и из него. На 10 мкм гломерулярной базальной мембраны таких фенестр содержится приблизительно 18. У детей раннего возраста фенестры и пиноцитозные пузырьки мало.

При различных формах почечных заболеваний количество эндотелиоцитов может увеличиваться, цитоплазматические отростки их гиперплазированы, в них увеличивается число митохондрий, расширена эндоплазматическая сеть, а митохондрии располагаются в ее петлях. Просветы капиллярных петель уменьшены или не определяются. Некоторые из этих признаков могут быть обнаружены у детей раннего возраста в норме (например, нераскрытые капиллярные петли, см. рис. 4.2). Ни один из перечисленных признаков не должен быть пропущен, и только при совокупности их можно предполагать наличие определенного патологического состояния почек.

Особое место в структуре гломерул имеют мезангиоциты – разнообразная популяция клеток как по происхождению, так и по функции. Морфологически



**Рис. 4.8.** Ребенок Ш., 5 лет. Диагноз: наследственный нефрит. Электронная микроскопия. Увеличение  $\times 30\,000$ . Резкое разволокнение ГБМ



**Рис. 4.9.** Ребенок Д., 6 лет. Диагноз: мезангиопролиферативный гломеруло-нефрит. Признаки дисморфогенеза. Электронная микроскопия. Увеличение  $\times 25\,000$ . Извилистый ход ГБМ

эти клетки отростчатые и располагаются в небольших участках – мезангиальных площадках межклеточного вещества рыхлой соединительной ткани. На светооптическом уровне это вещество малой плотности и довольно гомогенное. В норме количество мезангиоцитов в одной мезангиальной площадке не должно превышать 2–3. При патологических процессах в почках количество их может резко увеличиваться и их длинные отростки могут пронизывать гломерулярную базальную мембрану и проникать внутрь капиллярных петель. Некоторые из этих клеток способны продуцировать межклеточное вещество мезангиальных площадок в больших количествах, участвовать в создании гломерулярной базальной мембраны, а другие, видимо, способны трансформироваться в макрофаги. При определенных почечных заболеваниях (в том числе и у детей раннего постнатального периода) имеется гиперплазия мезангиальных площадок и увеличение числа мезангиальных клеток, отложение в мезангии депозитов. Чаще на светооптическом уровне отмечают гиперклеточность гломерул, не уточняя, какими клетками это состояние обусловлено. Термин “гиперклеточность” включает увеличение числа мезангиоцитов, эндотелиоцитов, подоцитов, а также клеток крови. Причем “гиперклеточность” в фетальных гломерулах не является доказательством пролиферации гломерулярных клеток и увеличения числа клеток крови в капиллярах клубочков, а зависит от особенностей их структурной организации. На светооптическом уровне в парафиновых гистопрепаратах идентифицировать все эти клетки не всегда возможно, а в полутонких срезах структура их и местоположение легко определяемы.

При некоторых заболеваниях почек в мезангии обнаруживается внеклеточный материал в виде плотных (чаще мелких) депозитов (иммунокомплексные гломерулонефриты); амилоида – гомогенного неплотного вещества, определяемого на светооптическом уровне при окраске Конго красным, а на электронномикроскопическом уровне – в виде тончайших переплетающихся хаотически расположенных микрофибрилл; при фибриллярном гломерулонефрите тоже определяются микрофибриллярные депозиты, выявляемые только на электронномикроскопическом уровне при отрицательной окраске Конго красным, такие, но более грубые микрофибриллярные депозиты имеются и в гломерулярной базальной мембране.

Практически в большинстве случаев при болезнях почек в патологический процесс вовлекаются различные отделы канальцевой системы, чаще проксимальные и дистальные, в нормальных физиологических условиях ответственные за процесс реабсорбции. У детей от 0 до 3-х лет эти отделы коротки и мало извиты. Нефроциты их в этот период способны митотически делиться, за счет чего происходит постепенное удлинение этих отделов и всей канальцевой системы нефронов в целом. Митозы в нефроцитах канальцевой системы (рис. 4.10–4.11, см. цв. вкл.) могут быть обнаружены и в подростковом возрасте, что бывает крайне редко, является морфологическим признаком, свидетельствующим

прежде всего о потенциальных способностях данных клеток к регенерации. Чаще в канальцевой системе определяются серьезные грубые нарушения, проявляющиеся в резко выраженной белковой дистрофии, определяемой в нефроцитах канальцев при светооптическом анализе, а также имеются морфологические признаки субатрофии, полной атрофии канальцевой системы и некроза. Эти изменения могут быть результатом деструктивных нарушений гломерул и быть составным компонентом тубулоинтерстициальных изменений в почке, сопровождающих разные формы нефропатий. Кроме того, они наблюдаются в качестве первичных деструктивных изменений при пиелонефрите и интерстициальном нефрите, развивающихся и прогрессирующих по разным причинам в почках детей разного возраста, в том числе у детей от 0 до 3-х лет. В последнее время тубулоинтерстициальный компонент выявляется все чаще, чему способствуют различные персистирующие вирусы, в т.ч. цитомегаловирус и вирус Эпштейн–Барр, а также длительное применение различных лекарственных препаратов, обладающих высокой эффективностью, но способных при длительном применении вызвать необратимые изменения в канальцевой системе и привести сначала к нерезко выраженному интерстициальному склерозу, а затем и к очаговому. На светооптическом уровне определяются морфологические признаки вирусного патоморфоза в виде наличия крупных клеток в канальцах с крупными ядрами, иногда имеющих вид “совиного глаза”, канальцевые клетки резко разобщены. При электронномикроскопическом исследовании отмечается нестабильность клеточных мембран, образование ламеллярных структур, иногда расположенных между канальцевыми клетками, связи между которыми окончательно утрачены (рис. 4.12). Все перечисленные изменения больше выражены в проксимальных, реже в дистальных канальцах. Кроме того иногда в эпителиальных клетках, ин-



**Рис. 4.12.** Ребенок С., 14 лет. Диагноз: мезангиопролиферативный гломерулонефрит. Почечный дисморфогенез. Электронная микроскопия. Увеличение  $\times 30\,000$ . Разволокнение тубулярной мембраны и нарушение взаимосвязей между нефроцитами в проксимальных канальцах

терстиции и капиллярах определяются вирусные частицы. Очень часто в этих же канальцах имеются морфологические признаки кистозной трансформации: просветы канальцев расширены (иногда значительно), выстилающие их эпителиальные клетки уплощены, в просветах иногда обнаруживается зоинофильное и PAS-позитивное содержимое.

В большинстве случаев изменяются артериальные сосуды микроциркуляторного русла, в том числе и приносящие артериолы: стенки их утолщены, склерозированы, иногда с мононуклеарной инфильтрацией разной степени выраженности. Просветы лимфатических сосудов резко расширены, как правило при констатируемой УЗИ реномегалии.

У детей в возрасте от 0 до 3-х лет при гломерулопатиях редко регистрируются обширные инфильтративные участки в интерстиции.

В заключении еще раз подчеркнем, что оптимальная интерпретация почечных биоптатов возможна при комплексной оценке световой микроскопии, иммунофлуоресценции (и/или иммуногистохимии) в сочетании с электронной микроскопией и должна обсуждаться во взаимосвязи с клинической историей болезни. Необходимо учитывать те морфологические особенности детей, которые свойственны данному возрасту и не являются патологическими.

### **Примеры наблюдений из практики**

#### **Наблюдение из практики 1.**

1. Ребенок М., 4 года 6 месяцев.

Наследственностьотягощена по линии отца – мочекаменная болезнь. Мочевой синдром выявлен после перенесенной ангины в виде протеинурии 0,066–1,89 г/л, гематурии до 10 в п/зр, лейкоцитурии до 15 в п/зр. В динамике протеинурия нарастала до 2,06 г/л, слабость, снижение аппетита, появление отечного синдрома. При поступлении пастозность лица, голеней, передней брюшной стенки, повышение СОЭ до 20 мм/ч, протеинурия 2,97 г/л, гематурия 6 в п/зр, биохимические признаки нефротического синдрома. По результатам УЗИ – реномегалия; определялась ангиопатия сосудов сетчатки. Гормонотерапия в дозе 2 мг/кг в течение 8 недель без эффекта.

Клинический диагноз: Гломерулонефрит, гормонорезистентный нефротический синдром. Парциальное нарушение функции почек I.

Результаты морфологического исследования: в гистопрепаратах имеется 41 гломерула разных размеров, расположенных неравномерно (гнездно, попарно) (рис. 4.13, см. цв. вкл.); 8 из которых (меньшего размера) – фетальные, в большинстве из них отсутствуют капиллярные петли, определяются островки малодифференцированных клеток (рис. 4.14, см. цв. вкл.). В фетальных гломерулах (4-х) признаки мезангиального склероза (рис. 4.15–4.17, см. цв. вкл.). В большинстве остальных гломерул – мезангиопролиферативный гломерулонефрит (в некоторых из этих гломерул с фибропластическим компонентом).

В канальцевой системе резко выраженные признаки вирусного патоморфоза, белковой дистрофии. Приносящие артериолы и некоторые из интерстициальных с умеренно выраженной моноклеарной инфильтрацией. В одной из междольковых артерий резко утолщена стенка, узкий просвет. Лимфатические протоки расширены. Иммуногистохимическое обследование: – IgM линейно по базальной мембране капилляров+++ (рис. 4.18, см. цв. вкл.), IgG++, IgA+, C3++ (рис. 4.19, см. цв. вкл.).

**Заключение.** Учитывая наличие фетальных гломерул раннего периода внутриутробного развития, можно сказать, что у данного пациента на фоне почечной дисплазии развился мезангиопролиферативный гломерулонефрит с фибропластическим компонентом.

Канальцевый вирусный патоморфоз.

#### **Наблюдение из практики 2.**

Ребенок Я., 2 года 11 месяцев

Клинический диагноз. Нефротический синдром (дизэмбриогенез почечной ткани?). Бронхообструктивный синдром (аллергический бронхоальвеолит? Бронхиальная астма?).

Дебют НС в данном случае возник после перенесенной пневмонии у часто болеющего ребенка; ОРВИ протекали с бронхообструктивным компонентом, длительно не купирующимся стандартной схемой терапии. При осмотре обращают на себя внимание множественные стигмы соединительнотканного дизэмбриогенеза; отставание физического развития.

Результаты морфологического исследования: в гистопрепаратах имеется 25 гломерул (за исключением трёх) небольшого диаметра. При анализе срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, в большинстве гломерул полость капсулы не определяется. 5 гломерул с мезангиальным склерозом при окраске пикрофуксином по Ван Гизон. В остальных – фибропластический компонент разной степени выраженности. Капиллярные петли клубочков не раскрыты в большинстве гломерул. Среди гломерулярных клеток преобладают клетки с очень крупными ядрами (возможно, моноциты, подоциты), а также видны эритроциты и другие клетки крови. Только в 5 гломерулах определяются приносящие артериолы. Все артериолы с резко утолщенной стенкой иногда без просвета, и деструктивно изменены, с умеренно выраженной моноклеарной инфильтрацией. Имеются помимо мелких крупные кисты, образовавшиеся как на месте канальцев, так и гломерул, с мукопротеоидным детритом (рис. 4.20–4.23, см. цв. вкл.). Артерии среднего калибра с периадвентициальным склерозом. Межканальцевый сетчатый склероз и интерстициальный очаговый как в корковом, так и в мозговом веществе (рис. 4.24, см. цв. вкл.). Резко выраженный, скорее всего, поливирусный патоморфоз.

**Заключение:** кистозная дисплазия почек, выраженный мезангиальный склероз на фоне незаконченности формирования структур почки. Вирусный патоморфоз (ЦМВ?, токсоплазмоз?). Наследственный синдром Jeune (Жёна)?

## Глава 5.

# Основные синдромы при заболеваниях почек и мочевыводящих путей

### Мочевой синдром

Важнейший синдром при заболеваниях почек, который часто оказывается единственным признаком патологии у детей. Мочевой синдром может иметь несколько характеристик.

**Протеинурия** – вариант мочевого синдрома, при котором в моче выявляется повышенное количество белка. Наиболее информативным является определение белка, выделяемого с мочой за сутки – суточная протеинурия.

В норме в моче всегда имеется минимальное количество белка, не выявляемое стандартными пробами. Концентрация белка в моче здоровых детей составляет до 200 мг/сут.

Классификация протеинурий учитывает степень выраженности, молекулярную массу белка (селективность), источник протеинурии (табл. 5.1).

В зависимости от степени выраженности выделяют следовую, умеренную и массивную протеинурию. У взрослых и подростков незначительной (следовой) является протеинурия до 1,0 г/сут, умеренной – до 2,0–2,5 г/сут, массивной (высокой, нефротической) – более 2,5–3,0 г/сут, при которой возможно развитие нефротического синдрома. Такое деление, несмотря на его условность, имеет важное клинко-диагностическое значение. Источником белка при следовой протеинурии может быть любой отдел мочевыделительной системы (от почек до уретры); умеренная протеинурия имеет, как правило, ренальное происхождение (канальцы и клубочки); источником массивной протеинурии практически всегда являются клубочки почек.

У детей, особенно грудного и младшего возраста, критерии оценки выраженности протеинурии иные, т.к. абсолютное количество белка в крови ребенка намного ниже и, следовательно, абсолютные потери его с мочой меньше. Так, у ребенка раннего возраста развитие нефротического синдрома возможно при уровне протеинурии около 1 г/сут. Поэтому в детском возрасте принято считать высокой протеинурию, превышающую 1,0 г/м<sup>2</sup>/сут или более 50 мг/кг/сут; умеренной – до 1,0 г/м<sup>2</sup>/сут. Следовой можно считать протеинурию 0,2–0,5 г/м<sup>2</sup>/сут.

Следовая протеинурия может выявляться у здоровых детей в “разовых” анализах мочи, однако постоянное присутствие следов белка в моче настораживает педиатра в плане латентно текущей почечной патологии и требует детального нефрологического обследования ребенка.

В зависимости от молекулярной массы белка, определяемого в моче, протеинурия может быть селективной и неселективной.



Таблица 5.1

## Рабочая классификация протеинурий

<i>Степень выраженности</i>	<i>Молекулярная масса</i>	<i>Происхождение</i>	<i>Частота выявления</i>	<i>Сочетание с другими симптомами</i>
<b>Следовая</b>	<b>Селективная</b> (альбумин, низкомолекулярные белки)	<b>Преренальная:</b> нагрузочная ортостатическая идиопатическая застойная фебрильная беременных переполнения и др.	<b>“Разовая”</b>	<b>Изолированная</b>
<b>Умеренная</b>			<b>Транзиторная</b> (преходящая)	<b>Сочетанная</b>
<b>Массивная</b> (высокая)	<b>Неселективная</b> (с высокомолекулярными белками)	<b>Ренальная:</b> канальцевая клубочковая <b>Постренальная</b>	<b>Интермиттирующая</b> (периодическая)  <b>Персистирующая</b> (постоянная)	

При **селективной** протеинурии в моче выявляются только низкомолекулярные белки, профильтровавшиеся из плазмы. Около 70% белков мочи здорового человека приходится на долю уромукоида, секретируемого эпителием канальцев почек. Доля глобулярного белка (профильтровавшегося из плазмы) в моче здоровых людей невысока. В норме фильтруются белки с невысокой молекулярной массой, близкой с массой альбумина: альбумины (молекулярный вес (МВ) 65–69 тыс. Дальтон), подфракция  $\beta$ -глобулинов – трансферрин (МВ 90 тыс. Дальтон),  $\alpha_2$ -мукопротеид (МВ 45 тыс. Дальтон),  $\alpha_2$ -мукопротеид (МВ до 150 тыс. Дальтон),  $\gamma$ -глобулины (МВ до 150 тыс. Дальтон). Не фильтруются в норме  $\gamma$ -глобулины с МВ выше 150 тыс. Дальтон,  $\beta$ -липопротеины, фибриноген и др.

Селективная протеинурия развивается из-за повышения фильтрации белка в клубочках почки при целостном гломерулярном фильтре (преренальная протеинурия) или его незначительном повреждении. Такая протеинурия характерна для нефротического синдрома с минимальными изменениями, при котором изменяется зарядно-селективная функция клубочка. Канальцевая протеинурия, связанная с нарушением реабсорбции профильтровавшегося белка, также является селективной.

Важное значение, особенно при следовой протеинурии, может иметь оценка экскреции альбумина. В норме с мочой выводится 30–60 мг альбумина в сутки (нормоальбуминурия); повышение его количества до 300 мг/сут называется микроальбуминурией, более 300 мг/сут – макроальбуминурией. Повышение экскреции альбумина всегда свидетельствует о почечном (клубочковом или канальцевом) генезе протеинурии.

**Неселективная** протеинурия возникает при более грубых нарушениях гломерулярного фильтра, прежде всего гломерулярной базальной мембраны, и ха-

рактеризуется присутствием в моче не только низкомолекулярных, но и крупномолекулярных белков, например,  $\alpha_2$ -глобулинов (с МВ более 150 тыс. Дальтон) и  $\gamma$ -глобулинов. Неселективная протеинурия является прогностически неблагоприятным признаком.

Протеинурия в зависимости от причины может быть преренальной (при интенсивно текущих катаболических процессах, например, при выраженной гипертермии, гемолизе, миеломной болезни), ренальной (при различной патологии клубочка и канальцев почки), постренальной (при патологии мочевыводящей системы).

**Преренальная протеинурия** может носить **функциональный** характер. Такая протеинурия выявляется после значительных физических нагрузок (нагрузочная протеинурия), что часто обнаруживается у спортсменов; при длительном нахождении в ортостатическом положении (ортостатическая протеинурия) у лиц определенных профессий, требующих длительного стояния (парикмахеры, хирурги и др.), при нефроптозе, повышенной подвижности почки. Протеинурия по типу ортостатической может иметь место при гиперлордозах поясничного отдела позвоночника. Существует так называемая “маршевая протеинурия”, часто наблюдаемая у солдат после длительных переходов. К функциональным относят идиопатическую преходящую протеинурию, протеинурию при высокобелковой диете или переедании, при беременности, застойных явлениях в большом круге кровообращения (застойная протеинурия), при введении норадреналина, при стрессе, протеинурию новорожденных детей первых дней жизни, а также лихорадочную (фебрильную) протеинурию. Функциональная протеинурия всегда преходящая и, как правило, является селективной и следовой, реже умеренной.

Преренальные протеинурии “переполнения” могут выявляться при значительном повышении белка в сосудистом русле (“переполнение” сосудистого русла белком), что приводит к повышенной его фильтрации в клубочках почки. Такие состояния имеют место при заболеваниях, сопровождающихся повышенной продукцией либо распадом белков (миеломная болезнь, парапротеинемии, миоглобинурия, лизоцимурия и др.), а также при инфузиях белковых растворов (например, альбумина). Такая протеинурия носит следовой или умеренный характер, но также описаны случаи высокой протеинурии.

**Ренальная протеинурия**, в свою очередь, может быть клубочковой и канальцевой, хотя зачастую в конкретной ситуации сложно провести подобное разграничение.

**Клубочковая протеинурия** возникает при повреждении или нарушении свойств гломерулярной базальной мембраны и характерна для иммунных и неиммунных гломерулопатий.

Клубочковая протеинурия выявляется при гломерулонефритах, почечном амилоидозе, диабетическом и гипертензивном нефросклерозе, а также тромбозе почечных вен, “застойной почке” и пр.

При гломерулонефритах базальная мембрана клубочка повреждается вследствие отложения иммунных комплексов или антител, что приводит к повышению ее проницаемости для белка. При нефротическом синдроме с минимальными изменениями в гломерулах нет выраженного морфологического повреждения базальной мембраны, однако изменяются ее свойства – теряется отрицательный заряд, что делает мембрану проницаемой для мелких отрицательно заряженных белковых молекул альбумина. Важную роль при этом играют также клетки клубочка, особенно подоциты. Именно дисфункция подоцитов, наряду с изменением заряда базальной мембраны, является важнейшим звеном патогенеза нефротического синдрома с минимальными изменениями, что находит свое отражение в часто употребляемом термине “болезнь ножек подоцитов”.

**Канальцевая протеинурия** развивается в результате нарушения функциональной способности канальцев нефрона (особенно проксимальных) реабсорбировать белок из первичной мочи.

У взрослого человека в физиологических условиях может фильтроваться до 1–2 г белка в сутки. Профильтровавшиеся в полость капсулы клубочка низкомолекулярные белки в норме почти полностью реабсорбируются в канальцах. Поэтому при нарушении реабсорбции протеинурия, как правило, не выше умеренной (до 2 г/сут) и носит селективный характер. Нарушение обратного всасывания белка в канальцах подтверждается повышением концентрации в моче альбумина и  $\beta_2$ -микроглобулина, которые в норме почти полностью реабсорбируются.

Помимо этого, в просвет канальцев может поступать воспалительный белок при поражениях тубулоинтерстициальной зоны.

Канальцевая протеинурия характерна для интерстициального нефрита, пиелонефрита, острого канальцевого некроза, некоторых первичных тубулопатий, калийпенической почки, отторжения почечного трансплантата и др.

**Постренальная протеинурия** может быть связана с продукцией воспалительных белков и распадом лейкоцитов и бактериальных клеток при инфекционно-воспалительных заболеваниях мочевыводящего тракта, а также с продукцией бокаловидными клетками уроэпителия слизи – уромукоида Тамма-Хорсфолла. Чаще постренальная протеинурия бывает следовой, реже – умеренной и практически никогда – массивной.

Протеинурия иногда является единственным признаком почечного заболевания и тогда называется изолированной. Постоянная изолированная протеинурия наблюдается при нефротическом синдроме с минимальными изменениями в гломерулах, почечных дисплазиях, наследственном нефрите, амилоидозе почек и др.; изолированная интермиттирующая протеинурия может выявляться при повышении подвижности почек и нефроптозе.

**Гематурия** (патологическая эритроцитурия) – патологическое выделение с мочой эритроцитов. О гематурии можно говорить, если при микроскопии мочевого осадка обнаруживается более 3–5 эритроцитов в поле зрения; либо более

1000 эритроцитов в 1 мл мочи в пробе по Нечипоренко; либо более 1 млн. эритроцитов в пробе по Аддис-Каковскому, либо более 700 эритроцитов в минуту в пробе по Амбурже.

В зависимости от выраженности различают макро- и микрогематурию. При макрогематурии экскреция эритроцитов с мочой превышает 100 млн в сутки, а моча приобретает цвет “мясных помоев”. Макрогематурия характерна для острого постстрептококкового гломерулонефрита, IgA-нефропатии, ряда урологических заболеваний. Для микрогематурии характерно отсутствие изменения цвета и обнаружение эритроцитов лишь при микроскопии мочевого осадка.

В зависимости от причины выделяют: внепочечные гематурии (преренальные), связанные с нарушением коагуляции и тромбообразования; ренальные гематурии, вызванные патологическим процессом в почечной ткани, и постренальные, обусловленные патологией мочевыводящих путей. Данные отечественных и зарубежных авторов по причинам гематурии у детей обобщены в рабочей классификации Л.С.Приходько и О.А.Малашиной (табл. 5.2).

По продолжительности гематурия бывает кратковременной (эпизодической; например, при прохождении камня по мочевой системе, при фебрильных состояниях, после физических нагрузок, как токсическая реакция на лекарственные препараты), интермиттирующей (при IgA-нефропатии) или стойкой (персистирующей) с различной степенью выраженности, что наблюдается при наследственных нефритах, некоторых вариантах гломерулонефритов, некоторых видах почечных дисплазий.

Гематурия может быть изолированной, т.е. единственным проявлением заболевания; а может сочетаться с протеинурией, лейкоцитурией, кристаллурией. Из-за богатства кровоснабжения нефрона могут возникать явления шунтирования мелких почечных сосудов, что сопровождается появлением эритроцитов в моче. В таких случаях изолированная гематурия называется эссенциальной.

Изолированная гематурия интермиттирующего и персистирующего характера наиболее трудна для диагностики и является, по мнению большинства нефрологов, показанием к проведению почечной биопсии.

По результатам трехстаканной пробы выделяют **инициальную** (начальную) гематурию, характерную для поражений уретры и простаты; **терминальную** (конечную), выявляемую при поражениях простаты и шейки мочевого пузыря; и **тотальную**, характерную для заболеваний почек, мочеточников и мочевого пузыря. Тотальная гематурия может быть односторонней и двусторонней – в зависимости от того, из одного или обоих мочеточников кровь попадает в мочевой пузырь. Выявляется одно- или двусторонность гематурии при цистоскопии с раздельной катетеризацией мочеточников.

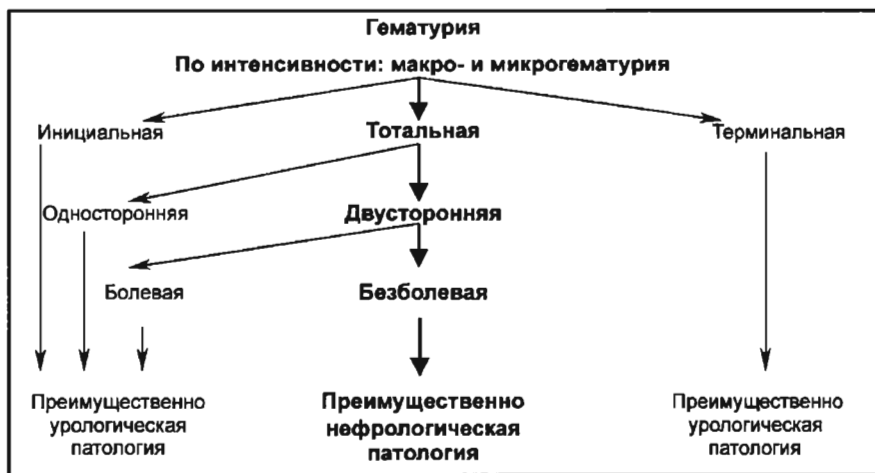
В зависимости от выраженности болевого синдрома гематурия может быть болевой и безболевой. В большинстве случаев нефрологическая патология проявляется тотальной двусторонней безболевой гематурией, тогда как другие варианты гематурий требуют исключения урологической патологии (рис. 5.1).

Таблица 5.2

**Основные причины гематурии (Л.С.Приходина, О.А.Малашина, 2000)**

<p><b>I. ПОЧЕЧНЫЕ ПРИЧИНЫ (паренхиматозный источник):</b></p> <p><b>1. Гломерулярные поражения:</b></p> <p><b>1.1. Пролиферативные:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– постстрептококковый ГН;</li> <li>– мезангиопролиферативный ГН;</li> <li>– мембранопролиферативный ГН;</li> <li>– IgA-нефропатия;</li> <li>– нефрит при болезни Шенлейн-Геноха;</li> <li>– быстро прогрессирующий ГН;</li> <li>– ГН при системной красной волчанке;</li> <li>– синдром Гудлассера;</li> <li>– идиопатическая смешанная криоглобулинемия.</li> </ul> <p><b>1.2. Непролиферативные:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– наследственный нефрит;</li> <li>– нефротический синдром с минимальными изменениями;</li> <li>– фокальный и сегментарный гломерулосклероз;</li> <li>– мембранозный ГН;</li> <li>– нефросклероз (диабетический, гипертонический);</li> <li>– болезнь тонких базальных мембран;</li> <li>– нефропатия при серповидно-клеточной анемии.</li> </ul> <p><b>2. Негломерулярные поражения.</b></p> <p><b>2.1. Врожденные:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– поликистозная болезнь почек (аутосомно-доминантная и рецессивная);</li> <li>– губчатая почка;</li> <li>– простые кисты.</li> </ul> <p><b>2.2. Тубуло-интерстициальные нефропатии:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– дизметаболическая нефропатия с оксалатной и/или уратной кристаллурией;</li> <li>– интерстициальный нефрит;</li> <li>– пиелонефрит;</li> <li>– острый канальцевый некроз.</li> </ul> <p><b>2.3. Опухоли:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– опухоль Вильмса;</li> <li>– ангиомиолипома (туберозный склероз);</li> <li>– почечно-клеточная карцинома.</li> </ul>	<p><b>II. ВНЕПОЧЕЧНЫЕ ПРИЧИНЫ (заболевания мочевого тракта):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– воспаление мочевых путей (уретрит, цистит и др.);</li> <li>– специфическая инфекция (туберкулез);</li> <li>– шистоматоз;</li> <li>– травма, операция, инородное тело, обструкция;</li> <li>– камни;</li> <li>– уретральный дивертикул, пролапс;</li> <li>– уретероцеле;</li> <li>– кисты;</li> <li>– опухоли (переходно-клеточная карцинома).</li> </ul> <p><b>III. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕЧНЫХ СОСУДОВ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– пороки развития артерий, вен;</li> <li>– тромбоз или эмболия вен, артерий;</li> <li>– аневризма, гемангиома;</li> <li>– артериовенозная фистула;</li> <li>– синдром nutcracker.</li> </ul> <p><b>IV. СИСТЕМНЫЕ НАРУШЕНИЯ КОАГУЛЯЦИИ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– коагулопатии;</li> <li>– тромбоцитопатии.</li> </ul> <p><b>V. ПРОЧИЕ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– гиперкальциурия;</li> <li>– физическая нагрузка;</li> <li>– использование антикоагулянтов;</li> <li>– синдром Нейл-Пателла;</li> <li>– люмбалгически-гематурический синдром;</li> <li>– юношеский ревматоидный артрит;</li> <li>– последствия почечной биопсии;</li> <li>– эндометриоз;</li> <li>– гипертрофия или аденокарцинома простаты;</li> <li>– болезнь Фабри.</li> </ul>
---	--

На ренальный характер гематурии указывает обнаружение эритроцитарных зернистых цилиндров в общем анализе мочи. Изменение морфологии эритроцитов, выявляемое при фазово-контрастной микроскопии мочевого осадка, также может свидетельствовать о почечном происхождении гематурии (преимущественно гломерулярной, реже – канальцевой). При этом более 80% эритроцитов имеют неправильную форму, резко различаются по величине, их мембрана имеет раз-



**Рис. 5.1. Выявление нефро- и урологического характера гематурии**

рывы или ундулирует. Если же большинство эритроцитов имеют правильную форму и не отличаются по размеру, то гематурия носит преимущественно внепочечный генез. При этом следует учитывать возможную постренальную деформацию эритроцитов, связанную с колебаниями pH, условий хранения мочи и др.

**Патогенез ренальной гематурии** до конца не ясен. Возможно несколько механизмов попадания эритроцита в нефрон. Во-первых, эритроциты могут проникать в нефрон путем пассажа через поры гломерулярной базальной мембраны (гломерулярный механизм); однако не отмечено четкого параллелизма между степенью повреждения базальной мембраны клубочка и выраженностью гематурии. Во-вторых, местом выхода эритроцитов могут являться перитубулярные капилляры, расположенные в непосредственной близости к канальцам (капиллярно-канальцевый механизм). В-третьих, определенную роль может играть изменение заряда мембраны эритроцита. Известно, что снижение нормального отрицательного заряда эритроцитов отражает потерю отрицательного заряда базальной мембраны клубочка. У большинства больных с различными гематурическими нефритами выявлено снижение заряда эритроцитов периферической крови. К изменению заряда мембраны эритроцита может приводить воздействие лекарственных препаратов, различных антигенов, алкоголь и др. В-четвертых, может изменяться форма эритроцита, что будет способствовать его попаданию в нефрон. На форму эритроцита могут влиять как внутренние факторы (состояние гемоглобина и его связь с мембраной), так и внешние (антигены, лекарственные токсины, механические повреждения и др.).

Одним из вариантов гематурии является гемоглобинурия – присутствие в моче свободного гемоглобина – которая, как правило, сочетается с протеинурией,

эритроцитурией и цилиндрурией. Появление гемоглобина в моче характерно для состояний, сопровождающихся внутрисосудистым гемолизом и ДВС-синдромом (воздействия токсических веществ, лекарственных препаратов и природных гемолитических ядов, укусы змей и насекомых и др.).

Процесс диагностического поиска при синдроме гематурии чрезвычайно сложен и, по мнению большинства нефрологов, представляет наибольшие дифференциально-диагностические трудности. У детей гематурия является наиболее частым вариантом мочевого синдрома (как изолированная, так и сочетанная с другими синдромами) и, в отличие от взрослых, в абсолютном большинстве случаев носит ренальный характер. Из всех заболеваний почек и мочевой системы у детей около 1/3 протекает с гематурией. Поэтому для постановки правильного диагноза при выявлении гематурии важно проведение тщательного обследования больного с выявлением других признаков заболевания, даже не имеющих, на первый взгляд, отношения к почечной патологии; подробный сбор анамнеза заболевания и жизни ребенка, семейного анамнеза; дополнительные методы обследования, в том числе - исследование морфологии эритроцитов мочевого осадка и биопсия почечной ткани с морфологическим исследованием биоптата, зачастую единственный способ постановки диагноза.

**Лейкоцитурия** – вариант мочевого синдрома, при котором в общем анализе мочи определяется более 5 лейкоцитов в поле зрения у мальчиков и более 8–10 – у девочек, в пробе мочи по Нечипоренко – более 2000 лейкоцитов, в пробе по Аддис-Каковскому – более 2 миллионов лейкоцитов. Лейкоцитурия может иметь различную выраженность и в случаях, когда лейкоциты покрывают все поля зрения (или более 200 в поле зрения), называется пиурией.

Причиной лейкоцитурии в большинстве случаев является микробно-воспалительный процесс в почечной ткани или мочевыводящих путях, при этом лейкоцитурия, как правило, сочетается с бактериурией. Бактерии могут обнаруживаться при проведении общего анализа мочи; можно выявить бактериурию при исследовании 1 мл из средней порции свежесобранной мочи при свободном мочеиспускании – если в ней обнаруживается не менее  $10^4$  микробных тел, бактериурия считается истинной. При отсутствии бактерий в моче лейкоцитурия называется абактериальной и может являться признаком интерстициального воспаления в почечной ткани, не связанного с микробной инвазией; либо связана с наличием L-форм бактерий. Наиболее часто при бактериурии выявляются грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, особенно кишечная палочка. Из грамположительных бактерий могут высеваться стафилококки, энтерококки и стрептококки. Выявление изолированной бактериурии в общем анализе мочи не является диагностически значимым, за исключением обнаружения специфических возбудителей, например палочки Коха.

Большое значение в плане диагностики лейкоцитурии имеет определение морфологии лейкоцитов мочевого осадка. Выявленное преобладание нейтрофилов

свидетельствует о бактериальном воспалении (даже в отсутствие бактериурии), тогда как преобладание моно- и лимфоцитов в мочевом осадке характеризует иммунный или вирусный процесс. Эозинофильная лейкоцитурия может обнаруживаться при дисметаболических нарушениях, атопических реакциях.

В установлении локализации воспалительного процесса при лейкоцитурии в определенной степени помогает трехстаканная проба. Преимущественно инициальная лейкоцитурия наиболее характерна для уретрита и простатита; преимущественно терминальная – для пришеечного цистита, простатита, дивертикула мочевого пузыря. Тотальная лейкоцитурия характеризует цистит, пиелонефрит, туберкулез почки; она выявляется при развитии инфекционно-воспалительного процесса на фоне обструктивной уropатии (мочекаменная болезнь), при тубуло-интерстициальном нефрите.

Таким образом, источники лейкоцитурии могут быть различными. По уровню поражения ОМС лейкоцитурия может быть почечной (гломерулы и канальцы) и внепочечной (из верхних мочевых путей – лоханки и мочеточники; из нижних мочевых путей – мочевого пузыря и уретра).

**Цилиндрурia** – выявление в моче цилиндров (гиалиновых, восковидных, зернистых). Основу цилиндров составляет урoпротеин, продуцируемый эпителием извитых канальцев, белки (при протеинурии), продукты распада лейкоцитов и бактериальных клеток (при микробно-воспалительных процессах), эритроциты (при гематурии) и пр. Цилиндры формируются в полости канальцев нефрона из масс мукопротеидов, в которых задерживаются клеточные элементы, белки или капельки жира, и представляют собой “внутренний слепок” с канальца, своеобразную “пробку”, вымываемую с мочой. Цилиндрурia, как правило, не бывает изолированной и сочетается с гематурией, протеинурией и лейкоцитурией. Общая характеристика мочевых цилиндров представлена в таблице (табл. 5.3).

Эритроцитарные цилиндры фактически наблюдаются только при гломеруло-нефрите.

Лейкоцитарные цилиндры наиболее часто определяются при пиелонефрите, интерстициальном нефрите, могут присутствовать в экссудативную фазу пролиферативного гломерулонефрита. При пиелонефрите могут встречаться бактериальные цилиндры (редко).

Жировые цилиндры и почечные клетки с жировыми включениями иногда встречаются при различных тубулоинтерстициальных поражениях, а также при нефротическом синдроме.

Восковые цилиндры формируются в дистальных частях нефрона и указывают на их поражение.

**Кристаллурия** – определение в моче кристаллов различных солей. Наиболее часто это оксалаты (оксалурия), ураты (уратурия), фосфаты (фосфатурия) и цистин (цистинурия). Кристаллурия возникает вследствие первичных (при дисметаболической нефропатии) или вторичных (при пиело- или интерстициаль-



Таблица 5.3

**Характеристика мочевых цилиндров**

<b>Тип</b>	<b>Описание</b>	<b>Значение</b>
<b>Простые цилиндры</b>		
Гиалиновые	Мукопротеиновый матрикс, секретируемый канальцами; профильтровавшиеся белки	Неспецифические; присутствуют в нормальной моче, но их количество возрастает при низком диурезе или протеинурии
Восковидные	Формируются в дистальных отделах нефрона; матрикс содержит сыровоточные белки	Присутствуют при далеко зашедшей почечной недостаточности
<b>Цилиндры с включениями</b>		
С эритроцитами	Белковый матрикс с различным количеством эритроцитов; часто выглядят красно-оранжевыми	Образуются при почечной гематурии; присутствуют при пролиферативном гломерулонефрите (изредка также при кортикальном некрозе или при остром повреждении канальцев)
С эпителиальными клетками	Белковый матрикс с различным количеством канальцевых клеток	Обнаруживаются при остром повреждении канальцев, гломерулонефрите и нефротическом синдроме
С лейкоцитами	Белковый матрикс с различным количеством лейкоцитов	Обнаруживаются при интерстициальном нефрите, пиелонефрите
Гранулярные	Капельки канальцевых белков в гиалиновом цилиндре	Присутствуют при любой форме нефрита, вызывающего повреждение канальцев
Жировые	Капельки свободного жира или канальцевые клетки с капельками жира в белковом матриксе	Обнаруживаются при любой форме нефрита, но наиболее многочисленны при нефротическом синдроме и болезни Фабри
Пигментные	Состоят из плотной зернистой массы	Могут быть обнаружены при гемоглобинурии, миоглобинурии
Смешанные	Гиалиновые цилиндры с различными клетками, такими как эритроциты, лейкоциты или канальцевые клетки	Обычно обнаруживаются при пролиферативном гломерулонефрите
Различные другие	Содержат кристаллы или бактерии	Бактериальные цилиндры патогномотичны для пиелонефрита
Псевдоцилиндры	Составлены из агрегированных уратов, лейкоцитов, бактерий, артефактных примесей	Важно не спутать с истинными цилиндрами

ном нефрите) обменных нарушений. При дисметаболической нефропатии кристаллурия может носить изолированный характер, но чаще выявляется в сочетании с другими вариантами мочевого синдрома.

**Синдром дизурических расстройств**

**Дизурические расстройства** – нарушения акта мочеиспускания, проявляющиеся в изменении ритма мочеиспусканий (учащение или урежение), болью или резью при мочеиспускании, дневным или ночным недержанием или неудержанием мочи. Для оценки степени дизурических расстройств необходимо учитывать также количество мочи и суточный ритм ее выделения.

Выраженные расстройства мочеиспускания характерны для нарушений нижних мочевых путей (мочевой пузырь, уретра, простата) и наблюдаются при нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, цистите, уретрите, стриктурах и пр. Для заболеваний только почечной паренхимы дизурические расстройства не характерны.

**Боль** при мочеиспускании возникает при раздражении или воспалении шейки мочевого пузыря или уретры, обычно вследствие бактериальной инфекции, повышенной экскреции белка, кристаллов солей, прохождения камня и др.

**Поллакиурия** – учащенное мочеиспускание без общего увеличения объема мочи. Появление поллакиурии указывает на снижение эффективной емкости мочевого пузыря. Возникает при воспалении слизистой мочевого пузыря и подслизистых структур из-за инфильтрации и отека, натяжения стенки мочевого пузыря и снижении ее эластичности. Мочеиспускание малыми порциями и, как правило, сопровождается болью, императивными позывами к мочеиспусканию, ложными позывами (тенезмами) после опорожнения мочевого пузыря. Поллакиурия наблюдается при инфекции мочевого пузыря, уретры и простаты, инородных телах или камнях в мочевом пузыре и пр.

**Энурез** – ночное недержание мочи, постоянное наличие которого после 3-летнего возраста или возникновение вновь может быть связано с задержкой созревания нервно-мышечного аппарата мочевого тракта, с нарушением его регуляции со стороны ЦНС, нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, инфекцией, стенозами мочеиспускательного канала, задним клапаном уретры (у мальчиков).

**Недержание мочи** – непроизвольное мочеиспускание без позывов, может наблюдаться при экстрофии мочевого пузыря, эписпадии, пузырно-влагалищном свище, эктопии устья мочеточников, нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, цистите и др. От недержания следует отличать **неудержание мочи**, при котором позыв к мочеиспусканию есть, но ребенок не может удержать мочу; часто недержание мочи проявляется в виде “подпускания в трусы”, когда небольшое количество мочи изливается за короткое время, пока ребенок достигнет туалета. Неудержание может наблюдаться при остром цистите и уретрите, камне или опухоли мочевого пузыря, нарушении нервной регуляции и нейрогенном мочевом пузыре.

**Странгурия – затруднение мочеиспускания** из-за нарушения проходимости уретры и шейки мочевого пузыря; может быть полным и частичным. При частичной странгурии ребенок мочится самостоятельно, но полного опорожнения мочевого пузыря не происходит, т.е. сохраняется “остаточная” моча. Такие состояния развиваются при нарушениях проходимости пузырно-уретрального сегмента, фимозе и пр.

При полной странгурии ребенок самостоятельно не мочится. Причины полной странгурии: стриктуры уретры, травмы и камни уретры и пр.

Довольно часто странгурия наблюдается при острых циститах у детей раннего возраста. Хроническая странгурия развивается при поражениях спинного мозга.

**Острая задержка мочи (ишурия)** – отсутствие самостоятельного мочеиспускания при переполненном мочевом пузыре и наличии позывов к мочеиспусканию. Может развиваться при остром уретрите, неврогенной задержке мочи, опухоли и стриктуре уретры, камне уретры или шейки мочевого пузыря.

Остро возникающие дизурические явления требуют исключения хирургической патологии и воспалительных заболеваний мочевыводящих путей. Длительные существующие расстройства мочеиспускания чаще всего развиваются вследствие нарушений нервной системы.

### ***Синдром канальцевых дисфункций***

Канальцевые нарушения имеют место при многих заболеваниях почек и заключаются в недостаточности одной или нескольких их функций.

Функции почечных канальцев многообразны: 1) реабсорбция глюкозы, аминокислот, низкомолекулярных белков и других веществ; 2) поддержание водно-электролитного баланса; 3) осмотическое концентрирование и разведение; 4) ацидо-аммонιοгенез; 5) секреция различных веществ; 6) участие в метаболизме и реализации действия некоторых биологически активных веществ (витамин Д, альдостерон, антидиуретический гормон, паратгормон).

Роль канальцев почки в поддержании водно-электролитного, кислотно-основного, фосфорно-кальциевого и других видов обмена трудно переоценить. В проксимальных канальцах почки всасывается большинство профильтровавшихся из крови веществ: практически вся глюкоза, аминокислоты, абсолютное большинство бикарбонатов и фосфатов, две трети натрия, воды, хлора, калия, кальция и др. В проксимальных канальцах образуется активный метаболит витамина Д; здесь же клетки-мишени для паратгормона. В дистальных канальцах и собирательных трубках наряду с всасыванием натрия и осмотически свободной воды происходит секреция ионов калия, водорода, аммиака, хлора. Дистальные канальцы являются местом действия альдостерона и антидиуретического гормона.

Неудивительно, что канальцевые дисфункции могут носить разнообразный характер – от изолированных (например, при почечной глюкозурии, почечном несахарном диабете, цистинурии и пр.) до тяжелых комплексных нарушений (при болезни де Тони-Дебре-Фанкони, почечной недостаточности, нефротоксических поражениях и пр.) и часто приводят к нарушению гомеостаза.

В зависимости от причины можно условно выделить четыре группы канальцевых дисфункций:

1. Функциональные нарушения канальцев без их структурного изменения, связанные с врожденными или приобретенными нарушениями ферментных и мембранных систем клеток эпителия канальцев или их ответа на регуляторные стимулы. К этой группе относятся наследственные тубулопатии, некоторые виды дизметаболических нефропатий.

2. Органическое поражение канальцев и интерстиция, наблюдаемое при тубулоинтерстициальном нефрите, пиелонефрите, токсических поражениях почки, кристаллуриях.
3. Сочетанное нарушение ферментативных систем и структурные изменения. Характерны для кистозных дисплазий, течения наследственных тубулопатий с развитием мочекаменной болезни и нефросклероза, для поражения солями тяжелых металлов.
4. Тубулоинтерстициальный компонент при гломерулопатиях, представляющий собой комплекс функциональных нарушений канальцев, развивающийся при вовлечении их в патологический процесс при гломерулонефрите.

Клинически тубулярные расстройства могут проявляться: полиурией с гипертоничной (при солевом диабете, почечной глюкозурии) или гипо(изо)тоничной мочой (при почечном несахарном диабете, хронической почечной недостаточности); рахитоподобным синдромом (при фосфат-диабете, витамин Д-зависимом рахите); артериальной гипертензией (при дисплазиях, тубулоинтерстициальном нефрите); гематурией (при токсической нефропатии, поликистозе); нефрокальцинозом и нефролитиазом (при болезни де Тони-Дебре-Фанкони, цистинурии); ацидозом (при проксимальном и дистальном канальцевом ацидозе), а также другими симптомами.

Нарушения функции канальцев в детском возрасте подразделяют на первичные – при наследственных тубулопатиях; либо вторичные – приобретенные, при развитии тубулоинтерстициального нефрита, пиелонефрита и т.п. Наследственные нарушения канальцев, как правило, носят специфический характер, часто с изолированным нарушением одной из функций, тогда как приобретенные канальцевые дисфункции неспецифичны и многофакторны.

### **Отечный синдром**

Под отечным синдромом понимают состояния, сопровождающиеся возрастанием по сравнению с нормой объема жидкости в тканях организма. При увеличении объема интерстициальной жидкости менее, чем на 15% от нормального ее содержания, отеки клинически, как правило, не выявляются, т.е. являются скрытыми. Когда же объем интерстициальной жидкости увеличивается приблизительно на 15% и более, отеки становятся клинически явными.

По степени распространенности отеки могут быть местными (отечность век, лица, лодыжек, крестца, наружных половых органов и др.) или распространенными (генерализованными). Генерализованные отеки могут иметь различную степень выраженности – от умеренных (например, сочетание отечности лица, голеней и стоп) до ярко выраженных с развитием асцита и анасарки.

Скрытые отеки можно выявить тремя способами. Во-первых, контролируя объем выпитой и выделенной ребенком жидкости с поправкой на интенсивность потоотделения (повышается при высокой температуре окружающей сре-

ды, лихорадочных состояниях, физической нагрузке), на потери жидкости с дыханием (при физиологическом и патологическом тахипное), прием веществ с диуретической активностью (чай, кофе, мочегонные препараты и др.) – в нормальных условиях количество выпитой и выделенной жидкости приблизительно равны. Во-вторых, путем систематического взвешивания ребенка – при развитии скрытых отеков будет отмечаться прибавка веса. В-третьих, с помощью пробы Мак-Клюра–Олдрича (“волдырная проба”) – внутрикожно в предплечье вводится 0,2 мл физиологического раствора, в результате чего образуется волдырь, по скорости рассасывания которого судят о гидрофильности тканей. У здорового ребенка первого года жизни волдырь рассасывается за 15–20 минут, 1–5 лет – за 20–25 минут, у детей старшего возраста и взрослых – около 40 минут). При развитии отеков время рассасывания волдыря сокращается из-за повышения гидрофильности тканей.

Явные отеки выявляются при осмотре больного, путем пальпации (голеней, крестца и др.), перкуссии (при асците, гидротораксе, гидроперикарде), с помощью инструментальных методов (визуализация жидкости в брюшной полости при УЗИ).

### **Патогенез отеков при заболеваниях почек**

В развитии отека имеют место несколько механизмов:

- положительный водный баланс (накопление воды в организме);
- повышение гидростатического давления крови;
- понижение коллоидно-осмотического (онкотического) давления крови;
- повышение коллоидно-осмотического давления в тканях в результате накопления осмотически активных веществ (натрия и других электролитов, белков, продуктов метаболизма);
- повышение проницаемости капилляров под воздействием гуморальных факторов и медиаторов (гистамин, серотонин, кинины, простагландины и др.) или при нарушении трофики капиллярной стенки (гипоксия, воспаление, расстройства нейро-гуморальной регуляции);
- нарушение нервной и гуморальной регуляции водно-электролитного обмена (повышение активности антидиуретической и антинатрийуретической систем, вторичный альдостеронизм, гипотиреоз, изменение чувствительности волюмо- и осморецепторов и др.);
- нарушение лимфооттока, препятствующее удалению жидкости и коллоидов, профильтровавшихся в капиллярном русле, но не реабсорбировавшихся обратно в полость капилляра.

Обмен жидкостей между кровью и тканями происходит в микроциркуляторном русле, преимущественно в капиллярах, а также венолах. Согласно теории Старлинга на внутрисосудистую жидкость действуют две силы (рис. 5.2). Первая способствует выходу жидкости из сосуда в ткань. Она представлена гидростатическим давлением, т.е. давлением крови на стенку сосуда. Вторая сила

препятствует выходу жидкости из сосудистого русла и направлена в полость сосуда. Она складывается из онкотического давления белков плазмы крови и сопротивления ткани, определяемого ее тургором.

В артериальной части капиллярного русла гидростатическое давление выше суммарного онкотического давления и давления ткани. Разница между ними определяет общее капиллярное давление, которое составляет  $+10-15$  мм рт.ст. Положительное капиллярное давление крови, т.е. направленное из полости капилляра, обуславливает выход жидкости из капилляров в окружающие ткани. По мере продвижения крови по капиллярному руслу и выхода жидкости в ткань уровень гидростатического давления снижается и сравнивается с онкотическим, т.е. образуется "зона равновесия", где процессы выхода жидкости из капилляра и возврат в него уравновешены. В венозной части капилляров гидростатическое давление ниже суммарного онкотического и тканевого, капиллярное давление становится отрицательным и составляет  $-10-15$  мм рт.ст., т.е. направлено в полость капилляра, что приводит к возврату тканевой жидкости в сосудистое русло. Таким образом, количество вышедшей в ткань и возвращенной жидкости приблизительно равны. Немаловажную роль в поддержании равновесия между тканевой и внутрисосудистой жидкостью играют лимфатические капилляры, которые дренируют избыток тканевой жидкости и белков.

Избыточное накопление жидкости в ткани, т.е. отек, развивается при повышении гидростатического давления либо при снижении онкотического (тканевое давление невелико и изменяется в меньших пределах, поэтому меньше влияет на развитие отека).

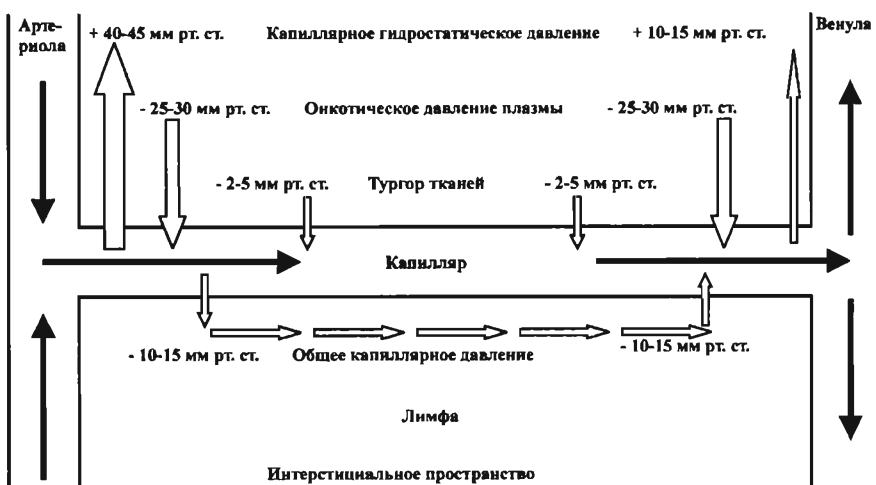


Рис. 5.2. Силы, воздействующие на распределение жидкости между плазмой и интерстициальным пространством (объяснение в тексте)

В зависимости от ведущего механизма можно выделить **гидростатические (нефритические)** и **гипоонкотические (нефротические)** отеки, характеризующие, соответственно, нефритический и нефротический синдром.

**Гидростатические** отеки развиваются при повышении гидростатического давления, сопровождающегося гиперволемией и повышением проницаемости капилляров. При этом онкотическое давление плазмы, как правило, остается нормальным. При повышении гидростатического давления зона равновесия смещается в венозную часть капиллярного русла и, таким образом, увеличивается зона выхода жидкости из капиллярного русла в ткани, а зона обратного всасывания сокращается. При значительном повышении гидростатического давления усиленный выход жидкости в ткани наблюдается даже при неизменной капиллярной стенке.

Центральную роль в повышении гидростатического давления и развитии отеков при нефритическом синдроме играет гипернатриемия. Нарушения почечной гемодинамики и ишемия почек приводят к активации ренин-ангиотензиновой системы и усиленной выработке альдостерона, который стимулирует обратное всасывание натрия в канальцах нефронов. Возникает гипернатриемия, в ответ на которую активизируется выработка антидиуретического гормона гипоталамуса (АДГ). АДГ стимулирует усиленную реабсорбцию осмотически свободной воды в дистальных канальцах и собирательных трубках, что приводит к гиперволемии.

Активация ренин-ангиотензиновой системы, помимо усиления выработки альдостерона, будет непосредственно вызывать спазм артериол и гипертензию. Помимо этого, повышение концентрации натрия в стенке сосуда приведет к снижению порога возбудимости гладких миоцитов на вазоконстрикторные стимулы симпатической нервной системы, т.е. даже небольшое воздействие приведет к выраженной констрикции сосудов (см. также "Артериальная гипертензия").

Нефритические отеки редко бывают ярко выраженными. В первую очередь они развиваются в тех областях, где венозное давление наиболее высокое (голень и стопы при вертикальном положении, над крестцом – при горизонтальном положении) или тканевое давление самое низкое (вокруг глаз, на лице, мошонке или половых губах). Отеки плотные на ощупь, не смещаются со временем при изменении положения тела. При проведении волдырной пробы Мак-Клюра–Олдрича наблюдается ускоренное рассасывание волдыря.

Классическим примером развития нефритического синдрома является острый постстрептококковый (постинфекционный) гломерулонефрит. Нефритический синдром также может развиваться при экстракапиллярном ("полулунном") гломерулонефрите (иммунокомплексном или при васкулитах), при IgA-нефропатии, волчаночном нефрите, мембрано-пролиферативном гломерулонефрите и др. Нефритический синдром не встречается при минимальных изменениях в гломерулах.

**Гипоонкотические отеки** развиваются вследствие снижения онкотического давления плазмы, которое обусловлено гипопроteinемией. При гипопроteinемии онкотическое давление снижено, из-за чего жидкость неполностью возвращается в сосудистое русло и задерживается в тканях. При этом немаловажное значение имеет несостоятельность лимфатических капилляров, т.к. гипергидратация ткани вызывает по механизму обратной связи компенсаторное усиление лимфооттока и удаление с лимфой тканевых белков, что снижает онкотическое давление межтканевой жидкости. Подобный компенсаторный механизм способен до определенного предела препятствовать развитию отека при гипопроteinемии.

При **нефротическом синдроме**, который характеризуется генерализованными отеками вплоть до асцита и анасарки, гипопроteinемия развивается вследствие потери с мочой белков (протеинурия более 3 г/сут), прежде всего альбуминов, из-за нарушения гломерулярного фильтра. Потеря с мочой глобулинов не имеет столь принципиального значения, т.к. именно альбумины в силу меньшего размера молекулы создают основное онкотическое давление плазмы.

Метаболизм альбумина при нефротическом синдроме имеет свои особенности. В норме в печени взрослого синтезируется около 12 г альбумина в сутки, что обеспечивает поддержание в плазме его постоянной концентрации – около 50 г/л. На экстраренальный катаболизм затрачивается около 10–12 г альбумина; в почках же фильтруется 1–2 г альбуминов, которые практически полностью реабсорбируются в канальцах (канальцевый катаболизм). Таким образом, среднесуточная потеря альбумина с мочой в норме составляет менее 20 мг (нормоальбуминурия).

При нефротическом синдроме значительное количество альбумина выводится из сосудистого русла за счет повышения внутривисцерального катаболизма (фильтрация через гломерулярную базальную мембрану составляет до 20 г альбумина в сутки), что приводит к снижению общего пула альбуминов в основном за счет внутрисосудистой фракции (содержание альбумина в плазме менее 30 г/л). В ответ на это компенсаторно повышается синтез альбумина в печени (до 14 г в сутки) и снижается экстраренальный катаболизм альбумина (до 4 г в сутки). Повышается канальцевый возврат альбумина за счет реабсорбции – до 10 г в сутки. Включение всех этих механизмов способно компенсировать около 15 г теряющегося альбумина, в то время как 5 г остаются некомпенсированными, что приводит к стойкому снижению уровня альбуминов в сосудистом русле. Помимо этого некоторая часть альбумина переходит из сосудистого русла в интерстициальное пространство за счет повышения сосудистой проницаемости. Усиление канальцевой реабсорбции большого количества альбуминов в конечном итоге приводит к дистрофии эпителия канальцев и острому канальцевому некрозу (опасность которого увеличивается при инфузии растворов альбумина), а также к выраженному нарушению функции канальцев (в том числе и по поддержанию ионного состава и осмотического равновесия).



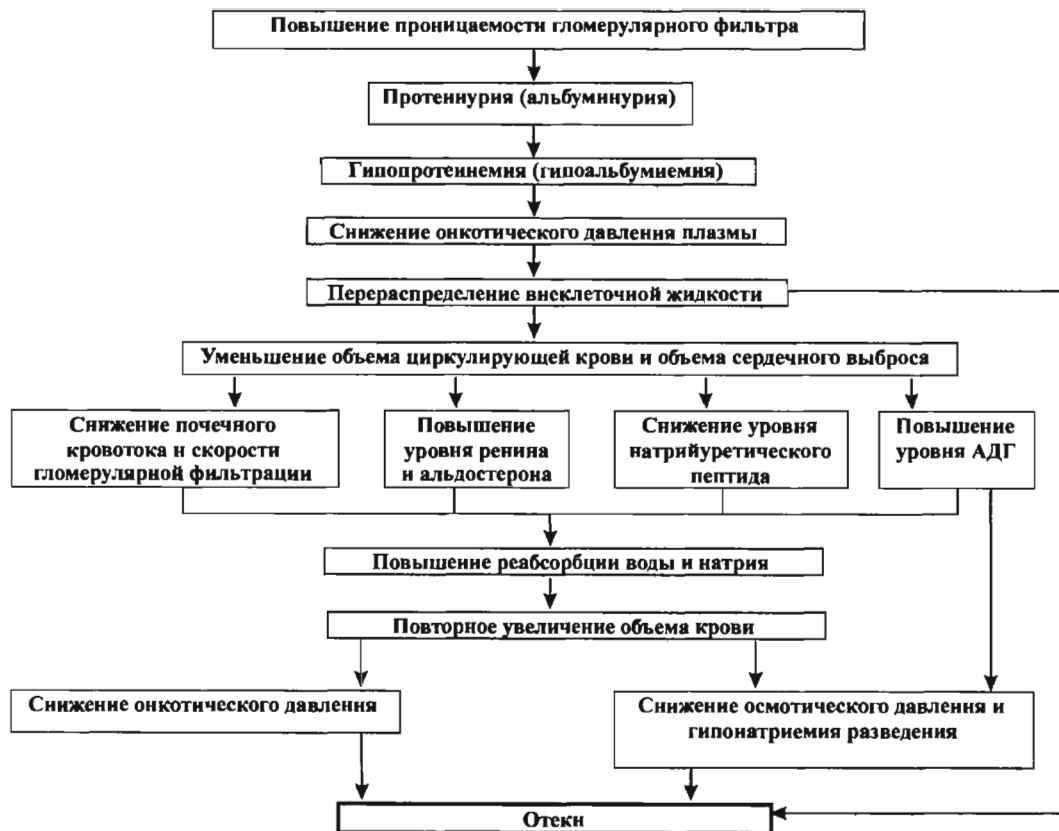


Рис. 5.3. Классический механизм отеков при нефротическом синдроме

Повышение сосудистой проницаемости и снижение осмотического давления вследствие понижения концентрации солей играют важную роль в развитии нефротических отеков (рис. 5.3). Вызванный гипопроотеинемией переход жидкости в ткани приводит к уменьшению объема циркулирующей крови и сердечного выброса, что активирует несколько патофизиологических механизмов. Гиповолемия вызывает раздражение волюморецепторов и гиперпродукцию антидиуретического гормона (АДГ, вазопрессина) ядрами гипотамуса, что приводит к усиленной реабсорбции воды в собирательных трубочках. Параллельно повышается выброс альдостерона корой надпочечников, усиливается активное обратное всасывание натрия в дистальных канальцах и собирательных трубочках и пассивное, вслед за натрием, всасывание воды. Задержка натрия и воды может быть также вызвана снижением клубочковой фильтрации при повреждении гломерулярного фильтра. Усиленная задержка воды будет приводить к снижению осмотического давления и гипонатриемии разведения, замыкая, таким образом, порочный круг и способствуя развитию отека.

Несмотря на доказанную роль гипоальбуминемии в развитии нефротических отеков, нет четкой математической зависимости между уровнем гипопроотеинемии и степенью отеков. Более того, отеки могут и вовсе не развиваться даже при выраженном снижении уровня альбуминов в крови. Так у больных с врожденной гипоальбуминемией, связанной с врожденным дефектом скорости синтеза альбуминов, отеки могут не развиваться даже при практически полном отсутствии альбуминов в крови. Это, возможно, связано с включением других компенсаторных механизмов (усиление лимфооттока, шунтирование крови через артериоло-венозные анастомозы).

Гипопроотеинемия и снижение онкотического давления плазмы крови общепризнаны как первопричина возникновения отеков при нефротическом синдроме, однако в ряде случаев развитие отеков происходит по альтернативному пути, при котором ведущей является первичная почечная ретенция натрия (рис. 5.4). Клинически это проявляется нефротическим синдромом с артериальной гипертензией, что характерно для некоторых вариантов хронического гломерулонефрита, вторичных гломерулопатий и пр.

Клинически нефротические отеки, как правило, генерализованные. Начинаются они с глаз и лодыжек, затем появляются на ногах и лице и достигают степени анасарки и полостных отеков (асцит, гидроторакс). Отеки мягкие, подвижные (смещаются с изменением положения тела больного), часто асимметричные из-за положения тела или тромбоза поверхностных вен. При выраженном отеочном синдроме могут наблюдаться разрывы кожи, стрии, увеличение печени.

Нефротический синдром может наблюдаться при любом морфологическом варианте гломерулонефрита, однако наиболее часто в детском возрасте в его основе лежат минимальные изменения в гломерулах (до 80–90%). Нефротический синдром при гломерулонефрите называется первичным. Помимо этого, нефротический синдром может иметь вторичный характер и сопровождать мно-

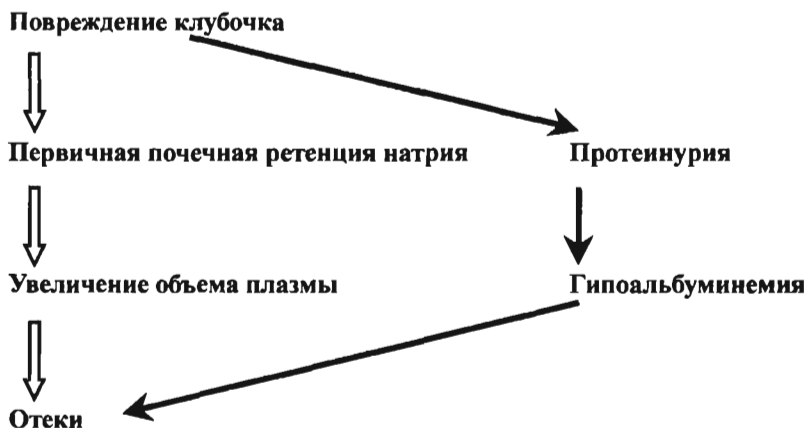


Рис. 5.4. Альтернативная схема патогенеза нефротических отеков

гие заболевания, протекающие с поражением почек: заболевания соединительной ткани, опухоли, дисплазии, рефлюкс-нефропатия, сахарный диабет, амилоидоз, инфекционные и септические состояния, лекарственные, токсические и радиационные поражения и пр.

Выделяют также врожденный нефротический синдром (финского типа, диффузный мезангиальный склероз) и семейный нефротический синдром.

Гипопротеинемические отеки, подобные нефротическим, могут возникать и при других состояниях, не связанных с заболеваниями почек. Причины гипоальбуминемии при этом принципиально сводятся к следующим: 1) снижение скорости синтеза альбумина в печени (например, при циррозах); 2) уменьшение поступления белка с пищей (при квашиорке, голодании или нарушенном кишечном всасывании); 3) увеличение скорости катаболизма альбумина (внутрипочечного – при нефротическом синдроме, экстраренального – при экссудативной энтеропатии, ожоговой болезни и пр.); 4) перераспределение альбумина с увеличением перехода из внутрисосудистого пространства в интерстициальное (при повышении сосудистой проницаемости). В структуре гипопротеинемических отеков около 90% случаев приходится на нефротический синдром и только 10% – на все остальные причины.

### **Синдром артериальной гипертензии**

Артериальная гипертензия (АГ) – состояние, при котором отмечается повышение показателей систолического и/или диастолического давления в пределах одного и более сигмальных отклонений.

Почечная гипертензия – это артериальная гипертензия, патогенетически связанная с заболеваниями почек. Почечные гипертензии составляют самую большую группу среди вторичных гипертензий.

Уровень артериального давления (АД) является в достаточной степени лабильным показателем и может зависеть от сезонного и суточного ритмов, климата, национальных и расовых особенностей, наследственных факторов. У детей показатели АД во многом зависят от темпов прибавки роста и, особенно, массы тела. Поэтому наиболее достоверным методом оценки АД является определение АД по номограммам или центильным таблицам. Для ориентировочного расчета АД можно использовать формулу:  $АД_{сист.} = 90 + 2п$ ;  $АД_{диаст.} = 60 + п$ , где  $п$  – количество лет после 1 года. Если масса ребенка не соответствует паспортному возрасту, то расчет АД необходимо производить на возраст, которому соответствует масса.

При оценке АД необходимо также учитывать возможную ошибку в 10–15% при измерении с помощью манометра Короткова.

### Патогенез артериальной гипертензии

Развитие АГ при заболеваниях почек может быть обусловлено различными механизмами:

- нарушением водно-электролитного баланса с задержкой натрия и воды;
- активацией прессорных гормональных систем, в первую очередь ренин-ангиотензиновой и альдостерона;
- угнетением депрессорных гормональных систем (простагландинов, кининов и оксида азота);
- усилением стимулов со стороны симпатической нервной системы.

Как правило, в генезе почечной АГ имеют место несколько механизмов.

Задержка натрия в организме приводит к увеличению объема циркулирующей крови. Повышается содержание натрия в сосудистой стенке, что вызывает ее набухание и усиление чувствительности к влиянию вазоконстрикторных стимулов, в первую очередь со стороны симпатической нервной системы. Параллельно с внутрисосудистым накоплением натрия происходит внутриклеточное повышение кальция, что приводит к усилению тонуса гладких миоцитов сосудов. Таким образом, увеличивается общее периферическое сопротивление и сопротивление сосудов почек.

Спазм и ишемия клубочковых артерий, а именно приносящей, приводит к активации ренин-ангиотензиновой системы и альдостерона. Ренин синтезируется в юкстагломерулярном аппарате клубочков почек, в клетках приносящей артериолы клубочка. Падение АД, гиповолемия вызывают спазм приносящей артериолы клубочка и, как следствие, инкрецию ренина. Ренин катализирует превращение вырабатываемого в печени ангиотензиногена в ангиотензин I. Ангиотензин I под влиянием фермента ангиотензин-конвертазы (ангиотензин-превращающий фермент, АПФ), синтезируемого в легких и почках, переходит в ангиотензин II, который действует на гладкую мускулатуру сосудов и вызывает ее спазм. Таким образом, повышается как общее, так и почечное сопротивление сосудов. Другим эффектом ангиотензина II, точнее его метаболита ангиотензи-

на III, является стимуляция секреции альдостерона корой надпочечников, что приводит к усилению реабсорбции натрия и, в конечном итоге, увеличению объема циркулирующей крови и гипертензии.

Таким образом, нарушение состояния водно-электролитного баланса и повышение активности ренин-ангиотензиновой системы тесно связаны и могут усугублять друг друга, замыкая порочный круг в развитии артериальной гипертензии. Однако, немаловажную роль в нарушении этих взаимоотношений играет изменение реактивности сосудов и угнетение депрессорных факторов. В норме задержка натрия и воды в организме вызывает довольно резкое снижение продукции ренина. При хронических заболеваниях почек этого не происходит, так как почки становятся малочувствительными к изменениям концентрации натрия вследствие морфо-функциональных изменений в юкстагломерулярном аппарате.

Важное значение в развитии АГ имеет вегетативная нервная система, в первую очередь симпатическая. Во-первых, активация вазомоторных центров головного мозга теми или иными факторами может приводить к продолжительному повышению тонуса симпатической нервной системы и вазоконстрикции. Во-вторых, длительное раздражение барорецепторов каротидного синуса, аорты и легочной артерии при АГ приводит к снижению их чувствительности. При этом стабильно высокий уровень АД становится для вегетативной нервной системы "нормальным", что ориентирует ее на более высокий уровень АД.

В то же время склеротические изменения в почках способствуют активации сосудодвигательных центров гипоталамуса, что приводит к повышенной секреции катехоламинов - норадреналина, адреналина и вазоактивного нейропептида Y. Известно, что при заболеваниях почек повышение активности ренина усиливает секрецию катехоламинов; с другой стороны, задержка натрия и его накопление в сосудистой стенке повышают ее чувствительность к прессорному влиянию катехоламинов.

Таким образом, все прессорные механизмы при заболеваниях почек тесно связаны и могут усиливать влияние друг друга.

Важную роль в развитии и поддержании гипертензии ренального генеза играет эндотелин-1, продуцируемый эндотелиальными клетками сосудов. Эндотелин-1 обладает выраженным вазоконстрикторным действием, превышающим эффект ангиотензина II в 30 раз, и может вызывать генерализованный спазм сосудов с повышением АД. Однако наибольшее значение имеет местное сосудосуживающее действие эндотелина при заболеваниях почек. В норме тонус сосудов клубочка регулируется равновесным взаимодействием местных медиаторов: сосудосуживающего – эндотелина-1 и сосудорасширяющих – оксида азота, простагландинов и кининов. При повреждении эндотелия это равновесие смещается в пользу вазоконстрикторных факторов. Возникающая вследствие этого констрикция приносящей артериолы вызывает активацию ренин-ангиотензиновой системы и альдостерона, что приводит к системному повышению АД.

К местным сосудосуживающим факторам также относятся простагландин F2 $\alpha$  и тромбоксан A2.

Действию прессорных факторов противостоит местная депрессорная система, которая представлена некоторыми простагландинами, оксидом азота и кинин-калликреиновой системой.

Простагландины образуются в основном из арахидоновой кислоты под воздействием фермента циклооксигеназы. В почечной ткани образуются все виды простагландинов. Выраженной вазодилатирующей активностью обладают простагландин E2 (PgE2) и простациклин (простагландин I2, PgI2): снижают тонус артерий, уменьшают их чувствительность к действию вазоконстрикторных веществ, повышают выделение натрия и воды. Установлено, что развитию почечной артериальной гипертензии предшествует снижение уровня PgE2 и PgI2 и повышение уровня простагландина F2 $\alpha$  и тромбоксана A2.

Мощным вазодилатирующим эффектом обладает оксид азота, который продуцируется из L-аргинина в различных клетках, в том числе – эндотелиальных, эпителии канальцев почек, мезангиальных клетках. Помимо прямого сосудорасширяющего действия оксид азота уменьшает высвобождение ренина, усиливает натрийурез, опосредовано снижает уровень протеинурии. Особая роль отводится оксиду азота в регуляции почечного кровотока у детей. Установлено, что при формировании почечного кровотока у плода и в антенатальном периоде оксид азота является единственным вазодилатирующим фактором, активно противостоящим в этот период действию вазоконстрикторов. Уровень синтеза оксида азота у детей физиологически более высокий, чем у взрослых, причем тем больший, чем младше ребенок. Этим фактом может объясняться склонность к гипотонии при многих заболеваниях почек в детском возрасте и относительно нечастое, по сравнению с взрослыми, развитие ренальной гипертензии.

Конечные продукты активации калликреин-кининовой системы – брадикинин и каллидин – также обладают выраженным сосудорасширяющим эффектом. Они увеличивают почечный кровоток, снижают сопротивление почечных сосудов, снижают реабсорбцию натрия и воды в дистальных сегментах нефрона.

Таким образом, в развитии артериальной гипертензии почечного генеза участвуют как системные, так и местные факторы; основную роль при этом играет нарушение физиологического равновесия между вазодилатирующими системами и вазоконстрикторными, с преобладанием последних.

Помимо ренальной гипертензии выделяют вазоренальную (или реноваскулярную), которая обусловлена стенозом почечных артерий. Причиной реноваскулярной гипертензии в детском возрасте могут быть анатомические аномалии сосудистой ножки почки, аномалии внутривисцеральных сосудов, тромбоз почечной артерии или ее ветвей, сдавление почечной артерии извне (опухолью, кистой), нефроптоз. Имеющий место при реноваскулярной гипертензии стеноз

почечных артерий приводит к спазму приносящей артериолы клубочка с последующей активацией ренин-ангиотензиновой системы.

Еще одной причиной артериальной гипертензии являются гормональные опухоли, происходящие из клеток симпатико-адреналовой системы и энтерохромафинных тканей, в первую очередь, феохромоцитомы. Патогенез гипертензии в этих случаях связан с высоким уровнем синтеза катехоламинов.

Около 70–80% гипертензий в детском возрасте приходится на долю вазоренальных и ренальных, 15–20% обусловлены феохромоцитомой и другими гормонпродуцирующими опухолями и только 5–10% вызваны иными причинами.

Клинически артериальная гипертензия может протекать как бессимптомно, так и проявляться головными болями, головокружениями, болями в области сердца, одышкой, ухудшением зрения. В детском возрасте редко возникает злокачественная гипертензия, характеризующаяся значительным и стойким повышением диастолического давления с развитием ретинопатии, энцефалопатии и геморрагического инсульта, сердечной недостаточности.

Выявление артериальной гипертензии при систематическом измерении артериального давления обычно не представляет трудностей. При этом важно определить степень выраженности и стабильность гипертензии. Выделяют лабильную гипертензию (периодически выявляемые повышения АД), стабильную (или стойкую, при постоянно повышенном уровне АД) и нарастающую (прогрессирующую, при усилении гипертензии в течение заболевания). По степени выраженности артериальную гипертензию можно разделить на умеренную (повышение АД в пределах 95–99 перцентиля) и выраженную (степень повышения АД более 99 перцентиля + 5 мм/рт/ст). Развитие гипертензии может быть связано с назначением некоторых препаратов (например, кортикостероидов), при отмене которых уровень АД нормализуется. Следует помнить, что изменения АД могут колебаться в течение суток, поэтому при подозрении на артериальную гипертензию необходимо проведение суточного мониторингирования АД.

Артериальная гипертензия наблюдается при остром постстрептококковом гломерулонефрите, протекающим с нефритическим синдромом; при смешанной форме хронического гломерулонефрита, при вторичных гломерулопатиях (системные заболевания соединительной ткани, диабетическая нефропатия, амилоидоз и др.), при некоторых аномалиях развития почек, почечной недостаточности и пр.

### **Нефритический синдром**

Нефритический синдром – клинический синдром, характеризующийся гематурией, умеренной протеинурией (до 1 г/м<sup>2</sup>/сут), артериальной гипертензией, отеками и, часто, нарушением экскреторных функций почек.

Нефритический синдром может быть клиническим проявлением как гломерулярных, так и канальцевых повреждений. Для него характерно несколько кли-

нических форм: остронефритический синдром, синдром быстро прогрессирующего нефрита, хронический нефритический синдром.

**Патогенез нефритического синдрома.** Нефритический синдром является клинической картиной многих первичных и вторичных форм пролиферативных нефритов, развитие которых обусловлено различными иммунологическими нарушениями (они обсуждаются в соответствующих главах). Однако общим для них является высокая активность гуморального иммунитета с образованием антител (как аутоантител, так гетероиммунных), активацией системы комплемента как по классическому пути (МПГН), так и по альтернативному (IgA-нефропатия), с формированием мембраноатакующего комплекса ( $C_5$ - $C_9$ ), с привлечением иммунокомпетентных клеток воспаления, с активной пролиферацией последних и экспрессией провоспалительных цитокинов. Конгломерат, состоящий из ЦИКов, мембраноатакующего комплекса, фагоцитов и лимфоцитов в клубочке вызывают выраженную пролиферацию клеточных структур клубочка, приводя к развитию различных пролиферативных форм нефрита, в ряде случаев с экстракапиллярными повреждениями.

**Система коагуляции.** При нефритическом синдроме наблюдается выраженная активность системы коагуляции. Генез ее активации значительно отличается от таковой при нефротическом синдроме. Если при последнем происходит потеря профибринолитических белков, то при нефритическом синдроме происходит активация системы коагуляции по так называемому внутреннему пути (гиперпродукция фактора Хагемана), обусловленная активацией эндотелиальных клеток в момент их активной пролиферации. Более того, эндотелиальная клетка способна экспрессировать многие цитокины, среди которых выделяют тромбоцитарный фактор роста (PDGF), приводящие к активации тромбоцитов и их привлечению к месту воспаления с образованием тромбоцитарных “пробок”. Таким образом, наряду с активными иммунными нарушениями *in situ*, система коагуляции и тромбоциты вносят свой вклад в формирование активного иммунновоспалительного процесса в клубочках.

Иммунное воспаление и тромбоз сосудов клубочка приводят к нарушению фильтрации, задержке натрия и воды, вследствие чего развиваются гипернатриемия, гиперволемия, артериальная гипертензия и гидростатические отеки (см. Отечный синдром и Синдром артериальной гипертензии).

**Остронефритический синдром.** Дебют острого нефритического синдрома может быть внезапным с появления фебрильной температуры, головной боли, боли в животе, периферических отеков, прибавки веса и астении. Отеки не очень выраженные, чаще периорбитальные. Гипертензионный синдром часто протекает с явлениями энцефалопатии, выраженными головными болями, вплоть до развития комы и слепоты. Нарушение сердечно-сосудистой деятельности обусловлено повышением объема циркулирующей крови и гипертонией, увеличивающими нагрузку на сердце, что можно увидеть на эхографии сердца. Для



мочевого синдрома при остром нефритическом синдроме характерна гематурия (от микро- до макро-) в сочетании с неселективной протеинурией не более 2 г/сут. Олигурия и повышение концентрации креатинина в крови свидетельствует о развитии почечной недостаточности, которая, как правило, бывает транзиторной.

Остронефритический синдром как клинический симптомокомплекс наблюдается при многих пролиферативных нефритах. Наиболее классическим примером является острый постстрептококковый гломерулонефрит. Однако он может быть дебютом многих хронических первичных и вторичных форм нефрита (табл. 5.4), что обязывает проводить тщательное иммунологическое обследование больному с острым нефритическим синдромом (табл. 5.5, рис. 5.5).

Инфекция бывает причиной острого постинфекционного нефрита или триггером многих хронических форм (табл. 5.6). Как известно, мембранопролиферативный гломерулонефрит и IgA-нефропатия часто манифестируют после перенесенного инфекционного заболевания. Острое респираторное заболевание нередко предшествует микроскопическому полиангиту или гранулематозу Вегенера. Пурпура Шенлейн-Геноха часто наблюдается на фоне кишечных инфекций.

Таблица 5.4

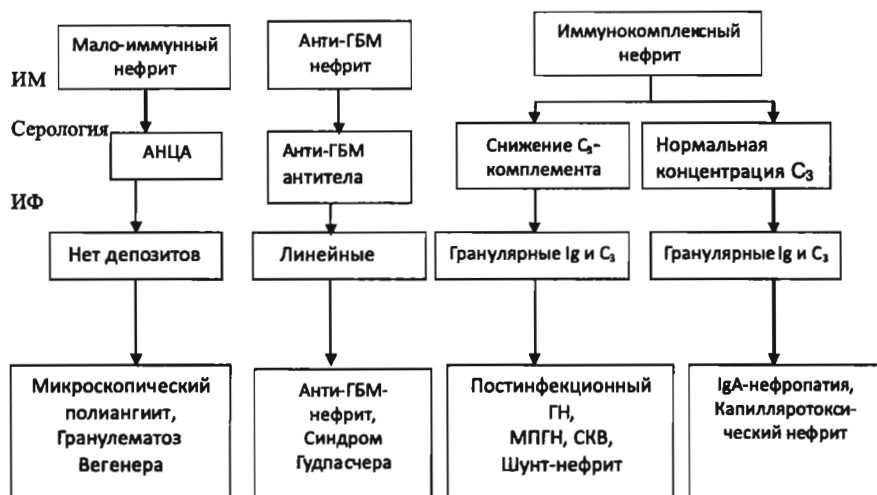
**Формы нефритов, дебютировавших острым нефритическим синдромом**

<b>Первичный гломерулонефрит</b>	Постстрептококковый Мембранозная нефропатия Мембранопролиферативный гломерулонефрит, I и II типы IgA-нефропатия Анти-ГБМ нефрит Идиопатический полулунный гломерулонефрит
<b>Вторичный гломерулонефрит</b>	Постинфекционные нефриты (при эндокардите, шунт-нефрит и др.) Пурпура Шенлейн-Геноха Люпус-нефрит Микроскопический полиангиит Гранулематоз Вегенера Криоглобулинемия

Таблица 5.5

**Необходимый диагностический спектр у больных с острым нефритическим синдромом**

Уровень комплемента(C <sub>3</sub> ; C <sub>4</sub> ; CH <sub>50</sub> ); Антистрептолизин, антистрептокиназа, антигиалуронидазные антитела, анти-ДНК-аза; IgA; Антинуклеарные антитела, антитела к ДНК; АНЦА (антинейтрофильные антитела); Анти – ГБМ антитела; Определение антител к Эпштейн-Барр вирусу, к вирусам гепатита В и С; Биопсия почек с проведением световой микроскопии и иммунофлуоресцентным исследованием при затяжном течении.
--



**Рис. 5.5.** Дифференциально-диагностический алгоритм при остром нефритическом синдроме (P.Niaudet). Обозначения: ИМ – иммунный механизм, ИФ – иммунофлюоресценция, ГБМ – гломерулярная базальная мембрана, АНЦА – антинейтрофильные антитела, ГН – гломерулонефрит, МПГН – мембранопролиферативный ГН, СКВ – системная красная волчанка

Таблица 5.6

### Постинфекционные формы острого нефритического синдрома

<b>Бактериальная инфекция</b>	Поражение кожи и горла (Streptococcus gr. A) Эндокардит (Staphylococcus aureus, Streptococcus viridians) Забрюшинный абсцесс (Staphylococcus aureus, Escherichia coli) Шунт-нефрит (Staphylococcus aureus, Staphylococcus albus, Streptococcus viridians)
<b>Вирусная инфекция</b>	Пневмония (Diplococcus pneumoniae, Mycoplasma) Эпштейна-Барр вирус Парвовирус B <sub>19</sub> Варицелла WVD Коксаки вирус Вирус краснухи Вирусы гепатита В и С
<b>Паразиты</b>	Шистосома Плазмодий Токсоплазма

### Синдром быстро прогрессирующего нефрита

При быстро прогрессирующем нефрите наблюдается подострое течение нефритического синдрома. Чаще всего заболевание начинается с мочевого синдрома в виде гематурии и протеинурии, нарастающей до нефротической степени. Артериальная гипертония наблюдается у половины пациентов. Почечная

недостаточность нарастает в короткий период времени. Такое бурное развитие нефрита определяется степенью пролиферативных изменений в клубочке. При быстропрогрессирующем нефрите отмечается выраженная пролиферация всех клеточных слоев гломерулы с развитием экстракапиллярного воспаления, с выходом клеток воспаления в боуменово пространство и формированием полулуний. Пусковыми механизмами развития пролиферативного нефрита с полулуниями могут быть разнообразные иммунные нарушения: а) наличие анти-ГБМ антител, о чем свидетельствует линейное отложение иммуноглобулинов вдоль базальной мембраны; б) отложение в клубочках иммунных комплексов в виде гранулярных депозитов (рис. 5.5); в) малоиммунный – форма нефрита, при котором у ряда больных не обнаруживаются иммунные комплексы в клубочках, при этом в сыворотке больных обнаруживаются АНЦА.

Каков бы ни был генез полулунного нефрита, в капсуле Шумлянско-Боуме-на накапливается большое количество фибрина вследствие повреждения базальной мембраны, ее разрыва и выхода белков плазмы (в том числе и фибриногена) в боуменово пространство. Мигрирующие вслед за белками макрофаги для фагоцитоза фибрина образуют эпителиодные клетки, составляющие важный компонент полулуний.

### **Хронический нефритический синдром**

Клиника хронического нефритического синдрома наблюдается при многих пролиферативных нефритах, как первичных, так и вторичных. Мочевой синдром в виде гематурии и протеинурии носит персистирующий характер и его интенсивность определяется стадией заболевания, также как и артериальная гипертензия, которая наиболее выражена при рецидиве заболевания. Азотемия в сочетании со снижением диуреза и отеками чаще бывает транзиторная (в момент активности нефрита). Однако, при прогрессирующем течении нефрита она может носить постоянный характер.

### **Нефротический синдром**

**Нефротический синдром** – клинико-лабораторный симптомокомплекс, характеризующийся массивной протеинурией, гипопроteinемией, гипоальбуминемией, гиперлипидемией и выраженными отеками, до степени анасарки.

Исторически первое описание нефротического синдрома датировано концом пятнадцатого века нашего столетия. Позже Zuinger описал детально клиническую симптоматику нефротического синдрома как одну из причин, приводящих к развитию почечной недостаточности в достероидной эре.

Нефротический синдром в детской популяции встречается с частотой 14–16 случаев на 100000 детей, с ежегодной регистрацией от 2 до 7 новых случаев. Среди детей раннего возраста преобладают мальчики в соотношении 2:1. Однако, уже в подростковом периоде нефротический синдром встречается с оди-

наковой частотой у лиц разного пола. Существенная разница отмечается также и в морфологических формах нефрита, являющихся причиной развития нефротического синдрома у детей в зависимости от возраста. Для детей раннего возраста наиболее характерны минимальные изменения (79,6%), второй по частоте встречаемости морфологической формой является фокально-сегментарный гломерулосклероз – ФСГС (17,8%) и только около 2,6% приходится на долю мембранопротеративного гломерулонефрита (МПГН). У детей старшего возраста процентное соотношение различных морфологических форм изменяется за счет снижения частоты встречаемости нефротического синдрома с минимальными изменениями и увеличения количества детей с ФСГС и МПГН.

Нефротический синдром в детском возрасте в большей части своей первичный или идиопатический, хотя небольшой процент случаев относится к вторичным формам, обусловленным инфекцией или развивающимся на фоне системных заболеваний. Ведущей причиной развития НС у детей первых 3 месяцев от рождения, так называемого врожденного НС, являются мутации генов, контролирующих синтез белков, входящих в структуру подоцита (табл. 5.7).

Генетические мутации как этиологический фактор НС для детей первого года жизни (3–12 мес.) также сохраняют свою актуальность, т.к. у около 40% детей с НС на первом году жизни обнаруживают мутацию гена подоцина (NPHS2). У большинства детей старше года (>80%) наблюдается идиопатический нефротический синдром, морфологической субстанцией которого являются минимальные изменения, реже ФСГС и еще реже МПГН. Однако, генетический фактор как причина

Таблица 5.7

### Этиология врожденного нефротического синдрома

<b>Генетические синдромы</b>	Врожденный нефротический синдром финского типа, мутация гена нефрина (NPHS1) Аутосомно-рецессивный нефротический синдром, обусловленный мутацией гена подоцина (NPHS2) Аутосомно-доминантный диффузный мезангиальный склероз, обусловленный мутацией гена супрессора опухоли Вильмса (WT1) Врожденный нефротический синдром, обусловленный мутацией гена $\beta_2$ -ламмина
	Denys-Drash синдром, обусловленный мутацией гена супрессора опухоли Вильмса Синдром Pierson Galloway Mowat синдром Синдром Nail-patella Cockayne синдром Jeune's синдром
<b>Первичный врожденный</b>	Нефротический синдром с минимальными изменениями Фокально-сегментарный гломерулосклероз Диффузный мезангиальный склероз
<b>Инфекционный</b>	Врожденный сифилис Врожденная цитомегаловирусная инфекция Врожденный токсоплазмоз

сохраняет свою актуальность и для идиопатического НС. По литературным данным, от 10% до 25% детей со стероидрезистентным НС имеют мутации в гене подоцина. Более того, у подростков могут наблюдаться аутосомно-доминантные формы НС, обусловленные мутацией генов  $\alpha$ -актинина 4, CD2AP, TRPC6 (табл. 5.8).

Вторичные формы нефротического синдрома наблюдаются в структуре системных заболеваний. Наиболее часто в детской практике встречается НС при системной красной волчанке и пурпуре Шенлейн-Геноха. Инфекционные агенты (вирусы, бактерии, простейшие) также могут вызвать развитие НС, хотя патогенетические механизмы развития НС на фоне инфекции не совсем ясны. Возможно, развитие НС обусловлено патологической реакцией со стороны иммунной системы на внедрение инфекционного агента и, как результат, образование иммунных комплексов с их депозицией в клубочке. Отмечается определенный параллелизм между частотой встречаемости различных инфекций в разных географических регионах и выявляемостью их в качестве этиологического фактора НС. Так, наибольшая распространенность вируса гепатита В и С характерна для Гонконга и стран Африки, и в этих же регионах чаще наблюдается вирус-ассоциированные НС. Малярия как причина развития НС встречается в эндемичных по данной инфекции районах.

### **Классификация нефротического синдрома**

Симптомокомплекс НС включает: протеинурию ( $>40$  мг/м<sup>2</sup>/час или белок/креатинин мочи  $>2$  мг/мг) и гипоальбуминемию ( $<25$  г/л), выраженные отеки, а также гиперлипидемию.

НС подразделяется на первичный и вторичный. Среди первичных форм выделяют: врожденный (0–3 мес), инфантильный (3–12 мес), идиопатический. Вторичные формы ассоциированы с системными заболеваниями, инфекцией и другими патологическими состояниями.

По клиническим формам НС может быть:

- **чистым**, проявляющимся гипопроотеинемией, гипоальбуминемией, гиперлипидемией и протеинурией более  $1$  г/м<sup>2</sup>/сут;
- **смешанным** при присоединении гипертензии и гематурии в мочевоом синдроме;
- **полным**, характеризующимся полным симптомокомплексом НС;
- **неполным**, при отсутствии одного из клинических или лабораторных симптомов.

По отношению к стероидной терапии:

- **стероидчувствительный**, при эффективности стероидной терапии;
- **стероидрезистентный**, при отсутствии эффективности стероидной терапии в дозе  $60$  мг/м<sup>2</sup>/сут ( $2$  мг/кг/сут) в течение  $8$  недель, или в дозе  $60$  мг/м<sup>2</sup>/сут ( $2$  мг/кг/сут) в течение  $6$  недель и трех последовательных пульсов метилпреднизолона в дозе  $1000$  мг/1,73 м<sup>2</sup> при разовом введении;

Таблица 5.8

**Этиология инфантильного, идиопатического и вторичного  
нефротического синдрома**

<b>Идиопатический</b>	Нефротический синдром с минимальными изменениями Фокально-сегментарный гломерулосклероз Мезангио-пролиферативный гломерулонефрит: Ig-A нефропатия Ig-M нефропатия Мембранопролиферативный гломерулонефрит Мембранозная нефропатия C1q-нефропатия
<b>Генетически-обусловленные</b>	Аутосомно-рецессивный ФСГС, обусловленный мутацией гена подоцина (NPHS2) Аутосомно-доминантный диффузный мезангиальный склероз, обусловленный мутацией гена-супрессора опухоли Вильмса (WT1) Аутосомно-доминантный ФСГС, обусловленный мутацией гена $\alpha$ -актина 4 Аутосомно-доминантный ФСГС, обусловленный мутацией гена CD2-ассоциированного белка (CD2AP) Аутосомно-доминантный ФСГС, обусловленный мутацией гена $\alpha$ -актина 4
<b>Инфекция</b>	Гепатиты В и С ВИЧ Шистосомы Филярия
<b>Системные заболевания</b>	Пурпура Шенлейн-Геноха (и др. васкулиты) СКВ Сахарный диабет Саркоидоз
<b>Метаболические заболевания</b>	Болезнь Фабри Гликогенозы Митохондриальная цитопатия Глутаровая ацидемия
<b>Гематологические и онкологические заболевания</b>	Лейкемия Лимфомы Серповидноклеточная анемия
<b>Лекарства</b>	Нестероидные противовоспалительные препараты Препараты золота Пеницилламин Ингибиторы АПФ Героин Препараты лития и меди Интерфероны Памидронат
<b>Другие</b>	Укус пчелы Пищевая аллергия Ожирение Олигомеганефрония Беременность

- **стероидзависимый**, при развитии рецидива НС при снижении дозы преднизолона или в течение 2 недель после отмены преднизолона.

По течению заболевания выделяют:

- **острый**;
- **рецидивирующий**, рецидив НС не более 2 раз в год;
- **часто рецидивирующий**, рецидив НС 4 и более раз в год;
- **хронический** (персистирующий, прогрессирующий).

**Ремиссия** НС характеризуется протеинурией менее  $4 \text{ мг/м}^2/\text{час}$  (или менее  $400 \text{ мг/сут}$ ) и альбуминемией не менее  $35 \text{ г/л}$ .

### ***Патогенез нефротического синдрома***

Ведущей причиной в формировании нефротического синдрома является развитие массивной протеинурии, генез которой до настоящего времени обсуждается. Среди причин возникновения рассматривают первичный дефект структуры клубочка, наличие циркулирующего фактора в крови больного или иммунологические нарушения.

### ***Первичный дефект клубочка***

Одна из важных функций почек – это процесс ультрафильтрации, в результате которого образуется первичная моча. Ультрафильтрация – процесс пассивный, тем не менее первичная моча содержит низкомолекулярные соединения, с положительным или нейтральным зарядом. Такая селективность обеспечивает особенностью структуры гломерулы.

Принято считать, что клубочковый фильтрационный барьер состоит из 3 компонентов: фенестрированного эндотелия, базальной мембраны и гломерулярного эпителия (подоциты), “ножки” которого прикрепляются к базальной мембране (ГБМ) (рис. 5.6). Более того, “ножки” подоцитов соединяются между собой посредством специализированной сетки, так называемой щелевой диафрагмой. Все три слоя имеют анионный заряд. Отрицательный заряд ГБМ обусловлен гепарансульфат протеогликаном, формирующимся в виде ленты на *lamina rara externa*, *lamina rara interna*. Сложная структура клубочкового фильтра обеспечивает селективность ультрафильтрата, в состав которого могут входить молекулы в диаметре менее 42 ангстрем и молекулярной массы менее 200 kDa.

Потеря анионного заряда ГБМ и эпителиального гликокаликса приводит к возможности прохождения сквозь нее отрицательно заряженных белков. Однако, в большинстве случаев эти изменения являются вторичными по отношению к морфофункциональным изменениям подоцита: отслойка от ГБМ, диффузное сглаживание “ножек” подоцита с деструкцией межподоцитарной щелевой диафрагмы, что приводит к потере анионного заряда последней. Эти находки были обнаружены у пациентов с НС. Более того, недавние работы, продемонстрировавшие формирование НС в результате генетических мутаций ряда структурных белков подоцита, щелевой диафрагмы и некоторых транскрипци-

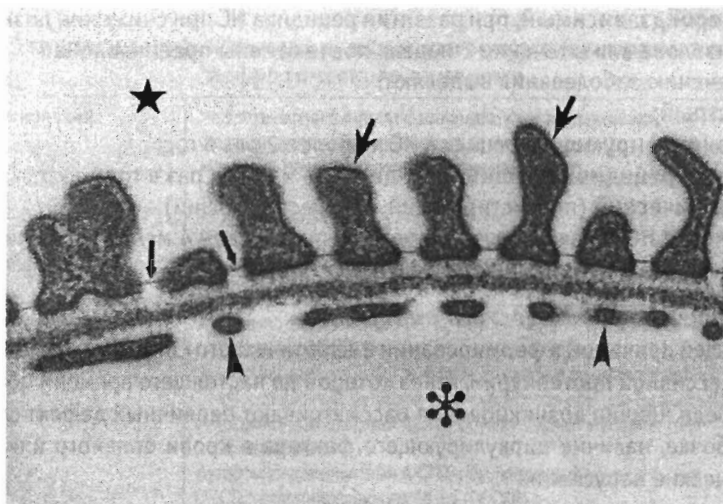


Рис. 5.6. Структура клубочкового фильтра

онных факторов, подчеркивают роль последнего в зарядно-селективной функции клубочкового фильтрационного барьера.

### ***Циркулирующий фактор проницаемости***

Впервые предположение о наличии циркулирующего фактора проницаемости (ФП) появилось при развитии НС у новорожденного от матери, болеющей НС. В дальнейшем в экспериментальных работах было продемонстрировано развитие НС у здоровых крыс, которые получили инфузию супернатанта Т-лимфоцитов от больных НС. После чего появилось предположение, что циркулирующий фактор является продуктом Т-лимфоцитов. Однако, вероятно, ФП – это группа белков изменяющих проницаемость клубочка. Предположение о причастности ФП к развитию НС при ФСГС подтвердилось многими наблюдениями: частое повторное развитие ФСГС в трансплантированной почке у больных с наличием ФП в сыворотке, эффект от применения плазмафереза, уменьшение протеинурии после использования иммуносорбционных белков. Кроме того, обсуждается гуморальный аспект в метаболизме ФП. Так, отмечалось исчезновение протеинурии через год после трансплантации почки у реципиента с ФСГС, при отсутствии сывороточного ФП.

### ***Иммунологические нарушения***

Теория, что нефротический синдром является следствием иммунологических нарушений, рассматривалась еще 30 лет назад. Активация как клеточного, так и гуморального иммунитета обнаруживается при активности НС. Более того, в настоящее время активно обсуждается вопрос о ведущей роли Т-лимфоцитов



в патогенезе НС. Подтверждение этому служат ряд фактов: 1) высокая концентрация провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-6, IL-8,  $\gamma$ -IFN и др.) в период активности НС; 2) эффективность иммуносупрессивных препаратов, таких, как глюкокортикоиды, кальцинейриновые ингибиторы, микофенолат мофетила при НС, основное действие которых проявляется в виде ингибирования функции Т-клеток; 3) возможное развитие НС с минимальными изменениями на фоне лимфопролиферативных заболеваний, таких как болезнь Ходжкина.

### **Клиническая картина**

Клиническая картина “классического” НС довольно типична и определяется симптомами интоксикации и выраженными отеками. Больных беспокоят общая слабость, тошнота, рвота, отеки, малое количество выделяемой за сутки мочи, жажда, сухость во рту. Одним из первых симптомов заболевания, заметным для окружающих, являются отеки, и они часто трактуются как отек Квинке. В последующем появляется олигурия, что требует проведения анализа мочи. Присоединение других клинических симптомов, таких как боль в животе, затрудненное дыхание, тахипноз и тахикардия, связано с выраженностью отечного синдрома. Боли в животе обусловлены как отечностью стенки кишечника, так и развитием пареза. При осмотре отмечается вздутый живот, при пальпации ребенок жалуется на боль, отмечается урчание, нарушение моторики кишечника. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечается выраженное расширение границ сердца, преимущественно слева, приглушение тонов сердца.

При длительно существующих отеках возникают дистрофические изменения кожи: сухость, шелушение, трещины, через которые просачивается или истекает жидкость. Появление полиморфной сыпи, эритемы на лице, отека вокруг суставов, признаков артрита возможно при развитии НС на фоне системных заболеваний.

Повышение артериального давления и гематурия для типичного НС нехарактерны. Однако при определенных морфологических формах гипертензионный синдром и микрогематурия являются составляющими клинической картины заболевания. Так у 23% детей с минимальными изменениями в мочевом синдроме обнаруживается микрогематурия. При пролиферативных формах она является неотъемлемой частью мочевого синдрома. Макрогематурия очень редко наблюдается у детей с НС.

### **Лабораторные показатели**

Для НС характерны специфические лабораторные показатели, которые являются определяющими для диагностики. В биохимическом исследовании крови обнаруживается гипопроteinемия, гипоальбуминемия, диспротеинемия за счет повышения  $\alpha_2$ -фракций глобулинов, при этом количество  $\gamma$ -фракций, наоборот, уменьшено (исключение составляет системная красная волчанка), гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия. Мочевой синдром характеризуется выраженной протеинурией (более 1 г/м<sup>2</sup>/сут или более 3 сут), при некоторых мор-

фологических вариантах возможна и гематурия. В клиническом анализе крови отмечается умеренная анемия, тромбоцитоз и выраженное увеличение СОЭ вследствие коллоидных изменений крови. При НС установлен дефицит антикоагулянтов – антитромбина III, протеина С и S, в связи с чем в коагулограмме отмечаются признаки гиперкоагуляции: гиперфибриногенемия, увеличение протромбинового индекса и т.д.

### **Осложнения нефротического синдрома**

Осложнения НС связаны, прежде всего, с потерей белков, выполняющих различные функции, гиповолемией, нарушениями гомеостаза и развивающейся иммунологической недостаточностью (табл. 5.9). Нередким осложнением НС является отек легкого и гидроторакс. Клинически ребенок принимает вынужденное положение, дыхание становится частым поверхностным. При аускультации возможно выслушивание влажных хрипов разного калибра, вплоть до крепитации и развития пневмонии. При формировании гидроторакса дыхание не выслушивается, перкуторно – притупление легочного звука. При развитии перитонита будут наблюдаться признаки острого живота.

Помимо осложнений НС наблюдаются и осложнения проводимой терапии.

Таблица 5.9

#### **Осложнения нефротического синдрома**

<b>Инфекция</b>	Перитонит Целлюлит Диссеминированная инфицированность Varicella
<b>Кардиоваскулярные</b>	Гипертензия Заболевания коронарных сосудов сердца Гидроперикард
<b>Дыхательная система</b>	Гидроторакс Легочная эмболия
<b>Гематологические</b>	Венозные и артериальные тромбозы Анемия
<b>Почки</b>	Острая почечная недостаточность Тромбоз почечных вен
<b>Гастроинтестинальные</b>	Инвагинация кишечника
<b>Эндокринные</b>	Гипотиреозидизм
<b>Осложнения, обусловленные терапией</b>	
<b>Общие</b>	Инфекционные, гипертония
<b>Стероидная терапия</b>	Остеопороз, снижение роста, катаракта, гипертрихоз, гипокалиемия, синдром Кушинга, язвенная болезнь
<b>Алкилирующие иммуносупрессанты</b>	Геморрагический цистит, олигоспермия, повышение риска развития опухолей
<b>Ингибиторы кальцинейрина</b>	Гиперплазия десен, гиперкалиемия, гипсутизм, энцефалопатия
<b>Микофенолат мофетил</b>	Тошнота, рвота, диарея, лейкопения
<b>Диуретики</b>	Алкалоз, гипокалиемия

**Показания к нефробиопсии**

- НС у детей первого года жизни;
- при сочетании НС с макрогематурией и/или гипертонией;
- стероидрезистентный НС;
- часторецидивирующий (стероидзависимый) НС;
- НС у детей старше 10 лет.

**Лечение**

Лечение НС складывается из патогенетической, симптоматической и, возможно, этиологической терапии. Этиологическая терапия при НС используется редко, так как сложно выделить этиологический фактор заболевания. Этиологическая терапия, как правило, используется при вторичных формах.

**Патогенетическая терапия** НС может быть трех- и четырехкомпонентной. Трехкомпонентная терапия состоит из глюкокортикоидов, антикоагулянтов (гепарин, при длительном лечении предпочтительно перейти на низкомолекулярные – варфарин), антиагрегантов (курантил, тиклид). Четырехкомпонентная терапия характеризуется присоединением цитостатической терапии при стероидзависимых и стероидрезистентных формах. Симптоматическая терапия при лечении НС включает в себя антигипертензивные препараты (см. гипертензионный синдром), антибиотики, диуретики (см. отечный синдром). Более того, в комплекс симптоматической терапии входят препараты, купирующие побочные эффекты стероидной терапии – витамин Д, препараты калия и кальция.

**Лечение дебюта нефротического синдрома**

Глюкокортикоиды (преднизолон) в дозе 60 мг/м<sup>2</sup>/сут или 2 мг/кг/сут в течение 6–8 недель (не более 60 мг/сут, для детей старшего возраста – не более 80 мг/сут), при эффективности перейти на альтернирующий прием в дозе 40 мг/м<sup>2</sup>/сут или 1,5 мг/кг/48 ч – 4 недели, затем снизить до 1,0 мг/кг/48 ч – 4 недели, далее 0,5 мг/кг/48 ч еще 4 недели, затем постепенное снижение до 5 мг/48 ч с последующей отменой. Общая длительность терапии стероидами – 6 месяцев.

При отсутствии эффективности лечения в течение 6 недель (достижение клинико-лабораторной ремиссии) стероидная терапия продлевается до 8 недель или проводится пульс-терапия метилпреднизолоном в разовой дозе 30 мг/кг (не более 1 г/сут), 3 пульса через день. При эффективности пульс-терапии, продолжают ее проводить до №6 на фоне ежедневного приема преднизолона в дозе 2 мг/кг/сут. Доза преднизолона снижается только при отсутствии протеинурии в трех последовательных анализах мочи. В случае отсутствия эффективности ранее представленной схемы лечения пациент рассматривается как больной со стероидрезистентным НС, и ему проводится биопсия.

**Лечение рецидива НС**

Лечение рецидива НС проводится по той же схеме, что и дебют заболевания. Исключением является общая длительность терапии, которая должна состав-

лять не более 3–4 месяцев. Поэтому как лечебная, так и поддерживающая терапия по длительности будет короче.

### ***Лечение часторецидивирующей (стероидзависимой) формы НС***

В основе лечения часторецидивирующего НС лежит четырехкомпонентная схема лечения. Иммуносупрессивная терапия будет состоять из глюкокортикоидов и цитостатиков. Выбор цитостатика определяется морфологической формой НС.

#### **Цитостатики:**

Группа алкилирующих препаратов – **циклофосфамид** 2–3 мг/кг/сут или **хлорамбуцил** 0,15–0,2 мг/кг/сут в течение 8–12 недель. Для уменьшения частоты побочных эффектов циклофосфамид можно использовать в виде в/в инфузий в дозе 500 мг/м<sup>2</sup> в течение 6 месяцев. Однако рандомизированные исследования продемонстрировали, что при использовании циклофосфамида рецидив НС наблюдается в течении 6–12 месяцев. Эффективность хлорамбуцила намного выше – ремиссия наблюдается более 2 лет. Однако у хлорамбуцила имеется тяжелый побочный эффект в виде олигоспермии, что ограничивает его использование.

#### **Циклоспорин А**

Использование данного препарата у больных с часторецидивирующим и стероидзависимым НС показало его высокую эффективность. Но в ряде случаев могут наблюдаться выраженные побочные эффекты данного препарата, такие как гипертония (4%), снижение функции почек (9%), гипертрофия десен (28%), гирсутизм (34%). Длительность ремиссии после проведенного лечения может составлять 1–2 года. Более того, может наблюдаться также циклоспориновая зависимость, когда на фоне снижения дозы отмечается рецидив НС. В этом случае перед врачом будет стоять выбор либо продолжить длительно прием лечебной дозы, либо заменить его на другой цитостатик.

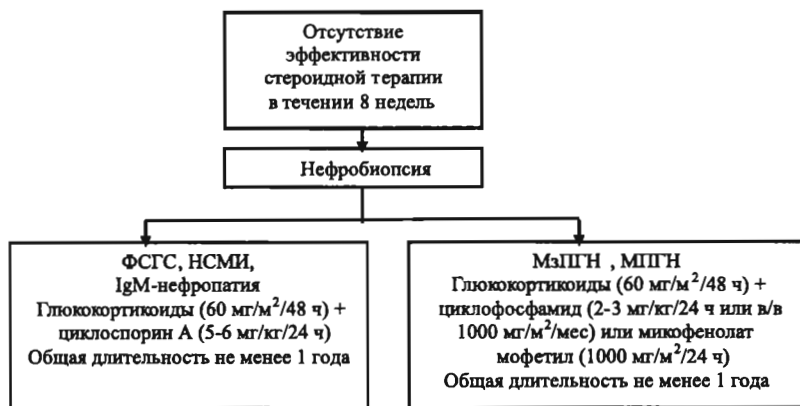
Циклоспорин назначается в дозе 3–5 мг/кг/сут. Но для определения лечебной дозы необходимо определить концентрацию циклоспорина в крови, которая должна составлять 70–100 нг/мл. Длительность приема лечебной дозы составляет 10–12 месяцев, затем ее постепенно снижают.

#### **Микофенолат мофетил или микофеноловая кислота**

Использование этих препаратов при часторецидивирующих и стероидзависимых формах невелико. У больных, получавших микофенолат мофетил в дозе 450–600 мг/м<sup>2</sup>/сут, в 50% – 75% отмечался рецидив после лечения спустя 6–12 месяцев соответственно. Данных по микофеноловой кислоте нет.

#### **Левамизол**

Антигельминтный препарат, который имеет иммуносупрессивный эффект. Эффективность его использования при стероидзависимых формах аналогична применению циклофосфамида. Лечебная доза 2,5 мг/кг/48 ч в течение 2–3 месяцев.



**Рис. 5.7.** Алгоритм действия при наличии стероидрезистентного НС. *Обозначения:* ФГСГ – фокально-сегментарный гломерулосклероз, НСМИ – нефротический синдром с минимальными изменениями, МзПГН – мезангиопролиферативный ГН, МПГН – мембранопролиферативный ГН

### **Лечение стероидрезистентного НС**

Как выше указывалось, при лечении стероидрезистентной формы НС используется четырехкомпонентная схема, однако специфичность терапии (выбор цитостатического препарата) зависит от морфологической формы нефрита. Предлагается следующий алгоритм действий при констатации стероидрезистентного НС (рис. 5.7).

При отсутствии эффективности иммуносупрессивной терапии больным со стероидрезистентным НС назначают ингибиторы АПФ с антипротеинурической и нефропротективной целью в сочетании с симптоматической терапией, включающей в себя лечение отеков (см. отечный синдром), гипертонии (см. гипертензионный синдром), антигиперлипидемическую терапию (симвастатин, ловастатин), при необходимости – антибактериальную терапию.

### **Почечная недостаточность**

**Почечная недостаточность** – это неспецифический синдром нарушения функций почек с развитием азотемии, изменением кислотно-основного равновесия, водно-электролитного баланса и других проявлений.

**Азотемия** – повышение концентрации остаточного азота в крови. Остаточный азот включает в себя конечные продукты белкового обмена и состоит из мочевины (50% остаточного азота), аминокислот (25%) и других азотистых продуктов (аммиак, мочевая кислота, креатинин и др.).

**Азотемия** выявляется по повышению уровня креатинина более 110 мкмоль/л (0,11 ммоль/л) и уровня мочевины более 8,5 ммоль/л.

Наиболее часто азотемия развивается вследствие повышения концентрации мочевины (уремии). Повышение уровня мочевины всегда выявляется при почечной недостаточности вследствие нарушения ее выведения. Помимо этого, концентрация мочевины может меняться из-за нарушения ее образования в печени (печеночная, или продукционная, азотемия); повышаться при высокой интенсивности катаболизма белков (лихорадка, высокие физические нагрузки, голодание), большом потреблении белка с пищей, в условиях обезвоживания, при кровоизлияниях в желудочно-кишечном тракте и пр.

Таким образом, хотя повышение концентрации мочевины и характерно для нарушения функции почек, оно не является строго специфичным. Поэтому в клинической практике ориентируются на более достоверный критерий – концентрацию эндогенного креатинина, продукта метаболизма мышечной ткани. Креатинин элиминируется из организма путем фильтрации. Его концентрация в крови относительно постоянна у конкретного человека и зависит от количества мышечной ткани (у мужчин вследствие большего развития мускулатуры уровень креатинина, как правило, выше), может повышаться или снижаться при различных заболеваниях мышц, при повышении катаболизма белков и мало зависит от других факторов.

Почечная недостаточность может быть острой и хронической.

### **Острая почечная недостаточность**

**Острая почечная недостаточность (ОПН)** – неспецифический полиэтиологичный синдром, развивающийся вследствие острого, чаще обратимого, снижения или полного выпадения функции почек, проявляющийся олигоанурией, азотемией, нарушениями водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния.

**Анурией** называется отсутствие мочи в течение 24 часов, а для детей старшего возраста – снижение диуреза менее 100 мл/сут.

**Олигурией** называется снижение диуреза менее  $1/3$ – $1/4$  суточной нормы или менее 300 мл/сут. Более точным является определение олигурии по количеству мочи в перерасчете на массу или площадь поверхности тела ребенка в единицу времени:

для новорожденных – менее 0,5 мл/кг·час;

для детей грудного возраста – менее 1,0 мл/кг · час или менее 20 мл/кг · сут или менее 180 мл/м<sup>2</sup> · сут;

для более старших детей – менее 15 мл/кг · сут или менее 240 мл/м<sup>2</sup> · сут.

Причиной ОПН могут быть нарушения перфузии почечной ткани при шоке, гиповолемии, кровопотере, сердечной недостаточности, передозировке диуретиков и вазодилататоров и др. (*преренальная или функциональная ОПН*); повреждения паренхимы почек при гломерулонефрите, тубулоинтерстициальном нефрите, токсических поражениях, тромбозе почечных вен и др. (*ренальная или органическая ОПН*); обструкции току мочи при аномалиях развития почек и

мочевых путей, мочекаменной болезни, сосочковом некрозе и др. (*постренальная ОПН*). Также выделяется *аренальная ОПН* – травматическая потеря единственной функционирующей почки.

### **Хроническая почечная недостаточность**

**Хроническая почечная недостаточность (ХПН)** – неспецифический синдром, развивающийся вследствие необратимого нарушения гомеостатических почечных функций в связи с прогрессирующей гибелью нефронов.

ХПН развивается при любом прогрессирующем заболевании почек, а также при некоторых наследственных и врожденных нефропатиях. Вне зависимости от причинного заболевания основой развития ХПН является нефросклероз с замещением функционирующих нефронов соединительной тканью.

Почки обладают большими способностями к компенсации, уступая в этом только печени. Поэтому клинические признаки почечной недостаточности проявляются при снижении количества функционирующих нефронов ниже 30% от изначального, а терминальная фаза почечной недостаточности развивается при снижении количества нефронов менее 10%. Гибель нефронов и стромы, в конечном итоге, приводит к постепенной утрате гормональных и ферментативных функций почек, сопровождается накоплением продуктов обмена, в первую очередь белкового, формируя основной клинико-лабораторный симптомокомплекс ХПН (табл. 5.10). Течение ХПН у детей в значительной степени отличается от течения у взрослых, т.к. осложнения и поражения других органов и систем развиваются у детей на ранних этапах и носят более выраженный характер.

В последнее время наибольшее признание в мире получила концепция Национального фонда заболеваний почек США (the National Kidney Foundation – NKF), изложенная в “Программе исследований исхода заболеваний почек Национального фонда заболеваний почек” (the National Kidney Foundation’s Kidney Disease Outcomes Quality Initiative – NKF-K/DOQI) в 2002 году.

В основе концепции NKF-K/DOQI лежит понятие о **хронической болезни почек (ХБП)**, как постепенно прогрессирующем заболевании, рано или поздно приводящем к снижению и утрате функции почек. Термин ХБП объединяет весь спектр хронических заболеваний почек, начиная от ранних стадий и заканчивая ТПН. Такой подход является исключительно важным, т.к. любое хроническое заболевание почек прогрессирует с развитием ХПН, однако в начальной стадии могут не определяться признаки снижения почечных функций и больные зачастую не знают о наличии у них заболевания почек, особенно протекающего латентно, пока не разовьется ТПН. Понятие “хроническая болезнь почек” шире понятия “хроническая почечная недостаточность” и включает его в себя.

ХБП констатируется у пациента при наличии одного из двух критериев:

1. Повреждение почек отмечается на протяжении 3 месяцев и более и проявляется нарушениями в анализах крови или мочи и/или нарушениями,

Таблица 5.10

**Основные синдромы ХПН, причины их развития и клинические проявления (М.С. Игнатова, П. Гросман, 1986 г.)**

<b>Синдромы</b>	<b>Причины развития</b>	<b>Клинические проявления</b>
Нарушения роста и развития	Почечный дизэмбриогенез и /или нефросклероз, нарушения гормональных воздействий, дефицит белка, калорий, витаминов, азотемия, ацидоз	Гипостатура, отсутствие или недоразвитие вторичных половых признаков, снижение показателей роста и массы тела
Азотемия (уремия)	Задержка азотистых метаболитов в крови из-за снижения фильтрации, усиленный катаболизм, накопление в крови средних молекул	Астения, анорексия, психоневрологические расстройства, гастроэнтероколит, перикардит
Анемия	Дефицит белка, железа, эритропоэтинов, остеопатия	Бледность, вялость, слабость, дистрофические изменения в органах, анемический шум
Водно-электролитный дисбаланс	Гломерулотубулярный дисбаланс, внутрипочечные нарушения транспорта электролитов, усиленный катаболизм	Клинические симптомы в зависимости от превалирования гиперкалиемии, гипокальциемии, гипонатриемии, отеочный синдром
Нарушение равновесия кислот и оснований (метаболический ацидоз)	Нарушения фильтрации, аммоний- и ацидогенеза, истощение щелочного резерва	Тошнота, рвота, проявления компенсаторной деятельности органов дыхания
Артериальная гипертензия	Усиленная продукция ренина, угнетение продукции простагландинов, водно-электролитный дисбаланс	Головная боль, гипертонические кризы, ретинопатия
Остеодистрофия	Нарушение продукции активных метаболитов витамина D, гиперпаратиреоидизм	Боли в костях, рентгенологически и морфологически обнаруживаемые изменения костей
ДВС-синдром	Нарушение тромбообразования, реологических свойств крови	Геморрагические проявления в различных тканях и органах
Иммунодефицитные состояния	Белковый дефицит, гормональный дисбаланс, нарушение иммунологического гомеостаза	Частые бактериальные и вирусные инфекции, септические осложнения, предрасположенность к опухолевым процессам

выявленными визуализирующими методами, и/или нарушениями, обнаруженными при биопсии почки. СКФ при этом может быть сниженной или оставаться нормальной.

2. Снижение СКФ до 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и менее на протяжении 3 месяцев и более даже при отсутствии других признаков повреждения почек.

В основу классификации ХБП положена скорость клубочковой фильтрации, определяемая расчетными методами по клиренсу эндогенного креатинина в пересчете на стандартную поверхность тела (1,73 м<sup>2</sup>). В зависимости от СКФ выделяются пять стадий ХБП и определяются действия врача на каждой стадии (табл. 5.11).



Таблица 5.11

## NKF-K/DOQI классификация ХБП (2002)

Стадия ХБП	Стадия ХПН	Описание	СКФ (мл/мин/1,73 м²)	Действия
1	—	Поражение почек с нормальной или повышенной СКФ нефропатии и сердечно-сосудистых заболеваний	≥ 90	Диагностика и лечение; лечение сопутствующих заболеваний; замедление прогрессирования
2	1	Поражение почек с незначительным снижением СКФ	60–89	Оценка прогрессирования ХБП
3	2	Умеренное снижение СКФ	30–59	Выявление и лечение осложнений
4	3	Значительное снижение СКФ	15–29	Подготовка к заместительной терапии – диализу или трансплантации почки
5	4	Терминальная почечная недостаточность	< 15	Заместительная терапия

Значения СКФ, определяющие стадию ХБП, справедливы для детей старше 2 лет и взрослых. Расчет СКФ у детей до 17 лет производится по формуле Шварца:

$\text{ОтнСсг} = [\text{рост (см)} / \text{Рсг (мг/дл)}] \times k$ ; или

$\text{ОтнСсг} = [\text{рост (см)} / (\text{Рсг (мкмоль/л)} \times 88)] \times k$

где ОтнСсг – относительный клиренс эндогенного креатинина в мл/мин, Рсг – концентрация креатинина в плазме,  $k$  – коэффициент, равный 0,55 для детей обоего пола до 13 лет, 0,55 – для девочек до 17 лет, 0,7 – для юношей до 17 лет.

Постановка диагноза “хроническая болезнь почек” требует от врача не только этиопатогенетического лечения заболевания, но и осуществления мер по замедлению прогрессирования нефропатии в ТПН (нефропротективная стратегия). Нефропротективные мероприятия включают в себя борьбу с внутриклубочковой и системной артериальной гипертензией, коррекцию липидных нарушений, снижение уровня протеинурии, улучшение микроциркуляции и реологических свойств крови. Также особое внимание должно уделяться профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, коррекции метаболических сдвигов (сахарный диабет, нарушения фосфорно-кальциевого обмена и др.), нормальному росту и развитию ребенка, профилактике анемии.

## Глава 6.

### Нарушения микроциркуляции при заболеваниях почек у детей и методы их диагностики

Недостаточность гемоперфузии тканей в системе микроциркуляции является одним из ведущих звеньев патогенеза большинства заболеваний, приводя к нарушениям функции и структуры клеток.

Изучение проблем нарушений микроциркуляции – первичного звена кровоснабжения тканей – с клинических позиций, по существу, является изучением проблем тканевой гипоксии, лежащей в основе многих приобретенных патологических процессов. Возможности лечебного воздействия на состояние микроциркуляции открывают перспективы снижения тканевой гипоксии и тяжести заболеваний, предотвращения нежелательных осложнений, снижения частоты летальных исходов у детей с тяжелой патологией.

**Учение о микроциркуляции (МЦ)** является важнейшим разделом науки о сосудистой системе организма – ангиологии, с которой связаны не только анатомия и физиология, но и все клинические разделы медицины.

Основные достижения в изучении МЦ и микроциркуляторного русла (МЦР) приходится на вторую половину XX века. Впервые термин “микроциркуляция” был введен в 1954 году на Национальном конгрессе морфологов, физиологов, биофизиков и клиницистов США. Сущность этого понятия была сформулирована в 1957 году Б.Цвейфахом (США), который под “микроциркуляцией” предложил понимать сферу микрососудистого кровообращения с ее биофизическими, физиологическими, морфологическими и патологическими закономерностями. В 1965 году В.В.Куприянов предложил новое толкование этого термина, включающее все разнообразие транспорта и взаимодействия жидкостей в организме. Это привело к значительному расширению учения о микроциркуляции, включавшему теперь не только гемомикроциркуляторное русло, но лимфатические микрососуды, регуляцию транспорта тканевой, интерстициальной жидкости, взаимоотношения гемомикроциркуляции с секреторными процессами, динамикой движения ликвора, продукцией синовиальной жидкости и т.п. Именно такое толкование микроциркуляции является на сегодняшний день общепринятым.

С начала 70-х годов XX века отмечается новый этап развития учения о МЦ, который характеризуется интенсивным изучением МЦ при различных патофизиологических процессах и исследованием состояния МЦ в клинике. Именно в это время возникает необходимость поиска информативных методов прижизненного изучения МЦР и состояния МЦ у больных.

Традиционными объектами клинико-морфологического анализа микроциркуляции являлись сосуды ногтевого ложа, кожи и слизистых оболочек. Однако

информация, получаемая при их исследовании, часто оказывалась недостаточной для суждения о состоянии системы микроциркуляции.

Интерес к поискам информативного “окна” в сосудистую систему организма человека определил развитие биомикроскопии конъюнктивы глаза как нового метода исследования. До 50-х годов XX века можно отметить лишь единичные исследования, связанные с применением прижизненной биомикроскопии сосудов конъюнктивы в клинике внутренних болезней, тогда как период с конца 70-х годов XX века и по настоящее время характеризовался значительным ростом числа клинических работ, а также особым интересом морфологов к расшифровке особенностей васкуляризации конъюнктивы глаза.

### **Строение микроциркуляторного русла**

Система кровообращения человека, как и всех позвоночных животных, построена по замкнутому типу, т.е. кровь напрямую не контактирует с тканями организма, а находится в пределах сосудистого русла. Именно такое строение системы кровообращения диктует необходимость наличия микроциркуляторного русла как способа обмена между тканями организма и кровью.

Под **микроциркуляторным руслом** понимается сеть мелких сосудов, включающая артериолы, прекапилляры, гемокапилляры, посткапиллярные вены, вены, а также артериовенозные анастомозы. МЦР вместе с лимфатическими капиллярами и окружающей соединительной тканью представляет собой единый функциональный комплекс, который обеспечивает регуляцию кровенаполнения органов, трансапикальный обмен и дренажно-депонирующую функцию. Архитектоника МЦР неодинакова в различных органах и тканях, т.е. ей присуща органоспецифичность. Однако принципы построения МЦР едины для всего организма.

**Артериолы** представляют собой наиболее мелкие артериальные сосуды мышечного типа, которые с одной стороны связаны с артериями, а с другой – переходят в капилляры. Артериолы имеют слой гладкомышечных клеток.

Микрососуды, непосредственно отдающие капилляры, называются **прекапиллярами или прекапиллярными артериолами**. При переходе прекапиллярной артериолы в капилляр располагается прекапиллярный сфинктер, представленный гладкомышечными элементами и регулирующий поступление крови в капилляры.

**Кровеносные капилляры (гемокапилляры)** наиболее многочисленные и самые тонкие сосуды МЦР. По некоторым данным в теле взрослого человека среднего возраста и веса насчитывается около 12–13 млрд. капилляров.

Стенка капилляра состоит лишь из внутреннего эндотелиального слоя, расположенного на базальной мембране, в дупликатуре которой находятся соединительнотканые клетки – перicytes. Гладкомышечные клетки в стенке капилляров отсутствуют. Капилляры клубочков нефрона содержат большое количество фенестр – локальных истончений цитоплазмы эндотелия, что облегчает проникновение различных макромолекул и веществ через стенку капилляра.

**Венулы** представляют собой конечное звено МЦР. Капилляры непосредственно переходят в **посткапилляры или посткапиллярные венулы**, которые отличаются от истинных капилляров более широким просветом, большим количеством перicyтoв и наличием единичных гладкомышечных элементов в стенке сосуда. Количество гладкомышечных клеток увеличивается по мере перехода посткапилляров в венулы, и затем – в вены, однако мышечный слой в стенке венул выражен значительно меньше, чем в артериолах.

Главная роль МЦР – осуществление тканевого обмена, что предъявляет к строению стенок МЦР определенные требования. Микрососуды, через стенку которых происходит транспорт воды, растворенных газов, белковых молекул и пр., осуществляющийся как пассивным, так и активным путем, называются **сосудами обмена**. К ним относятся капилляры и посткапиллярные венулы. Морфологической основой проницаемости капиллярных сосудов и венул являются особенности строения эндотелия и базальной мембраны.

Микрососуды, обеспечивающие постоянный приток крови к капиллярам и кровенаполнение МЦР, называются **резистивными сосудами (или сосудами сопротивления)**. К ним в первую очередь относятся артериолы и прекапилляры. На долю артериол и мелких артерий приходится около 70% общего сосудистого сопротивления кровотоку. Благодаря наличию выраженного мышечного слоя артериолы могут значительно изменять свой просвет, регулируя объем притекающей крови и скорость кровотока.

Сосуды, депонирующие кровь, называются **емкостными**. В МЦР эту функцию выполняют венулы, которые имеют наибольший просвет и растяжимую стенку. Такие особенности строения обуславливают замедление кровотока в веноулярном отделе МЦР. В венулах и мелких венах сосредоточено до 75% общего объема крови.

**Лимфатические капилляры** также являются важным звеном МЦР, участвуя во всасывании тканевой жидкости, резорбции коллоидов, белков, крупномолекулярных соединений и др. из окружающего тканевого пространства. Особенно важна роль лимфатических капилляров в удалении избытка тканевой жидкости, накопление которой может приводить к интерстициальному отеку и сдавлению окружающих тканей, в том числе и микрососудов.

Таким образом, с помощью МЦР осуществляется тесное гематоинтерстициальное и лимфоинтерстициальное взаимодействие, направленное на поддержание необходимого уровня метаболизма в органах и тканях в соответствии с их собственными потребностями, а также потребностями организма в целом.

### **Нарушения микроциркуляции**

Любые нарушения в системе МЦ, вне зависимости от их причины, приводят к комплексному изменению как в стенке микрососудов, так и во внутрисосудистом и околососудистом пространстве. При визуальной оценке МЦР условно мож-

но выделить три группы изменений (по Е. Maggio, 1965): внутрисосудистые изменения, деформации сосудистой стенки и внесосудистые изменения.

**Внутрисосудистые изменения** заключаются прежде всего в нарушении реологических свойств крови, ее вязкости и стабильности клеток крови, которые визуально могут определяться как замедление кровотока, появление его зернистости и т.д. Не останавливаясь на специфических изменениях, характерных для тромбоцито- и коагулопатий, необходимо отметить такое общепатологическое явление как агрегация эритроцитов и сладж-феномен. В норме эритроциты движутся внутри микрососудов изолированно или отдельными группами от 3 до 10 клеток. Замедление скорости кровотока приводит к образованию эритроцитарных агрегатов по типу "монетных столбиков", в которых отмечается временное сцепление эритроцитов по типу поверхностных контактов. Подобная агрегация в большинстве случаев полностью обратима и при увеличении скорости кровотока "монетные столбики" легко разрушаются (деагрегируются).

Дальнейшее прогрессирование нарушения кровотока приводит к адгезии (склеиванию) и агглютинации эритроцитов, что получило название сладж-феномен (sludge). Сладжирование крови заключается в прилипании эритроцитов друг к другу вследствие уменьшения величины отрицательного заряда их мембраны с дальнейшей агрегацией на эритроцитарных сгустках тромбоцитов и лейкоцитов. Сладжирование эритроцитов может наблюдаться при различных состояниях, как при непосредственном повреждении тканей, так и при расстройствах системного кровообращения, нарушениях обмена, воспалении и пр., т.е. сладж-феномен является неспецифической универсальной реакцией. Способствует процессам сладжирования замедление скорости кровотока, поэтому явления сладжа преимущественно наблюдаются в венулах, реже распространяются на капилляры. Сладж-феномен в артериолах наблюдается исключительно редко и свидетельствует о тяжелых, как правило, необратимых расстройствах системной микроциркуляции.

На первых этапах процесса сладжирования развивается парциальная обтурация микрососудов вследствие оседания эритроцитарных агрегатов на их внутренней стенке, что приводит к сужению просвета и снижению скорости кровотока. Сниженный кровоток создает дополнительные условия для адгезии эритроцитов и других клеток крови на стенках сосудов и увеличению размеров первоначальных агрегатов. В далеко зашедших случаях это может привести к полной обтурации микрососудов агрегатами клеток крови, которые могут отрываться, вызывая эмболию других сосудов и способствуя распространению процесса. Развивающееся замедление кровотока приводит к сепарации плазмы от эритроцитов и стазу. Застой крови способствует закислению среды, высвобождению медиаторов из разрушающихся клеток крови и тканевых базофилов, что обуславливает повышение проницаемости капилляров и венул, выход жидкости из сосудистого русла в ткань. Создаются условия для образования множе-

ственных микротромбов с дальнейшим нарастанием тяжести расстройств МЦ. Следует отметить, что подобные тяжелые расстройства микроциркуляции наблюдаются нечасто.

**Изменения стенок микрососудов обменного звена** приводят к нарушению транспорта веществ. Повышение проницаемости сосудистой стенки может развиваться вследствие гипоксии тканей, тканевого ацидоза, действия биологически активных веществ (гистамин, серотонин, брадикинин, кинины и протеазы нейтрофилов и пр.). При выраженном нарушении проницаемости сосудистой стенки возможен диapedез эритроцитов.

**Внесосудистые нарушения** обусловлены двумя основными факторами: реакцией тканевых базофилов и нарушением транспорта тканевой жидкости.

Дегрануляция тканевых базофилов приводит к выбросу в окружающую ткань биологически активных веществ и ферментов. Они могут существенно влиять на свертывающую систему и реологию крови (гепарин), тонус сосудов и их проницаемость (гистамин, серотонин).

Нарушения **периваскулярного** транспорта тканевой жидкости связаны с изменениями гидростатического и коллоидно-осмотического (онкотического) давления. Немаловажную роль в периваскулярных нарушениях играют расстройства образования и транспорта лимфы, что будет приводить к интерстициальному отеку и сдавлению микрососудов и клеточных элементов, накоплению белков и продуктов их распада в межклеточной ткани. При длительно существующих периваскулярных расстройствах возможно развитие склероза и фиброза.

### ***Системность нарушений микроциркуляции***

Микроциркуляторные нарушения при патологии обмена, острых и хронических заболеваниях органов и систем, нарушениях регуляции кровообращения носят системный характер и признаки этих расстройств могут обнаруживаться в любой ткани и органе, не вовлеченных непосредственно в основной патологический процесс.

Причина подобных изменений понятна при таких заболеваниях, затрагивающих непосредственно сосуды, как гипертоническая болезнь, диабетическая ангиопатия, системные заболевания соединительной ткани и т.д. Однако при патологиях, не имеющих прямого влияния на стенку сосудов, например, при цистите, также обнаруживаются признаки системных расстройств МЦ, которые носят более или менее выраженный характер. Дети, как правило, не "отягощены" значительным анамнезом различных хронических заболеваний, поэтому выявляемые у них при впервые возникающей патологии изменения МЦ в большинстве случаев вызваны именно данной болезнью. При этом не следует забывать, что изменения, выявляемые в детском возрасте, могут быть обусловлены и дизэмбриогенезом.

Можно условно выделить несколько причин системных нарушений МЦ при заболеваниях различных органов: 1) нарушения МЦ и поражение какого-либо

органа могут быть вызваны воздействием одной и той же причины (токсины, иммунные комплексы и др.); 2) изменения МЦР могут быть обусловлены иммунными, токсическими и воспалительными факторами, поступающими в системный кровоток из пораженного органа (иммуноглобулины, медиаторы воспаления, свободные радикалы, ферменты, активаторы системы гемостаза, транспортные формы оксида азота и т.д.); 3) изменения МЦ могут быть обусловлены функциональными нарушениями органа, который непосредственно или опосредованно участвует в регуляции деятельности сосудов, состава крови и т.д. (например, при нарушении белково-синтетической функции печени); 4) выявляемые нарушения МЦ могут быть обусловлены воздействием одних и тех же факторов на структуры развивающегося органа и МЦР во внутриутробном периоде (генетические, тератогенные и др. факторы); 5) причиной изменений в системе МЦ могут быть нарушения нейрорегуляторных механизмов (при токсическом поражении вазомоторных центров ЦНС, эссенциальной гипертензии и др.).

При **заболеваниях почек**, помимо указанных выше причин, к системным расстройствам МЦ могут приводить нарушения некоторых почечных функций, которые имеют непосредственное отношение к регуляции деятельности МЦР. Во-первых, это активация ренин-ангиотензиновой системы, что приводит к спазму артериол и снижению наполнения МЦР кровью. Во-вторых, задержка натрия в организме способствует к повышению чувствительности артериол к констриктивным импульсам, а также повышению гидростатического давления в МЦР и выходу плазмы в интерстициальное пространство с развитием местного отека. В-третьих, почечные потери белка и развивающаяся вследствие этого гипоальбуминемия приводят к снижению онкотического давления крови и “невозврату” жидкости из ткани в сосудистое русло, гиповолемии, отеку, сдавлению и запустеванию микрососудов. В-четвертых, снижение синтеза эритропоэтина почками ведет к анемии, обеднению кровотока в МЦР и тканевой гипоксии. Помимо этого на состояние МЦР и проницаемости сосудистой стенки будут влиять электролитные изменения, ацидоз и накопление уремических токсинов, возникающие при почечной недостаточности. Учитывая ключевую роль почек в поддержании гомеостаза и многочисленные механизмы непосредственного и опосредованного влияния почек на сосудистую систему и кроветворение, можно утверждать, что любая почечная патология всегда сопровождается системными расстройствами МЦ той или иной степени выраженности.

Именно системность нарушений МЦ при частных патологических процессах позволяет исследовать МЦР не непосредственно в пораженном органе (что в большинстве случаев возможно только при биопсии), а в местах поверхностного расположения микрососудов, например, конъюнктиве глазного яблока.

Результаты многих исследований подтверждают, что терминальное сосудистое русло конъюнктивы отражает состояние микроциркуляторной систе-

мы в целом. Сравнение результатов микроскопии конъюнктивальных микрососудов и гистологического изучения аналогичных участков конъюнктивальной сосудистой сети, получаемых для исследования путем биопсии, подтверждает достоверность и информативность оценки состояния МЦР методом биомикроскопии.

Существуют две точки зрения на диагностические возможности метода исследования МЦР конъюнктивы глазного яблока в клинике. Первая заключается в том, что комплекс микроциркуляторных изменений не является специфичным для конкретного заболевания и может наблюдаться при различных патологических состояниях, а констатация этих изменений, по заключению IV Международного симпозиума по микроциркуляции, имеет только указательное, но не истинное диагностическое значение. При этом может быть выделено несколько степеней единого для различных заболеваний процесса нарушений микроциркуляции, уровень которых определяется выраженностью сосудистых, внутри- и внесосудистых изменений.

Согласно второй точке зрения различные нозологические формы отличаются некоторой специфичностью и относительным постоянством изменений морфологических параметров микроциркуляторного русла конъюнктивы глазного яблока. Это подтверждается многими исследованиями. Так, например, установлена прямая зависимость степени выраженности изменений сосудов микроциркуляторного русла конъюнктивы глазного яблока от клинической тяжести заболевания. Выявлены особенности нарушений со стороны микроциркуляции, характерные для больных сахарным диабетом, гипертонической болезнью и атеросклерозом, гломерулонефритом, другими заболеваниями почек; у детей с перитонитами и другой хирургической патологией.

Независимо от того, являются ли изменения МЦ специфичными для данного заболевания или нет, их степень и характер помогают с большей достоверностью судить об активности патологического процесса, его тяжести, оценивать течение заболевания и эффективность его лечения.

### **Методы исследования микроциркуляции**

Существуют различные методы прижизненной оценки состояния микроциркуляции – по цвету и температуре кожи, по пальцевой фотоплетизмограмме, сосудам ногтевого ложа и слизистых оболочек и пр. В последние годы все более широко используются лазерная флоуметрия и определение чрезкожного (транскутанного) напряжения кислорода тканей. Однако информация, получаемая при этих исследованиях, оказывается недостаточной для суждения о состоянии микроциркуляторного русла.

Биомикроскопия конъюнктивы глазного яблока является фактически единственным прижизненным методом исследования, который, благодаря поверхностному расположению сосудов и их ориентации относительно изучаемой по-



верхности, позволяет детально оценить как состояние всех звеньев МЦР, так и кровотоков в отдельных микрососудах. Кроме того, этот метод дает возможность составить также представление о периваскулярном пространстве. К числу преимуществ конъюнктивальной биомикроскопии относится также доступность объекта, отсутствие значительных особенностей анатомического характера, “беспорядочная” архитектура сосудов конъюнктивы, представляющая собой морфологический субстрат кровотока, не связанного со специфическими органами функциями, а также хорошая контрастируемость эритроцитарного потока на белом фоне склеры, неинвазивность и безопасность исследования. Для объективности выводов при исследовании конъюнктивальных сосудов необходимо исключить локальные воспалительные и другие патологические состояния органов зрения, влияющие на регионарную микроциркуляцию.

В отличие от других доступных методов биомикроскопия конъюнктивы глаза является прямым методом исследования. Именно по этой причине он обладает очевидными преимуществами, которые выражаются в более высокой точности и объективности результатов анализа.

В качестве аппаратов, пригодных для биомикроскопических исследований сосудов конъюнктивы и других областей, в настоящее время используются с различными видоизменениями пять групп стандартных оптических приборов: фотоцелые лампы; фундус-камеры; бинокулярные стереоскопические микроскопы; капилляроскопы и контактные микроскопы. В ряде случаев методом выбора является оптическая часть отечественного стереобинокулярного микроскопа МБС–1, которую помещают на специальный штатив. Применяемые увеличения колеблются от 32 до 56 (объективы  $\times 4$  и  $\times 7$ , окуляр  $\times 8$ ). Исследование при более сильном увеличении часто оказывается затруднительным, что связано с физиологическим нистагмом, приводящим к частому исчезновению сфокусированного сосуда из поля зрения.

Однако все перечисленные средства не приспособлены к исследованию больных с тяжелыми заболеваниями в “положении лежа” в условиях палаты, операционной и отделения интенсивной терапии. Удобство положения пациента особенно важно при исследовании МЦ у детей младшего возраста.

В МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ Н.А.Степановой и В.В.Шишкиным разработана модификация отечественного капилляроскопа М-70А – “Устройство для биомикроскопии и фоторегистрации микрососудов конъюнктивы глаза у детей во время наркоза и операции”. Данное устройство позволяет проводить экспресс-диагностику нарушений микроциркуляции с помощью метода биомикроскопии микрососудов конъюнктивы, а также в париетальной брюшине кишечно-брыжеечного комплекса во время оперативного вмешательства. Исследование можно проводить у больных в любом состоянии и при любом положении тела больного (лежа, сидя), в условиях амбулатории, терапевтической палаты, операционной, в палате интенсивной терапии и реанимации. Созданы

условия комфорта: пациент лежит на спине или на боку, освещение и вспышка через желто-зеленый фильтр галогеновой лампы через стекловолокно, что обеспечивает неинвазивность и безопасность исследования, отсутствие контакта оптической части капилляроскопа с исследуемой областью, а также отсутствие теплового и светового дискомфорта; у детей любого возраста нет страха во время проведения биомикроскопии конъюнктивы глазного яблока.

Все это определяет отсутствие противопоказаний к использованию данного метода исследования. Высокая точность и объективность исследования обеспечивается фоторегистрацией картины МЦР на черно-белую или цветную фотопленку со вспышкой (выдержка 1/30 сек). Увеличение на фотонегативе составляет от  $\times 12,5$  до  $\times 30$ . Морфометрический анализ, зарегистрированных на фотонегативах микрососудов, осуществляется с помощью отечественного прибора "Микрофот" (МК типа 5ПО-1). Измерения диаметра и других параметров микрососудов производят с помощью масштабной линейки, откалиброванной на фотосъемке объект-микрометра, выполненной в тех же условиях, при которых производят исследования. Кроме того, возможна автоматизированная обработка полученных микрофотографий с цифровым изображением микрососудов и последующей компьютерной обработкой с помощью специальных программ, позволяющих эффективно оценить характер изменений сосудистого русла.

**Методика проведения биомикроскопии микрососудов конъюнктивы глаза.** Больного укладывают на кушетку либо на обычную кровать с низкой подушкой или без нее. Голова больного расположена прямо, больной отводит исследуемый глаз в сторону и вверх так, чтобы глаз открылся шире и веки с ресницами не мешали обследованию. При биомикроскопии конъюнктивы глаза не требуется специальной подготовки больного.

На первом этапе исследователь изучает картину МЦР конъюнктивы через видоискатель капилляроскопа или бинокулярного микроскопа, что дает возможность провести первичную качественную оценку состояния МЦ непосредственно у постели больного. Параллельно с визуальной оценкой производится фотосъемка сосудов конъюнктивы. Увеличение изображения сосудистого русла на фотонегативе достигнет 12,5х, 20х, 25х, 30х.

Второй этап оценки состояния МЦ является количественным и более точным; производится по фотонегативам или фотоизображению.

**Методика оценки состояния микроциркуляции.** Оценка состояния микрососудистого кровотока проводится по показателям, разработанным В.С. Волковым с соавт. (1977) и Н.И. Волосок (1980).

Помимо этого учитываются дополнительные специальные параметры, разработанные Н.А. Степановой (1992): определение процента распространенности агрегации и сладжа в микрососудах в одном поле зрения; подсчет числа и процентного соотношения сосудов, имеющих вид петель или клубочков; подсчет количества артериоло-венулярных и венуло-венулярных анастомозов в поле зрения.

Оцениваются три основных компонента микрососудистого русла: внесосудистый, сосудистый и внутрисосудистый.

Определяются параметры 7 порядков микрососудов. Отсчет порядка микрососудов проводится, начиная от капилляров (К). Два капилляра возникают из прекапилляра (Па). За артериолы 1-го порядка ( $A_1$ ) принимаются микрососуды, непосредственно отдающие 2 прекапилляра; за вены 1-го порядка ( $B_1$ ) – сосуды, формирующиеся при слиянии 2 посткапилляров (Пв), один посткапилляр образуется из 2 капилляров. Две артериолы 1-го порядка образуются из одной артериолы 2-го порядка ( $A_2$ ). При слиянии двух венул 1-го порядка образуется вена 2-го порядка ( $B_2$ ).

Основными критериями тяжести нарушения состояния МЦ, оцениваемыми при визуальном исследовании сосудов конъюнктивы глаза, являются следующие:

1. Наличие периваскулярных геморрагий или отека;
2. Изменение формы микрососудов (артериол 2-го и 1-го порядков, прекапилляров и посткапилляров, капилляров, венул 1-го и 2-го порядков) в виде возникновения саккуляций и аневризм, неравномерности калибра, повышенной извитости, появления клубочков микрососудов, образования петлевых и штопорообразных микрососудов, изменения диаметров просвета и величины артериоло-венулярного коэффициента (соотношения), плотности микрососудов на площади в 1 мм<sup>2</sup>;
3. Наличие внутрисосудистых изменений – сладж-феномена, агрегации, резкого замедления скорости тока с остановкой на несколько секунд, явления необратимой блокады тока крови, нарушения кровотока в капиллярах от I до III степени, характера кровотока в микрососудах (ненарушенного или гомогенного, зернистого, глыбистого);
4. Конъюнктивальный показатель нарушений микроциркуляции в баллах (КП баллов);
5. Процент распространенности агрегации и нарушений кровотока в микрососудах в поле зрения;
6. Оценка изменений в капиллярах:  $K_0$  – непрерывный кровоток,  $K_I$  – “бусообразный” кровоток,  $K_{II}$  – прерывистый, штрих-пунктирный кровоток, появление “качательных” изменений кровотока,  $K_{III}$  – одни капилляры кажутся запустевшими, а другие – затромбированными, в функционирующих капиллярах виден зернистый кровоток.

На этих критериях основывалась и основывается в настоящее время экстренная оценка (экспресс-диагностика) состояния микроциркуляции при биомикроскопии микрососудов у больного до получения данных оценки по фотонегативу. Это позволяет осуществлять контроль адекватности проводимого лечения непосредственно у постели больного.

Всего для анализа состояния микроциркуляции используются 52 параметра. Оценка каждого признака производится в баллах: 0 – нет признака; 1 – нали-

чие единичного признака; 2 – наличие признака в 2 сосудах; 3 – наличие признака в 3 и более сосудах.

Дальнейшая оценка состояния микроциркуляторного русла у детей проводится с использованием морфометрического анализа по негативам, полученным при фотосъемке конъюнктивы темпорального отдела глазного яблока.

Морфометрический анализ биомикрофотограмм **заключается в следующем:**

1. Измеряются диаметры сосудов всех звеньев микроциркуляторного русла.
2. Определяется плотность сети обменных сосудов путем подсчета числа функционирующих капилляров на единицу площади конъюнктивы.
3. Вычисляется артериоло-венулярный коэффициент (ABK), или соотношение, идущих параллельно сосудов:  $ABK = D^2_A / D^2_B$ , где  $D$  – диаметр,  $A$  – артериолы,  $B$  – вены.
4. Определяется коэффициент извитости сосудов – отношение средней линии, проведенной через нулевые значения периодов извитого сосуда, к его реальной длине, измеренной с помощью курвиметра (прибор для измерения длины кривых линий).
5. Вычисляется коэффициент поперечной деформации сосудов, который представляет собой отношение диаметра неизмененного участка сосуда к диаметру расширенной или суженной его части.

В таблице 6.1 приведены количественные параметры МЦ, выявляемые в процессе морфометрического анализа микронегативов и микрофотографий, значения которых могут быть измерены или вычислены на основании прямых измерений (расстояний, углов, площадей, числа элементов) на микрофотографии.

При комплексном обследовании микроциркуляции прямыми и косвенными методами выявляются три степени нарушений микроциркуляции (табл. 6.2).

Характер нарушений МЦ, выявляемых конъюнктивальной биомикроскопией при некоторых заболеваниях почек и мочевых путей у детей

**Острый и хронический гломерулонефрит** протекает на фоне нарушений микрососудистого русла, в патогенезе которых имеют значение наблюдающиеся при данных заболеваниях изменения белкового состава крови, гемокоагуляции, показателя гематокрита, сосудистой проницаемости и гидрофильности тканей, явления токсического васкулита.

При гломерулонефрите очевидно явное поражение всей сосудистой системы с признаками нарушения периферического кровообращения (резкая бледность кожных покровов при нормальных цифрах гемоглобина, спазм капилляров, артериальная гипертония). Это представление стало основой теории общесосудистого поражения как причины развития гломерулонефрита. По Kylin, гломерулонефрит был назван “capillaropathy acuta universalis”. Спазм артериол при этом рассматривается как следствие первичного поражения капилляров. Не противоречит этой точке зрения теория, согласно которой острый гломерулонефрит – это токсико-аллергическое поражение всей

Таблица 6.1

## Количественная характеристика показателей МЦ (по результатам морфометрического анализа микрофотографий здоровых детей)

Признак	Порядок микрососудов	Значение
Плотность сети микрососудов, мм <sup>2</sup>		58±2
Плотность сети капилляров, мм <sup>2</sup>		16±2
Распространенность агрегации и сладжа в микрососудах, %	Для венул	1,7±0,3
	Для артериол	0
	Для капилляров	0,08
Диаметры микрососудов, мкм	Артериолы 2-го порядка	22,6±0,5
	Артериолы 1-го порядка	15,8±0,2
	Прекапилляры	11,3±0,4
	Капилляры	9,4±0,1
	Посткапилляры	13,8±0,1
	Венулы 1-го порядка	19,5±0,4
	Венулы 2-го порядка	28,4±0,3
Артериоло-венулярное соотношение		0,60±0,05
Коэффициент извитости микрососудов, определяется, как $(1 - h/L)$ , где $h$ – максимальное отклонение по перпендикуляру от прямой линии, соединяющей концы сосуда, а $L$ – длина сосуда; значение 1 соответствует абсолютно прямому сосуду	Артериолы 2-го порядка	0,98±0,02
	Артериолы 1-го порядка	0,98±0,02
	Прекапилляры	0,98±0,01
	Капилляры	0,93±0,04
	Посткапилляры	0,93±0,05
	Венулы 1-го порядка	0,92±0,05
	Венулы 2-го порядка	0,92±0,04

мельчайшей сосудистой сети, приобретающее наиболее опасное развитие в одном органе – почках.

В патогенезе некоторых форм гломерулонефрита ведущую роль играют циркулирующие иммунные комплексы с преимущественным отложением на базальной мембране капилляров почечных клубочков. Представляется интересным тот факт, что изменения, аналогичные возникающим в почках при гломерулонефрите, наблюдаются при генерализованных васкулитах – болезни Шенлейн-Геноха, микроскопическом полиангиите, системной красной волчанке. Установленным фактом при гломерулонефрите является системное повышение сосудистой проницаемости.

Уменьшение содержания общего белка крови и повышение сосудистой проницаемости сопровождаются увеличением периваскулярного отека и внутрисосудистой агрегацией эритроцитов. Увеличение гидрофильности тканей влияет, главным образом, на выраженность периваскулярного отека, а усиление коагуляционных свойств крови, особенно в связи с повышением фибриногена, снижением гематокрита и альбуминов, увеличивает как периваскулярные и внут-

Таблица 6.2

**Определение степени нарушений микроциркуляции  
на основании данных, полученных разными методами исследования**

Показатель	Степень нарушения микроциркуляции		
	I	II	III
<i>Косвенные методы исследования</i>			
1. Цвет кожи	Легкая бледность	Умеренная и мраморность	Бледность
2. Температура кожи, °C	Норма или ниже нормы, но не более чем на 0,5	Ниже нормы на 0,5–1	Ниже нормы на 1–1,5; похолодание пальцев кистей и стоп
3. Пальцевая фотоплетизмограмма 1 пальца кисти: Амплитуда, мм Время подъема волны (пульсовой), сек Коэффициент отношения: (время анакрота, сек)/(вся волна, сек)	Больше 10 Меньше 0,1  Меньше 0,22	От 9 до 10 От 0,1 до 0,16  От 0,22 до 0,26	Меньше 9 Больше 0,16  Больше 0,26
<i>Прямые методы исследования</i>			
4. Биомикроскопия конъюнктивы глаза: Диаметр артериол 2 порядка, мкм Диаметр артериол 1 порядка, мкм Диаметр прекапилляров, мкм Диаметр капилляров, мкм Диаметр посткапилляров, мкм  Диаметр венул 1 порядка, мкм Диаметр венул 2 порядка, мкм  Артериоло-венулярное соотношение (AB) Конъюнктивальный показатель (КТ), балл Распространенность агрегации и сладжа, % от числа микрососудов в поле зрения	От 20,0 до 18,7 От 14,8 до 13,4 От 10,2 до 9,6 От 10,0 до 8,0 От 12,5 до 15,0  От 18,5 до 21,5 От 27,0 до 32,0  От 0,50 до 0,30 От 4 до 6  От 5 до 9	От 18,7 до 15,0 От 13,4 до 11,0 От 9,6 до 8,0 От 8,0 до 6,0 От 12,5 до 11,0 или от 15,0 до 16,0 От 18,5 до 17,5 или от 21,5 до 22,5 От 27,0 до 25,0 или от 32,0 до 37,0 От 0,30 до 0,17 От 7 до 10  От 9 до 15	Меньше 15,0 Меньше 11,0 Меньше 8,0 Меньше 6,0 Меньше 11,0 или больше 16,0 Меньше 17,5 или больше 22,5 Меньше 25,0 или больше 37,0 Меньше 0,17 Больше 10  Больше 15
<i>Данные лабораторных исследований</i>			
Гематокрит	Норма	Норма или сниженный	Норма, сниженный или повышенный (выше 0,42)
Кислотно-основное состояние	Норма	Нерезкий компенсированный метаболический ацидоз	Резкий метаболический ацидоз или резкий метаболический алкалоз
PaO <sub>2</sub>	Норма	Нижняя граница нормы	Низкий уровень
Коагулограмма или тромбозластограмма	Норма	Умеренная степень гиперкоагуляции	Активизация коагуляции, угнетение фибринолиза, ДВС-синдром любой стадии

рисосудистые, так и сосудистые нарушения МЦ. Повышение фибринолитической активности и уровня гепарина крови сопровождается менее значительными изменениями конечного кровотока. Значительное влияние на состояние общей МЦ оказывает оксид азота, сильный вазодилататор, выработка которого в почках при гломерулонефрите изменяется.

При гломерулонефрите биомикроскопия выявляет следующие феномены измененной МЦ: отек периваскулярной ткани, геморрагии, неравномерность калибра, аневризмы, извитость сосудов, запустевание капилляров, сосудистые клубочки, внутрисосудистую агрегацию эритроцитов, микротромбозы. Эти нарушения зависят от активности процесса, выраженности гипертензивного и отеочного синдрома, а также степени почечной недостаточности. Отличительным признаком при гломерулонефрите, кроме перечисленных изменений, является выраженная деформация сосудов обменного звена.

При соотношении диаметров идущих параллельно артериол и венул отмечается соответственно снижение показателей артериоло-венулярного коэффициента, в среднем до 0,45. Уменьшение величин, характеризующих артериоло-венулярное соотношение, в этой группе больных происходит одновременно за счет констрикции резистивных и дилатации емкостных сосудов. Перепады диаметров, отмечаемые по ходу резистивных сосудов, связаны с фрагментарным участком спазма небольшой (30–60 мкм) протяженности.

Морфометрический анализ биомикрофотограмм детей, больных гломерулонефритом, выявляет уменьшение диаметров артериол и дилатацию венул, уменьшение артериоло-венулярного коэффициента, фрагментарное расширение венул и локальный спазм артериол, повышение извитости микрососудов резистивного и емкостного звеньев (табл. 6.3). Если уменьшение диаметра артериол и дилатацию венул с повышением их извитости можно было бы объяснить влиянием артериальной гипертензии, а поперечную деформацию микрососудов и нарушение кровотока в большей степени воспалительным процессом, то извитость капилляров требует специальной трактовки. Она не отмечается с таким постоянством и в столь выраженной форме при других изученных заболеваниях почек. Весьма вероятно, что этот морфологический признак является показателем повышенной проницаемости капилляров, свойственной гломерулонефриту.

При развитии артериальной гипертензии у детей с гломерулонефритом в картине микроциркуляторных расстройств наиболее выражены явления спазма артериолярного звена, которые значительно превышают таковые при нормотонии. При выраженной артериальной гипертензии спастические процессы могут распространяться и на венулярное звено. Параллельно с этим нарастает извитость всех звеньев МЦР, в первую очередь венул и капилляров.

При **микробно-воспалительных заболеваниях** мочевых путей также выявляются системные нарушения МЦ, более выраженные при пиелонефрите. Детей с острым или обострением хронического пиелонефрита в картине микро-

Таблица 6.3

**Характеристика диаметров и значения коэффициентов извитости для сосудов основных звеньев микроциркуляторного русла бульбарной конъюнктивы в норме и при гломерулонефрите (по Волосок Н.И., 1979).**

	Сосуды микроциркуляторного русла						
	$A_2$	$A_1$	$Pa$	$K$	$Pv$	$B_1$	$B_2$
<i>Гломерулонефрит</i>							
Диаметры сосудов, мкм	18,9 *	13,5*	11,2	8,7*	14,6*	23,5*	32,5*
Коэффициент извитости	$0,92 \pm 0,001^*$	$0,93 \pm 0,01^*$	$0,98 \pm 0,02$	$0,75 \pm 0,08^*$	$0,78 \pm 0,02^*$	$0,82 \pm 0,02^*$	$0,85 \pm 0,06^*$
<i>Норма</i>							
Диаметры сосудов, мкм	$22,6 \pm 0,53$	$15,8 \pm 0,15$	$11,3 \pm 0,43$	$9,4 \pm 0,11$	$13,8 \pm 0,12$	$19,5 \pm 0,42$	$28,4 \pm 0,3$
Коэффициент извитости	$0,98 \pm 0,002$	$0,98 \pm 0,003$	$0,98 \pm 0,001$	$0,93 \pm 0,005$	$0,93 \pm 0,005$	$0,92 \pm 0,005$	$0,92 \pm 0,004$

Примечание: \* –  $P < 0,05$  (по сравнению с нормой).

Таблица 6.4

**Нарушения показателей МЦР по данным биомикроскопии конъюнктивы у детей с микробно-воспалительными заболеваниями мочевых путей**

Заболевание	Показатели МЦ: 1) диаметры сосудов – мкм (микроны); 2) дельта в % от нормы, $p<0,05$										
	A2	A1	ПА	К	ПВ	B1	B2	AB	Сладж, %	Макрофаги	КП, балл
1. Пиелонефрит, $M\pm m$ (мкм)	13,2±0,4	10,2±0,3	5,2±0,7	4,6±0,3	10,6±0,2	18,0±1,1	28,3±1,3	0,28±0,02	37,9±2,3	13,7%	13,6±0,7
2. + % от нормы	-42	-35	-53	-51	-23	-7,7	-0,35	-53	в 18,9 раза выше	на 86% ниже	в 6,8 раза выше
1. Цистит, $M\pm m$ (мкм)	18,7±0,3	13,0±0,5	10,2±0,2	8,0±0,4	13,8±0,4	19,5-20,0	28,3±0,9	0,455±0,03	0	-44%	8,5±1,5
2. + % от нормы	-17	-17	-9,7	-15	0	0	-1	-24	0	На 56% ниже	в 2,5 раза выше



циркуляторных расстройств отличают: уменьшение количества капилляров в поле зрения (в 2–3 раза по сравнению с нормой); резкое увеличение конъюнктивального показателя (КП) – 13,6–14,3 баллов; высокая частота распространенности агрегации и сладжа в микрососудах в поле зрения – 30–40%; низкие цифры артериоло-венулярного соотношения (0,28–0,26), что свидетельствует о резком нарушении соответствия притока и оттока крови по микрососудам.

Для тяжелого течения хронического пиелонефрита, сопровождающегося недостаточностью функций почек, характерно значительное уменьшение диаметров артериол 2-го и 1-го порядков (на –42 и –35% от нормы соответственно), прекапилляров (на –53%), капилляров (на –51% от нормы), умеренное уменьшение диаметров посткапилляров (на –23%) на фоне немного сниженных диаметров венул 1-го порядка и нормальных диаметров венул 2-го порядка, АВ соотношение – не ниже 0,28 (–53% от нормы) (табл. 6.3). У больных детей с выраженной интоксикацией, обусловленной почечной недостаточностью, развивается спазм артериол и венул; АВК = 0,31; доля сосудов с нарушенным кровотоком достигает 39%.

Для детей с явлениями хронического цистита характерны умеренные нарушения системной МЦ: небольшое снижение диаметров артериол 2-го и 1-го порядков, прекапилляров и капилляров на фоне нормальных диаметров просвета венулярного отдела, небольшое снижение плотности сети капилляров, нерезко выраженная поперечной деформации венул, некоторое снижение АВК (0,455 – соответствует 77% от нормы), что зависит от выраженности воспалительных и дизурических явлений (табл. 6.4).

### ***Значение исследования нарушений микроциркуляции и принципы их коррекции***

Исследования МЦ при патологии ОМС играют большую роль для выявления активности заболевания, тяжести и характера его течения. Известно, например, что при гломерулонефрите всегда имеют место явления внутриклубочковой гипертензии, даже при отсутствии каких-либо признаков системного повышения артериального давления. Исследование состояния МЦ путем прямой биомикроскопии конъюнктивы позволяет выявить микрососудистые изменения еще на доклинической стадии и провести их коррекцию, тем самым улучшив местный и системный кровоток и обеспечив оптимальную доставку кислорода и питательных веществ к тканям. Своевременная коррекция микроциркуляторных нарушений на начальных стадиях заболевания во многом улучшает его прогноз и увеличивает шансы на выздоровление. Бимикроскопия конъюнктивы позволяет систематически контролировать эффективность проводимых лечебных мероприятий, вносить своевременные коррективы, предупреждать развитие некоторых осложнений.

Подход к улучшению состояния МЦ должен быть комплексным и обоснованным, с учетом, в первую очередь, терапии основного заболевания. Лечебные

мероприятия, направленные на улучшение МЦ, представлены двумя основными направлениями. Во-первых, это терапия, направленная на достижение быстрого клинического эффекта (тромбоцитарные дезагреганты, антикоагулянты, средства, улучшающие реологические свойства крови, борьба с гипер- и гиповолемией и пр.). Полученный в результате подобных мероприятий эффект часто не носит стойкого характера и быстро исчезает после прекращения лечения. Это обуславливает необходимость второй группы мероприятий, направленных на получение более стабильного, но возможно менее выраженного эффекта. К ним относится диета и режим, борьба с гиперлипидемией и внутриклубочковой гипертензией, антиоксидантная и мембраностабилизирующая терапия, физиотерапевтическое и санаторно-курортное лечение и т.д.

## Глава 7.

# Микробно-воспалительные заболевания органов мочевой системы

### **Инфекция мочевых путей**

**Инфекция мочевых путей (ИМП)** – инфекционно-воспалительный процесс в различных отделах мочевыделительной системы без указания уровня поражения.

Существуют определенные разногласия в трактовке термина “инфекция мочевых путей” или “инфекция органов мочевой системы”. В отечественной традиции этот термин объединяет все инфекционно-воспалительные заболевания ОМС и включает в себя пиелонефрит (ПН), цистит, уретрит и асимптоматическую бактериурию. Таким образом, “инфекция мочевых путей” является групповым понятием, но не нозологической формой. Соответственно, постановка диагноза “инфекция мочевых путей” возможна только на начальных этапах обследования, когда выявляются изменения в моче (лейкоцитурия и бактериурия), но нет указаний на локализацию воспалительного процесса. В дальнейшем такие дети требуют полноценного нефрологического обследования и определения уровня поражения ОМС, после чего устанавливается более точный диагноз (цистит, ПН и т.д.). Такой подход оправдан еще и потому, что соответствует этапности выявления патологии, принятой в педиатрической службе нашей страны. Первые признаки инфекционно-воспалительных заболеваний ОМС, как правило, выявляются на доклиническом этапе (амбулаторно-поликлиническая служба, скораяпомощная служба), когда в большинстве случаев нет возможности установить точную локализацию процесса. Поэтому правомочна постановка диагноза “инфекция мочевых путей или мочевой системы”. В дальнейшем, в специализированном стационаре, диагноз уточняется.

Однако подобный подход не совсем соответствует МКБ-10 (1995 г.). По рекомендации экспертов ВОЗ, заложенной в основу МКБ-10, инфекция мочевых путей является самостоятельной нозологической единицей и подразумевает заболевание, при котором нет данных о поражении паренхимы почек, но есть признаки транзиторного воспаления нижних мочевых путей, определить локализацию которого в момент обследования невозможно. Таким образом, понятие “инфекция мочевых путей” сужается до поражений мочевого пузыря и уретры и исключает ПН, который по МКБ-10 относится к группе тубулоинтерстициальных нефритов. Такое узкое толкование термина имеет свои следствия. Во-первых, это подразумевает, что диагноз “инфекция мочевых путей” может быть установлен только в стационаре после комплексного нефроурологического об-

следования. Во-вторых, лечение может и должно быть назначено и без установленной локализации инфекционно-воспалительного процесса. В-третьих, фактически “инфекция мочевых путей” сводится к транзиторной лейкоцитурии и бактериурии на фоне основного интеркуррентного заболевания (бронхит, пневмония, ОРВИ, ангина и др.) и быстро исчезает на фоне лечения основного заболевания и антибактериальной терапии. Поэтому и курсы антибактериальных препаратов должны быть короткими (5–7 дней).

Исходя из такого определения МКБ-10, можно выделить критерии инфекции мочевых путей: 1) появление лейкоцитурии на фоне интеркуррентного заболевания, особенно при затяжном его течении; 2) отсутствие симптомов интоксикации и болевого синдрома (связанных с инфекцией мочевых путей); 3) быстропроходящий и маловыраженный синдром дизурических расстройств; 4) отсутствие общевоспалительных изменений в формуле крови и ускорения СОЭ; 5) отсутствие биохимических и иммунологических сдвигов в крови; 6) умеренная лейкоцитурия нейтрофильного типа; 7) транзиторная бактериурия (менее 10 микробных тел в 1 мл мочи); 8) отсутствие в моче бактерий, покрытых антителами; 9) сохраненные функции почек.

Не претендуя на объективность, мы считаем более удобным использование термина “инфекция мочевых путей” в соответствии с отечественной традицией, т.к. подобное понимание является повсеместно распространенным среди педиатров нашей страны и больше соответствует структуре педиатрической и детской нефрологической службы. В отечественной литературе встречаются различные термины для обозначения инфекционного процесса в ОМС: “инфекция ОМС”, “мочевая инфекция”, “инфекция мочевыводящих путей” и т.п. При этом в каждое название вкладывается определенный смысл. Например, “инфекция ОМС” и “мочевая инфекция” подразумевает возможность локализации инфекции в любом отделе ОМС или тотальное поражение почек и мочевыводящих путей; “инфекция мочевыводящих путей” подразумевает заинтересованность только мочевыводящих путей, но не почек и т.д. Такое разнообразие терминов вносит определенную путаницу, тем более что любой из подобных диагнозов все равно требует обследования и уточнения локализации. На наш взгляд, для удобства целесообразно считать термины “инфекция мочевых путей”, “инфекция ОМС” и т.д. синонимами, подразумевая при этом, что любой из них не может являться окончательным и требует уточнения.

Диагностическими критериями для выявления инфекции мочевых путей при этом будут являться лейкоцитурия преимущественно нейтрофильного типа и бактериурия (10 и более микробных тел в 1 мл мочи; или более  $10^5$  колоний микроорганизмов одного вида, выросших при посеве 1 мл мочи; или  $10^3$  колоний микроорганизмов одного вида из 1 мл мочи, взятой катетером; или любое количество колоний микроорганизмов из 1 мл мочи, полученной путем надлобковой пункции). Постановка диагноза “инфекция мочевых путей” возможна и

при изолированной лейкоцитурии нейтрофильного типа без бактериурии и при изолированной бактериурии.

Клинические признаки ИМП могут значительно варьировать от выраженной интоксикации, лихорадки, дизурии и пр. (например, при ПН) до полного отсутствия при асимптоматической бактериурии.

Распространенность ИМП в популяции достаточно велика и составляет до 80% всех заболеваний ОМС. Среди всех заболеваний по частоте встречаемости ИМП занимает второе место после ОРВИ.

## **Пиелонефрит**

**Пиелонефрит** – неспецифическое инфекционно-воспалительное заболевание почек с преимущественным поражением чашечно-лоханочной системы, канальцев и интерстиция. У детей, особенно раннего возраста, ПН чаще всего проявляется признаками инфекционного заболевания.

По классификации ВОЗ ПН относится к группе тубулоинтерстициальных нефритов (ТИН), т.е. фактически представляет собой тубулоинтерстициальный нефрит инфекционного генеза. Такое объединение, с одной стороны, подчеркивает общность патогенеза с вовлечением в воспалительный процесс тубуло-интерстиция и развитием тубулярных дисфункций. С другой стороны, определение ПН как инфекционного ТИН представляется слишком узким, т.к. тубуло-интерстициальные нарушения являются лишь частью понятия “пиелонефрит”. Подобная трактовка не учитывает нарушений в чашечно-лоханочной области, которые имеют принципиальное значение в формировании пиелонефрита, особенно в детском возрасте, когда нарушения структуры чашечно-лоханочного и форникального аппарата, нарушения функции мочеточников и мочевого пузыря являются основными предпосылками для формирования ПН. Поэтому в отечественной практике ПН и ТИН рассматриваются как самостоятельные заболевания, имеющие, однако, общность патогенеза и некоторых клинических проявлений.

**Эпидемиология.** Распространенность инфекции мочевой системы, включая пиелонефрит, по различным данным составляет от 18 до 22 на 1000 детского населения.

Частота ПН среди детей варьирует от 0,3 до 3,8–4,0%. Традиционно считается, что в структуре нефрологической патологии ПН занимает первое место, составляя от 40 до 70%. При этом следует иметь в виду трудности дифференциальной диагностики ПН и инфекции мочевой системы, что приводит к гипердиагностике и значительно искажает показатели распространенности ПН.

Частота ПН зависит от пола ребенка, его возраста. На первом году он встречается намного чаще, чем в старшей возрастной группе. В младшем возрасте (особенно в 4–4,5 мес.) повышена частота ОРВИ, этот возраст совпадает с началом проведения профилактических прививок и переходом на искусственное или смешанное вскармливание. Все это обуславливает повышенную восприим-

чивость мочевой системы к микробным агентам. Если в первые месяцы жизни частота встречаемости ПН среди мальчиков и девочек примерно одинакова, то уже к 1 году частота ПН среди девочек больше в 4 раза, а к 3 годам – в 10 раз.

### ***Этиология и патогенез***

ПН – процесс инфекционный, поэтому его развитие и течение принципиально зависят как от свойств микроорганизма, так и особенностей макроорганизма. Мочевыделительная система сообщается с внешней средой, поэтому не является стерильной, т.е. всегда существует возможность попадания микроорганизмов в мочевыделительные пути. Однако при нормальном функционировании ОМС и хорошем уровне местной резистентности инфекционный процесс не развивается, т.е. не происходит колонизации слизистой мочевых путей бактериальными клетками. Вирулентность бактерий и их способность адгезироваться на поверхности уроэпителия, с одной стороны, и неспособность макроорганизма противостоять этим процессам, с другой, и будут в конечном итоге определять возникновение ПН.

**Роль микроорганизмов в развитии ПН.** Возбудитель может попадать в ОМС тремя путями: гематогенным, лимфогенным и восходящим.

*Гематогенный путь* распространения возбудителя имеет особое значение для возникновения ПН в периоде новорожденности и грудном возрасте. В более старшем возрасте роль его незначительная, хотя нельзя отрицать значения гематогенного попадания возбудителя в ОМС при таких заболеваниях, как фурункулез, бактериальный эндокардит, сепсис и др. При этом характер возбудителей может быть различным, но наиболее часто встречаются представители грамположительной флоры и грибы.

*Лимфогенный путь* попадания возбудителей связан с общей системой лимфообращения между ОМС и кишечником. В норме лимфа оттекает от почек и мочевыводящих путей к кишечнику, поэтому распространение бактерий из полости кишечника к ОМС по лимфатическим сосудам исключается; более того, сама слизистая кишечника является мощным барьером для проникновения микроорганизмов в кровь и лимфу. Однако в условиях нарушения барьерных свойств слизистой оболочки кишки и лимфостаза вероятность инфицирования ОМС флорой кишечника многократно возрастает. Такая ситуация возникает при длительно существующей диспепсии (диареях и, особенно, хронических запорах), колитах, инфекционных заболеваниях кишечника, нарушениях его моторики и дисбактериозах.

*Восходящий путь* распространения инфекции является наиболее часто встречающимся при ПН у детей, особенно у девочек, что и обуславливает более высокую у них частоту ПН. Основными возбудителями при этом также являются представители микрофлоры кишечника. Анатомическая близость уретры и ануса приводит к тому, что в периуретральной и периаанальной зоне всегда имеется

большое количество бактерий, особенно при плохом туалете промежности. Особенности строения наружных половых органов у девочек и более короткая уретра создают особенно благоприятные условия для проникновения бактерий в ОМС восходящим путем. Поэтому очень важным является правильный и регулярный туалет промежности (подмывание от вульвы к анусу), привитие девочек с раннего детства навыков личной гигиены.

**Этиологическая структура ПН.** Наиболее часто при ПН высеваются представители семейства *Enterobacteriaceae*, а среди них – кишечная палочка (*E.coli*), доля которой, по данным разных авторов, колеблется от 40 до 90%. При этом следует отметить, что, по мнению многих исследователей, процент высеваемости *E. coli* при ПН снижается. Если 15–20 лет назад кишечная палочка обнаруживалась в 80–90% случаев, то на сегодняшний день доля ее составляет 40–60%. Однако несомненно, что *E.coli* является основным возбудителем при ПН у детей. Следует также учитывать изменение состава возбудителей с возрастом пациента. Так, если у новорожденных и детей первого года жизни в 75–85% возбудителем при пиелонефрите является кишечная палочка, то у мальчиков доля ее в дальнейшем снижается до 33% и возрастает роль *Proteus* (до 33%) и *St.aureus* (до 12%); тогда как у девочек до 10 лет при ПН также часто высеваются кишечная палочка (до 85%), а после 10 лет – кишечная палочка (до 60%) и *St.aureus* (до 30%). Сводные данные по этиологической структуре ПН у детей приведены в таблице (табл. 7.1).

Некоторые особенности имеет состав высеваемой микрофлоры при хроническом течении ПН. При этом повышается роль микробных ассоциаций, наличие которых может рассматриваться как один из факторов хронизации при ПН (табл. 7.2). Помимо этого особенностью результатов посевов при хроническом ПН является более низкое, чем при остром ПН, количество высеваемых микроорганизмов. По данным некоторых авторов диагностически значимая бактериурия выявляется при остром ПН в два раза чаще, чем при хроническом. Однако при этом доля грамположительной флоры у детей с хроническим ПН выше. Помимо этого, при хроническом ПН намного чаще обнаруживаются L-формы бак-

Таблица 7.1

**Этиологическая структура ПН у детей**  
(по А.Ф.Возианову, В.Г.Майданнику и соавт.2002)

<b>Микроорганизм</b>	<b>Частота, %</b>	<b>Микроорганизм</b>	<b>Частота, %</b>
<i>E.coli</i>	40–60	<i>Streptococcus</i> spp.	4–10
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7–20	<i>Enterococcus</i> spp.	2–5
<i>Proteus mirabilis et rettgeri</i>	9–16	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2–7
<b>Другие микроорганизмы</b>	10–12	<i>Enterobacter</i> spp.	5–15
<b>Микробные ассоциации</b>	10–15	<i>Staphylococcus aureus et saprophyticus</i>	5–14

Таблица 7.2  
**Этиологическая структура  
 хронического ПН**

<b>Микроорганизм</b>	<b>Частота, %</b>
Кишечная палочка	40–70
Протей	10
Клебсиелла	3
Стафилококк	20
L-формы	15
Микробные ассоциации	до 45

терий. L-формы бактерий не имеют клеточной стенки, поэтому не чувствительны к антибиотикам, блокирующим ее синтез, и могут длительно находиться в почечной ткани, активизируясь при благоприятных условиях. Именно с наличием L-форм многие связывают развитие хронического ПН.

Определенную роль в генезе ПН играют вирусы (аденовирус, вирусы

гриппа, Коксаки А и др.). Острая вирусная инфекция или персистенция вирусов в почечной ткани вызывает повреждение уроэпителия, снижение местной резистентности, нарушение микроциркуляции и пр., способствуя таким образом проникновению бактерий в ОМС.

**Факторы патогенности микроорганизмов.** Ведущая роль кишечной палочки и других представителей семейства *Enterobacteriaceae* в развитии ПН обусловлена наличием у них вирулентных (способность проникать в макроорганизм) и патогенных (способность вызывать патологический процесс) свойств.

Развитие воспалительного процесса начинается после проникновения возбудителя в мочевые пути, адгезии его на поверхности эпителия и его колонизации (размножение бактерий). Средством для прикрепления к клеткам эпителия являются **фимбрии** (или **пили**) кишечной палочки. Фимбрии состоят из белка пилина и представляют собой тончайшие подвижные нити. Адгезия с помощью фимбрий является первым и наиболее важным звеном в патогенезе ПН, т.к. лишенные адгезивной способности микроорганизмы не способны вызвать инфекционный процесс.

Известны два типа фимбрий, обеспечивающих адгезию к эпителию: тип I (общий) и тип Р (Р-фимбрии). Прикрепление фимбрий к клеткам происходит за счет их рецепторов-адгезинов. Фимбрии типа I содержат маннозочувствительные рецепторы, т.е. связываются с маннозосодержащими клетками макроорганизма, в том числе и с макрофагами, что приводит к эффективному фагоцитозу.

Р-фимбрии содержат маннозорезистентные рецепторы-адгезины, с помощью которых они связываются с гликолипидными рецепторами клеток, в том числе уротелия. При этом адгезивная способность к клеткам фагоцитарного ряда у Р-фимбрий низкая, что обуславливает неэффективность фагоцитоза. Если инфекционным возбудителем при ПН является кишечная палочка, то практически в 100% случаев у нее выявляются Р-фимбрии, тогда как при инфекциях нижних мочевых путей доля кишечной палочки с Р-фимбриями намного ниже (при цистите до 20%). Также кишечная палочка вырабатывает нефимбральный адгезин 1, который способствует адгезии, в основном, к эпителию мочевого пузыря.



Помимо фимбрий вирулентность кишечной палочки обусловлена наличием **жгутиков**. Они представляют собой спиральные нити из белка флагеллина и по размерам намного больше фимбрий. Жгутики обеспечивают двигательную активность бактерии. Считается, что благодаря жгутикам происходит проникновение кишечной палочки при инструментальных исследованиях или катетеризации мочевого пузыря.

Снаружи бактериальная стенка кишечной палочки покрыта слоем **гликокаликса**, который представляет собой тонкий слой полисахаридов и гликопротеидов. Наличие бактериального гликокаликса позволяет кишечной палочке после адгезии проникать в слой гликокаликса эпителиальной выстилки мочевых путей, практически “сливаясь” с ним. Это способствует, с одной стороны, более прочной фиксации микроорганизма; с другой, защищает микробную клетку от фагоцитов и затрудняет проникновение антибактериальных препаратов в клетку.

Капсула кишечной палочки содержит **К-антигены**, которые, благодаря наличию отрицательно заряженной анионной группы и гидрофильности, препятствуют эффективному фагоцитозу. Помимо этого К-антигены обладают иммуногенными свойствами, т.е. способны вызывать иммунный ответ, хотя иммуногенные свойства К-антигенов низки. Это приводит к плохому распознаванию капсульных антигенов иммунной системой макроорганизма, слабому иммунному ответу, что способствует персистенции кишечной палочки и хронизации ПН. К-антигены также могут подавлять комплементзависимую бактерицидность крови. Известно более ста разновидностей К-антигенов, однако не все они обладают иммуногенностью.

Наибольшей иммуногенностью обладают **О-антигены** *E. coli*. О-антиген является эндоплазматическим антигеном, имеющим наружную и нуклеарную часть. В химическом отношении О-антиген представляет липополисахарид, связанный с белками. Липидная часть О-антигена, представленная липидом А, обладает свойствами токсина и способствует адгезии микроорганизма. Полисахаридная часть представлена полисахаридом О, который определяет основные антигенные свойства. Помимо эндотоксигенного действия О-антигены токсически влияют на функцию мочеточников, приводя к их функциональной обструкции. О-антигенов также насчитывается более ста разновидностей. По характеру О-антигена происходит деление кишечной палочки на серотипы, каждый серотип кишечной палочки описывается номером О-антигена и К-антигена.

Помимо О- и К-антигенов патогенность кишечной палочки определяется наличием **гемолизина**, который является экстрацеллюлярным протеином и обладает свойством вызывать лизис эритроцитов. Выделяясь в окружающее пространство, гемолизин способствует росту бактериальной колонии, повышает резистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Также кишечной палочкой могут выделяться другие токсины (цитотоксический некротизирующий фактор, аэробактин и пр.).

Свойствами, подобными кишечной палочке, обладают в той или иной степени все представители семейства *Enterobacteriaceae*. Среди представителей других семейств можно отметить такие факторы патогенности, как мукополисахаридная капсула *Pseudomonas aeruginosa*, которая препятствует действию антигенов и угнетает фагоцитоз. *Proteus mirabilis* обладает способностью расщеплять мочевины до аммиака, повышая таким образом pH, что ведет к повреждению уротелия и инактивации антибиотиков, "работающих" в кислой среде.

Таким образом, бактериальные агенты обладают выраженными вирулентными и патогенными свойствами, что позволяет им вызывать воспалительный процесс. Однако для возникновения ПН этого недостаточно – необходимы определенные предпосылки со стороны макроорганизма.

**Факторы со стороны макроорганизма, способствующие развитию ПН.** Условия, способствующие возникновению ПН, можно разделить на общие и местные (*locus minoris resistance*). Реализация общих предпосылок происходит на местном уровне путем изменения местной резистентности.

**Факторы, влияющие на местную резистентность.** Уропротейн Тамма–Хорсфолла является мукопротеином, содержащим маннозу и сиаловую кислоту, продуцируется эпителиальными клетками восходящей части петли Генле и дистальных канальцев. Уропротейн Тамма–Хорсфолла в норме является основным компонентом выделяемого с мочой белка. Уропротейн покрывает поверхность эпителиальных клеток канальцев и действует как рецептор связывания для маннозочувствительных фимбрий типа I кишечной палочки. Связывание рецепторов фимбрий типа I уропротейном препятствует дальнейшей адгезии микроорганизмов на поверхности эпителия. Также белок Тамма–Хорсфолла ингибирует агрегацию эритроцитов кишечной палочкой. Параллельно уропротейн действует на нейтрофилы, повышая фагоцитарную активность, экспрессию комплемента и метаболизм арахидоновой кислоты. Соответственно, белок Тамма–Хорсфолла не связывает Р-фимбрию и не препятствует адгезии Р-положительных штаммов кишечной палочки.

Уроэпителий имеет в структуре наружной клеточной мембраны специфические белки-рецепторы для связывания с различными типами фимбрий микроорганизмов. При отсутствии подобных рецепторов вероятность адгезии бактерий на поверхности эпителия намного ниже.

Низкомолекулярные олигосахариды, секретируемые клетками эпителия, обладают способностью ингибировать геммагглютинацию и адгезию с помощью фимбрий типа I.

Блокирующими рост микроорганизмов факторами являются низкий уровень pH и колебания осмолярности. Однако значение этих факторов весьма условно, т.к. кишечная палочка достаточно устойчива к колебаниям кислотности. Повышение уровня мочевины и глюкозы в моче, напротив, активируют рост микроорганизмов.

Наиболее важным фактором местной защиты является секреторный IgA. Он обеспечивает защиту на уровне слизистой, блокируя адгезию микроорганиз-

мов и усиливая активность фагоцитов, вызывая цитотоксический ответ со стороны Т-лимфоцитов по отношению к бактериальной клетке.

Таким образом, можно выделить следующие **факторы местной защиты** от инфицирования мочевых путей:

- удаление при мочеиспускании инфицированной мочи и смыв микробов со стенки мочевого пузыря;
- низкий pH мочи и колебания её осмолярности;
- присутствие в моче Ig A, G и уромукоида (белок Тамма–Хорсфолла), богатого остатками маннозы, с которой реагируют фимбрии *E.coli*;
- слой мукополисахаридов, выстилающих слизистую мочевого пузыря и присутствие в подслизистом слое макрофагов.

Особое место в генезе ПН занимает **обструкция мочевых путей**. Нормальная уродинамика является одним из факторов, препятствующих восходящему распространению микроорганизмов и их адгезии на поверхности эпителия. Поэтому любое анатомическое или функциональное нарушение тока мочи можно рассматривать как благоприятный фактор для развития инфекции.

Аномалии строения почек и мочевыводящих путей являются одной из важнейших предпосылок для развития инфекции. Любое нарушение строения приводит к обструкции той или иной степени выраженности, которая, как правило, приводит к развитию пиелонефрита. ПН, развивающийся на фоне аномалий строения, чаще всего возникает рано, иногда на первом году жизни, и носит хронический характер.

Функциональная обструкция возникает при длительных нарушениях моторики мочевых путей. Выявление ее стало возможным в последнее время в связи с совершенствованием методов обследования больных. Нарушение моторики мочевых путей (гипо-, гиперкинезия) способствует застою мочи, создавая условия для адгезии и колонизации бактерий.

Механическая обструкция обусловлена наличием конкрементов в мочевой системе, а также кристаллурией при дизметаболической нефропатии, при которой возникает обтурация кристаллами канальцев почек.

**Общие факторы, предрасполагающие к развитию ПН. Группа крови.** Известно, что риск возникновения ПН выше у детей с III (0B) и IV (AB) группами крови, т.е. теми, при которых отсутствует анти-B-изогемагглютинин. Это связано с близким расположением генов системы ABO и секреторных генов. У детей с III и IV группами крови уровень секреции клетками уроэпителия низкий, поэтому возможность *E.coli* к адгезии намного выше. Кроме того, структура сиаловых гликолипидов у этих детей имеет большее сродство к Р-фимбриям.

Определенное значение имеют антигены Р-группы крови. У детей с Р1-антигеном инфекция мочевых путей и ПН возникают в 3 раза чаще, чем у детей с Р2-антигеном. Предполагается, что при наличии Р1-антигена на поверхности уроэпителия повышено количество рецепторов к Р-фимбриям кишечной палочки.

**Система HLA.** Роль антигенов системы HLA в генезе ПН заключается в распознавании и презентации микробных агентов Т-лимфоцитами, в контроле силы и качества иммунного ответа. Высокая степень риска развития ПН выявлена у лиц с наличием HLA-антигенов A10, B7 и B8, при этом ПН у них выявляется в 3 раза чаще, чем у лиц без этих антигенов в системе HLA. Наличие у ребенка антигенов A2, B5 и B8 значительно повышает риск хронизации ПН.

Помимо генетических факторов к снижению местной резистентности могут приводить иммунодефицитные состояния, гипоксия, общие гемодинамические расстройства и пр.

Суммируя, можно выделить **основные факторы**, предрасполагающие к развитию ПН у детей:

- снижение общего иммунитета;
- снижение местной резистентности;
- генетическая предрасположенность и отягощенная наследственность по почечной патологии;
- нарушения уродинамики: аномалии развития почек и дистальных отделов мочевой системы, пузырно-мочеточниковые рефлюксы, нефроптоз, дисметаболические нефропатии и уrolитиаз, функциональные обструкции мочевых путей;
- асимптоматическая бактериурия, цистит, уретрит и пр.;
- нарушения обмена (гиперурикемия, глюкозурия);
- ятрогенные: инструментальные методы исследования, лечение стероидами, цитостатиками;
- атония кишечника, хронические запоры;
- вирулентность бактериального агента.

В **патогенезе ПН** условно можно выделить несколько этапов. Изначально для развития восходящей инфекции необходимо, чтобы произошло инфицирование микрофлорой кишечника дистальных отделов уретры. Далее благодаря адгезивным свойствам происходит распространение инфекции в мочевой пузырь, откуда она проникает в лоханки и ткань почек, во многом благодаря пузырно-мочеточниковому и внутривисцеральному (пиело-тубулярному) рефлюксу. Бактерии адгезируют и колонизируют эпителий лоханок и канальцев, что сопровождается первичной альтерацией эпителия и развитием неспецифической воспалительной реакции. Экспериментальные данные выявляют первые изменения в ткани почки через 6 часов после инфицирования. При этом наблюдаются поражения форниксов, изменения дистальных канальцев и их обтурация гнойно-фибринозными пробками, отек мозгового вещества и инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами. В дальнейшем эти процессы нарастают, приводя к деструкции канальцев.

При гематогенном пути распространения инфекции патологические изменения изначально возникают периваскулярно и перитубулярно, сопровождаясь

отеком и перитубулярной и периваскулярной инфильтрацией. При этом инфильтраты обнаруживаются не только в мозговом веществе, но и в корковом. В дальнейшем могут развиваться тубулярные некрозы, а инфекция распространяется в области фимбрик и лоханки.

При хроническом ПН развивается интерстициальный фиброз, расширение и атрофия канальцев, дистрофия эпителия, утолщение базальных мембран. По мере прогрессирования заболевания происходит инфильтрация перитубулярного интерстиция с постепенным вовлечением клубочков. При этом отмечают разрывы капсулы клубочка, истончение гломерулярной базальной мембраны, нарастание инфильтрации клубочков. В конечном итоге развивается перигломерулярный фиброз, сдавливание клубочка, гибель нефронов, развитие нефросклероза и ХПН.

Патогенез пиелонефрита представлен на рис. 7.1.

Обобщенные экспериментальные и клинические данные о механизмах развития пиелонефрита позволили В.Д.Чеботаревой и В.Г.Майданнику (1988, 2002) сформулировать блок-каскадную гипотезу патогенеза пиелонефрита у детей. Согласно этой гипотезе, в развитии пиелонефрита выделяется две стадии: неспецифическая (воспалительная) и специфическая (иммунологическая), которые взаимосвязаны в единый патогенетический механизм.

В стадию **неспецифического воспаления** происходит первоначальная деструкция почечной ткани внедрившимися бактериями с отеком стромы, что приводит к активации системы комплемента по альтернативному пути и антитело-независимому бактериолизису (серозный пиелонефрит). Бактериальные липополисахариды и факторы комплемента C3a и C5a вызывают хемотаксис и миграцию нейтрофилов и макрофагов в очаг воспаления, что приводит к образованию клеточных инфильтратов. В ходе фагоцитоза бактерий происходит гибель нейтрофилов с выделением лизосомальных ферментов и цитотоксических факторов, что приводит к антителонезависимому лизису почечных клеток, который при выраженной инфильтрации носит характер гнойного расплавления (гнойный пиелонефрит). Помимо этого, в ходе фагоцитоза бактериальных клеток и повреждения почечной ткани образуется большое количество свободных радикалов, что ведет к активации процессов перекисного окисления липидов и повреждению мембран почечных клеток. Альтерация почечной ткани микроорганизмами и высвобождение внутриклеточных субстанций вызывает контактную активизацию фактора Хагемана, который, в свою очередь, активизирует кининовую, свертывающую и фибринолитическую системы, что усугубляет тяжесть воспаления и выраженность процессов перекисного окисления липидов цитомембран.

В конечном итоге, все это приводит к деструкции клеток дистальных канальцев и собирательных трубочек, развитию очагового гнойного воспаления. На последующих стадиях процесса лейкоцитарная инфильтрация уменьшается и в

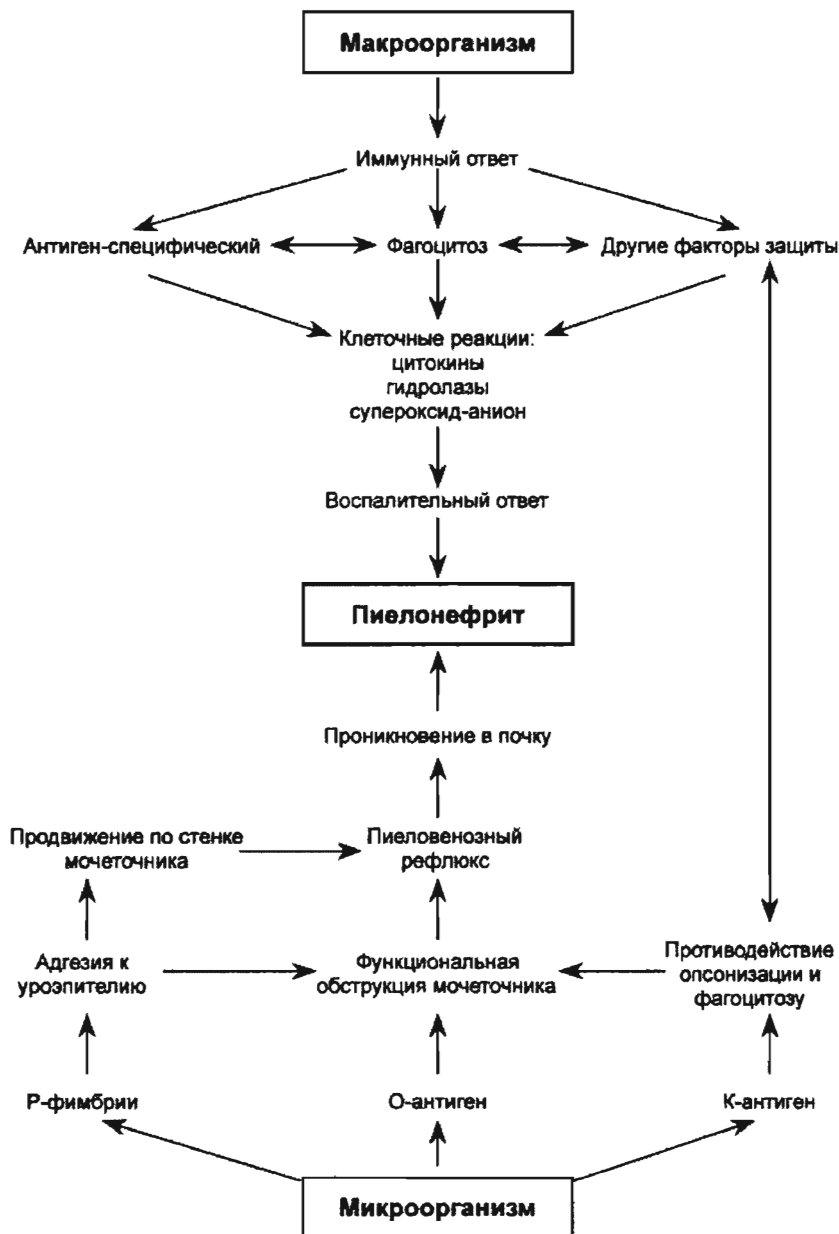


Рис. 7.1. Патогенез пиелонефрита (И.А.Борисов, 2000)

интерстиции появляются лимфоидные клетки и фибробласты, синтезирующие соединительнотканное волокно, замещающие пространство между канальцами и капиллярами (острый пиелонефрит с мезенхимальной реакцией). Канальцы и перитубулярные капилляры, таким образом, оказываются разобщены, возникает сосудисто-стромальный блок на уровне канальцев, что ведет к прогрессирующей гипоксии и выраженной активации фибробластов. На месте участков разрушенной почечной ткани и гнойных очагов разрастается соединительная ткань, могут формироваться рубцы.

Морфологическая форма острого пиелонефрита (табл. 7.3) определяется выраженностью одного из трех этапов процесса (серозный, гнойный, мезенхимальная реакция), но в той или иной степени элементы каждого из них присутствуют при любом варианте. Наиболее благоприятным является серозный вариант, так как при нем не развивается выраженная деструкция почечной ткани и воспаление заканчивается почти полным восстановлением структуры органа, однако и при двух других вариантах острого пиелонефрита в большинстве случаев наступает выздоровление.

Таблица 7.3

**Морфологические варианты пиелонефрита**  
(по Л.В.Леоновой, Т.Е.Ивановской, 1989)

Варианты	Морфологические изменения
	<i>Острый пиелонефрит</i>
Острый серозный пиелонефрит	Полнокровие и серозный отек стромы почек с единичными нейтрофилами, дистрофией и некробиозом эпителия канальцев
Острый гнойный пиелонефрит	Выраженная лейкоцитарная реакция преимущественно перитубулярного характера в строме коркового и мозгового вещества
Острый пиелонефрит с мезенхимальной реакцией	При уменьшении лейкоцитарной инфильтрации происходит замещение погибших нефронов соединительной тканью
	<i>Хронический пиелонефрит</i>
Минимальные изменения	Мелкие очаги лимфогистоплазмочитарной инфильтрации в сочетании с дистрофией эпителия канальцев
Стромально-клеточный компонент	Очаговая или диффузная инфильтрация интерстиция с развитием очагового, периваскулярного и перигломерулярного склероза
Тубуло-стромальный компонент	Перитубулярный склероз интерстиция, атрофия канальцев на фоне умеренно выраженной клеточной инфильтрации стромы
Стромально-сосудистый компонент	Склероз стромы и сосудов, преимущественно артерий, при незначительной воспалительной инфильтрации стромы
Смешанная форма (наиболее часто встречаемая у детей)	Сочетание стромально-тубуло-сосудистых изменений
Сморщивание почки (исход хронического пиелонефрита)	Диффузный склероз стромы, сосудов и клубочков, "тиреоидизация" и атрофия канальцев

При дальнейшем развитии процесс переходит в стадию **специфического иммунологического воспаления**. Происходит инфильтрация почечного интерстиция лимфоцитами с образованием лимфоцитарных инфильтратов. Макрофаги вызывают индукцию Т-хелперов, которые усиливают пролиферацию и плазматизацию В-лимфоцитов, что приводит к нарастанию количества плазматических клеток в инфильтратах, усиленному местному и системному синтезу антител. Образуются комплексы антиген-антитело, которые откладываются на базальных мембранах канальцев, вызывая активацию комплемента и антителозависимый цитолиз. Такое развитие патологического процесса характерно для хронического пиелонефрита.

Со временем формируется пул Т-лимфоцитов-эффекторов реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), усиливается выделение активных лимфокинов, усугубляющих деструкцию почечных клеток и стимулирующих пролиферацию фибробластов.

По мере прогрессирования процесса происходит "обнажение" почечных антигенов, синтезируются противопочечные аутоантитела, образуются специфические сенсибилизированные к почечной ткани Т-лимфоциты-киллеры. Таким образом, процесс принимает аутоиммунный характер.

В иммунологическую стадию часто формируется вторичный Т-клеточный иммунодефицит, в основе которого лежат:

- угнетение активности дегидрогеназ и энергетики иммунокомпетентных клеток;
- нарушение свойств мембран лимфоцитов в результате накопления свободных радикалов и активизации процессов перекисного окисления липидов;
- нарушение процессов дифференцировки Т-лимфоцитов с увеличением количества незрелых предшественников в периферической крови из-за постоянно высокой стимуляции Т-клеточного роста;
- связывание поверхностных рецепторов мембран лимфоцитов с антилимфоцитарными антителами или циркулирующими иммунными комплексами.

Развитие вторичного иммунодефицита приводит к активизации микробного воспаления.

Морфологический вариант хронического пиелонефрита зависит от выраженности инфильтративных и склеротических изменений той или иной локализации (тубулярный, сосудистый, диффузный и т.д.). Преимущественная изначальная локализация интерстициального склероза может обуславливать появление определенной клинической симптоматики, например, более раннее развитие артериальной гипертензии при стромально-сосудистом варианте хронического пиелонефрита. Однако при любом варианте со временем процесс охватывает весь тубулоинтерстиций, поэтому подобное деление весьма условно.



В конечном итоге, прогрессирующая гибель нефронов, гипоксия, активизация фибробластов приводят к интерстициальному склерозу, образованию рубцов и сморщиванию почки, развитию хронической почечной недостаточности.

Приблизительно с частотой 6:1000 наблюдений хронического пиелонефрита у детей выявляется **ксантогранулематозный пиелонефрит**, который чаще встречается в возрасте до 5 лет. Патогенез этого заболевания до конца не ясен. Наиболее часто у таких детей высевается кишечная палочка и *Proteus*, однако роль конкретного возбудителя в генезе заболевания не доказана. Ведущую роль при ксантогранулематозном пиелонефрите придают ишемическому папиллонекрозу, очаги которого, обызвестляясь, приводят к нефролитиазу с последующим развитием ксантогранулематозной реакции. Считается, что предрасполагающим фактором является сочетание обструкции и инфекции мочевыводящих путей. Однако известен случай возникновения ксантогранулематозного пиелонефрита у ребенка в возрасте 12 дней жизни при отсутствии обструкции и инфекции. Некоторые данные указывают на изначальные нарушения Т-клеточно-го звена иммунитета и липидного обмена у таких детей. Возможно, определенную роль в развитии ксантогранулематозного пиелонефрита играет длительная предшествующая противовоспалительная и антибактериальная терапия хронического пиелонефрита у больного, что приводит к изменению свойств бактерий, нарушениям иммунитета, расстройствам микроциркуляции и пр.

Морфологически в почке определяются узелки желтоватого цвета, сходные с опухолью, в которых находят скопления ксантомных клеток, содержащих нейтральный жир, холестерин и его эфиры. Возможно образование камней. Со временем вокруг очагов развивается фиброзная ткань, инфильтрированная макрофагами, лимфоцитами, плазматическими клетками. Очаги ксантоматоза могут достигать больших размеров, распространяясь на околопочечную клетчатку и даже в забрюшинное пространство.

Наличие ксантогранулем в мозговом веществе почки, развитие папиллярного нефроза с обызвествлением и перифокальной инфильтрацией со временем приводят к атрофии кортикальных нефронов и развитию нефросклероза, хотя при небольших единичных ксантогранулемах невовлеченные нефроны могут функционировать довольно долго.

Другим вариантом является диффузный ксантогранулематоз, при котором процесс распространяется на всю почку, приводя к практически полной гибели паренхимы. При диффузном варианте распространение процесса за пределы почки наблюдается редко.

### **Классификация**

Общепринятой классификации пиелонефритов на сегодняшний день не существует. Наиболее часто используемой является классификация, предложен-

ная М.Я.Студеникиным и соавт. в 1980 г. (табл. 7.4). В ней определяется форма ПН (первичный, вторичный), характер течения (острый, хронический), активность заболевания и состояние функции почек. В.Г.Майданник и соавт. (2002) предложили указывать также стадию пиелонефритического процесса (инфильтративная, склеротическая) и степень активности ПН.

**Первичным** называется ПН, при котором в ходе обследования не удается выявить никаких факторов, способствующих фиксации микроорганизмов в ткани почек, т.е. микробно-воспалительный процесс развивается в изначально здоровом органе. При **вторичном** ПН развитию заболевания способствуют те или иные факторы.

В свою очередь, вторичный ПН подразделяется на обструктивный и необструктивный. **Вторичный обструктивный** ПН развивается на фоне органических (врожденных, наследственных и приобретенных) или функциональных нарушений уродинамики. **Вторичный необструктивный** ПН возникает на фоне дизметаболических нарушений (вторичный дизметаболический ПН), расстройств гемодинамики, иммунодефицитных состояний, эндокринных нарушений и пр.

Понятие о первичности или вторичности ПН со временем претерпевает существенные изменения. Клинические и экспериментальные данные убедительно свидетельствуют, что без предварительного нарушения уродинамики пиелонефритический процесс практически не развивается. Обструкция мочевых путей объединяет не только понятие механического препятствия току мочи, но и функциональные нарушения деятельности, такие как гипер- или гипокинезии, дистонии. С этой точки зрения первичный пиелонефрит уже не подразумевает

Таблица 7.4

**Классификация пиелонефрита**  
(по М.Я.Студеникину и соавт., 1980,  
с дополнениями В.Г. Майданника и соавт., 2002)

<b>Формы ПН</b>	<b>Активность ПН</b>	<b>Стадия ПН</b>	<b>Функции почек</b>
1. Острый ПН	1. Активная стадия 2. Период обратного развития симптомов 3. Полная клинико-лабораторная ремиссия	Инфильтративная Склеротическая	1. Сохранные функции почек 2. Нарушение функции почек
2. Хронический ПН первичный необструктивный, вторичный обструктивный или дизметаболический: а) рецидивирующий б) латентный	1. Активная стадия 2. Частичная клинико-лабораторная ремиссия 3. Полная клинико-лабораторная ремиссия		1. Сохранные функции почек 2. Нарушение функции почек 3. ХПН

любое отсутствие нарушения пассажа мочи, т.к при этом не исключаются динамические изменения мочевыделения.

Первичный пиелонефрит встречается достаточно редко – не более 10% от всех случаев, и доля его в структуре заболевания снижается по мере совершенствования методов обследования пациента.

Также весьма условным является отнесение вторичного дизметаболического пиелонефрита к группе необструктивных, поскольку при этом варианте ПН всегда наблюдаются явления обструкции почечных канальцев и собирательных трубочек кристаллами солей.

Острый и хронический пиелонефрит выделяют в зависимости от давности патологического процесса и особенностей клинических проявлений.

**Острое или циклическое течение пиелонефрита** характеризуется переходом активной стадии заболевания (лихорадка, лейкоцитурия, бактериурия) в период обратного развития симптомов с развитием полной клинико-лабораторной ремиссии, при длительности воспалительного процесса в почках менее 6 мес.

**Хроническое течение пиелонефрита** характеризуется сохранением симптомов более 6 месяцев от его начала или наличием в этот период не менее двух рецидивов и, как правило, наблюдается при вторичном пиелонефрите. По характеру течения выделяют латентный или рецидивирующий хронический ПН. Рецидивирующее течение характеризуется периодами обострения, протекающими с клиникой острого ПН (мочевой и болевой синдромы, симптомы общей интоксикации), и ремиссии. Латентное течение хронического ПН характеризуется только мочевым синдромом различной степени выраженности.

В зависимости от выраженности признаков заболевания различают активную стадию ПН, период обратного развития симптомов (для острого ПН) или частичную клинико-лабораторную ремиссию (для хронического ПН) и полную клинико-лабораторную ремиссию.

**Активность ПН** определяется по совокупности клинических симптомов и изменениям в анализах мочи и крови:

*Клинические симптомы:*

- лихорадка, ознобы;
- болевой синдром;
- дизурические явления (при сочетании с циститом).

*Анализ мочи:*

- бактериурия >100 000 микробных тел в 1 мл;
- лейкоцитурия > 4000 по Нечипоренко.

*Анализ крови:*

- анемия;
- лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом;
- повышение СОЭ.

В.Г.Майданник с соавт. (2002) предлагает выделять степени активности ПН, учитывая клинические симптомы, общевоспалительные изменения крови и общие иммунологические показатели (табл. 7.5). Однако недостатком этой классификации является то, что она не учитывает выраженность изменений в моче, а также техническую сложность определения некоторых показателей в обычной лаборатории.

**Частичная клинико–лабораторная ремиссия** характеризуется отсутствием клинических проявлений при сохраняющемся мочевом синдроме. В стадию **полной клинико–лабораторной ремиссии** не выявляется ни клинических, ни лабораторных признаков пиелонефрита.

Течение ПН сопровождается определенными морфологическими изменениями. При остром ПН в почечной паренхиме и лоханке развиваются преимущественно инфильтративные воспалительные изменения, которые исчезают по мере выздоровления, и структура органа практически полностью восстанавливается. При формировании хронического ПН в ткани почки развиваются рубцовосклеротические изменения, что в конечном итоге приводит к сморщиванию органа. В зависимости от выраженности морфологических изменений выделяют инфильтративную и склеротическую стадию ПН, которые определяются на основании рентгено–радиологического исследования. Для этого используется индекс и симптом Ходсона, ренально–кортикальный индекс (РКИ) и показатели эффективного почечного плазмотока.

Симптом Ходсона – уменьшение толщины почечной паренхимы на полюсах почки по сравнению со средней частью; индекс Ходсона – отношение суммы толщины кортикального слоя верхнего и нижнего полюса почки к ее длине, в норме составляет 0,5–0,55. РКИ – отношение площади ЧЛС к площади почек; его значение в норме зависит от типа ЧЛС и составляет при внутривнепочечном типе 0,07–0,09, при смешанном – 0,10–0,12, а при внепочечном – 0,13–0,15.

Таблица 7.5

**Критерии определения активности ПН у детей**  
(по В.Г.Майданнику с соавт., 2002)

<b>Признаки</b>	<b>Степень активности</b>		
	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
Температура тела	Норма или субфебрильная	До 38,5°С	Выше 38,5°С
Симптомы интоксикации выражены	Нет или незначительные	Умеренно выражены	Значительно
Лейкоцитоз, 10 <sup>9</sup> /л	До 10	11–14	15 и более
СОЭ, мм/ч	До 15	16–24	25 и более
СРБ	–/+	++	+++ /++++
В-лимфоциты, %	Менее 30	31–40	40 и более
ЦИК, усл. ед	Менее 0,095	0,096–0,20	0,201 и более

**Инфильтративная стадия** характеризуется увеличением индекса Ходсона и ренально-кортикального индекса при нормальных показателях эффективного почечного плазмотока. **Склеротическая стадия** сопровождается положительным симптомом Ходсона, уменьшением индекса Ходсона, увеличением ренально-кортикального индекса и снижением эффективного почечного плазмотока.

По МКБ-10 (1990) пиелонефрит входит в структуру тубуло-интерстициальных нефритов. Выделяются острый ПН, хронический ПН (необструктивный, связанный с рефлюксом; обструктивный; необструктивный БДУ и т.д.; см. Приложение 2).

### ***Клиническая картина***

Клиническая картина пиелонефрита представляет собой совокупность симптомов интоксикации, болевого синдрома, канальцевых нарушений и дизурических расстройств, связанных с поражением мочевого пузыря при восходящей инфекции.

Начало острого пиелонефрита примерно в 80% случаев характеризуется ухудшением общего состояния, появлением вялости, слабости, утомляемости, нарушения сна, возможны жалобы на головные боли. Возникает лихорадка, часто ремиттирующего характера. Симптомы интоксикации наиболее выражены у детей раннего возраста, возможно развитие нейротоксикоза, проявления менингеальной симптоматики, частых срыгиваний и рвоты на высоте интоксикации. Нередко у детей первого года жизни возможен полный отказ от еды с развитием гипотрофии. У детей старшего возраста "общинфекционные" симптомы проявляются менее резко, нередко возможны "беспричинные" подъемы температуры на фоне обычного самочувствия.

При осмотре обращает на себя внимание бледность кожных покровов, периферический цианоз, возможна пастозность век.

Болевой синдром является типичным проявлением пиелонефрита. Обычно дети предъявляют жалобы на боли в животе. У детей раннего возраста эквивалентом боли может быть беспокойство, а у детей старшего возраста боль может локализоваться в поясничной области. Боль, как правило, тупая, но иногда может достигать значительной интенсивности, требующей вынужденного положения тела – сгибание и приведение ноги к туловищу на стороне поражения. Пальпаторно выявляется болезненность в крестцово-поясничном углу, положительный симптом поколачивания. Одновременная бимануальная пальпация поясничной и подреберной областей нередко позволяет определить локальную болезненность в пояснице и ощутить даже незначительное напряжение мышц передней брюшной стенки.

У 1/3 детей раннего возраста выявляется гепатолиенальный синдром, баланит, баланопостит. В старшем возрасте эти проявления встречаются редко.

Выраженность дизурических расстройств связана со степенью поражения мочевого пузыря. Проявляется этот синдром в виде учащенного или редкого мочеиспускания, недержания мочи.

Ранними лабораторными симптомами острого пиелонефрита являются лейкоцитурия и бактериурия, хотя они могут и отсутствовать при окклюзии мочеточника на стороне поражения. Лейкоцитурия носит нейтрофильный характер (более 50% нейтрофилов). Возможна незначительная цилиндрурия за счет гиалиновых, иногда лейкоцитарных цилиндров. Протеинурия, как правило, незначительная, потеря белка составляет менее 1 г/л. Нередко у детей с пиелонефритом отмечается эритроцитурия, обычно это единичные неизмененные эритроциты. Макрогематурия может наблюдаться на фоне почечной колики или пиллоэктазии.

При исследовании крови определяется лейкоцитоз со сдвигом формулы влево и ускоренная СОЭ. По мере развития процесса нарастает анемия вследствие бактериальной интоксикации. Кроме того, выявляют диспротеинемию, гипер- $\gamma$ - и гипер- $\alpha_2$ -глобулинемию.

Клиника хронического пиелонефрита более разнообразна. При обострении рецидивирующего ПН наблюдается клиника острого пиелонефрита, хотя при этом общеклиническая симптоматика зачастую выражена в меньшей степени. В периоды ремиссии заболевание может вообще не проявляться или имеет место только мочевого синдром. При латентном течении заболевание выявляется либо случайно по изменениям в анализах мочи, либо при развитии признаков почечной недостаточности.

Часто при хроническом пиелонефрите у детей выражена инфекционная астения: они раздражительны, быстро утомляются, плохо успевают в школе и т.д. Начавшийся в раннем возрасте хронический пиелонефрит может приводить к задержке роста и развития.

По мере прогрессирования заболевания и развития нефросклероза происходит нарастающее снижение почечных функций, развивается анемия (в том числе, и за счет снижения выработки эритропоэтина) и артериальная гипертензия, формируется хроническая почечная недостаточность.

При хроническом обструктивном пиелонефрите могут диагностироваться те или иные аномалии развития почек и мочевыводящих путей: полное и неполное удвоение почки, дистопии почек, сращения почек (подковообразная, S- или L-образная почка), нефроптоз; гипоплазия и дисплазия почек, разбросанность и повышенная ветвистость ЧЛС, дивертикулы лоханки и чашечек; перегиб, стриктура, стеноз лоханочно-мочеточникового соединения, сужения, перегибы и клапаны мочеточников, удвоения мочеточников; уретероцеле, пузырно-мочеточниковый рефлюкс; пороки развития мочевого пузыря и уретры.

При хроническом дизметаболическом пиелонефрите в общем анализе мочи может выявляться кристаллурия, в биохимическом анализе мочи может повы-

шаться уровень оксалатов, фосфатов, уратов, цистин и др., в анализе мочи на АКОСМ снижается способность к растворению соответствующих солей, положительны тесты на кальцифилаксию и наличие перекисей.

### ***Диагностика и дифференциальный диагноз***

Диагностика острого пиелонефрита в старшем возрасте обычно не представляет трудностей и основывается на характерной клинической картине (лихорадка, боль в боку, дизурия) и лабораторных признаках (лейкоцитурия, бактериурия; лейкоцитоз со сдвигом влево, повышение СОЭ).

Трудности диагностики в грудном возрасте связаны с преобладанием симптомов общей интоксикации и невозможностью выявить жалобы больного.

Диагностика хронического пиелонефрита основывается на затяжном течении заболевания (более 6 месяцев), повторных обострениях, выявлении признаков поражения тубулоинтерстиция и ЧЛС вследствие бактериальной инфекции. При любом течении пиелонефрита необходимо провести больному весь комплекс исследований, направленных на установление активности микробно-воспалительного процесса, функционального состояния почек, наличия признаков обструкции и нарушений метаболизма, состояния почечной паренхимы.

1. Исследования для выявления активности микробно-воспалительного процесса.

#### ***Обязательные лабораторные исследования:***

- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови (общий белок, белковые фракции, мочевины, фибриноген, СРБ);
- общий анализ мочи;
- количественные анализы мочи (по Нечипоренко, Амбурже, Аддис–Каковского);
- морфология осадка мочи;
- посев мочи на флору с количественной оценкой степени бактериурии;
- антибиотикограмма мочи;
- биохимическое исследование мочи (суточная экскреция белка, оксалатов, уратов, цистина, солей кальция, показатели нестабильности мембран – перекиси, липиды, антикристаллообразующая способность мочи).

#### ***Дополнительные лабораторные исследования:***

- исследование крови на содержание Р-белков, средних молекул;
- исследование мочи на хламидии, микоплазмы, уреаплазмы (ПЦР, культуральный, цитологический, серологический методы), грибы, вирусы, микобактерии туберкулеза (посев мочи, экспресс-диагностика);
- исследование иммунологического статуса (sIgA, состояние фагоцитоза).

2. Исследования для характеристики функционального состояния почек и канальцевого аппарата.

*Обязательные лабораторные исследования:*

- уровень креатинина, мочевины в крови;
- проба по Зимницкому;
- клиренс эндогенного креатинина;
- исследование pH, титруемой кислотности, экскреции аммиака;
- контроль диуреза;
- ритм и объем спонтанных мочеиспусканий. *Дополнительные лабораторные исследования:*
- экскреция с мочой  $\beta$ -2-микроглобулина;
- осмолярность мочи;
- ферменты мочи;
- проба с хлористым аммонием;
- проба по Зимницкому с сухоедением;

3. Инструментальные исследования.

*Обязательные:*

- измерение АД;
- УЗИ органов мочевой системы;
- рентгеноконтрастные исследования (микционная цистоскопия, экскреторная урография).

*Дополнительные:*

- УЗДГ почечного кровотока;
- экскреторная урография с фуросемидовым тестом; – цистоуретероскопия;
- радионуклидные исследования (сцинтиграфия);
- функциональные методы исследования мочевого пузыря (урофлоуметрия, цистометрия);
- электроэнцефалография;
- эхоэнцефалография;
- компьютерная томография;
- магнитно-резонансная томография.

Создает определенные трудности вопрос о сборе мочи для выявления почечного генеза бактериурии при пиелонефрите, т.к. ни один из методов нельзя считать абсолютно надежным и безвредным. Многие исследователи предлагают исследование мочи, собранной через катетер отдельно из мочевого пузыря и из мочеточников. Несмотря на точность определения уровня и стороны поражения, катетеризация является сложной для практического применения процедурой, не исключающей развития осложнений.

Более простой метод известен как тест промывания мочевого пузыря. В мочевой пузырь после взятия мочи для бактериологического исследования и его



опорожнения вводят через катетер смесь антибиотиков и муколитиков. Через 30 мин. введенную смесь удаляют, мочевой пузырь промывают стерильным изотоническим физиологическим раствором хлорида натрия, после чего с интервалом 10–15 мин. берут 4–5 порций для определения степени бактериурии. Продолжающееся поступление инфицированной мочи указывает на почечный генез инфекции. Хотя этот тест наиболее простой из прямых методов, его редко применяют в клинической практике вследствие трудоемкости и возможности осложнений.

Важными показателями активности воспалительного процесса в почках, имеющие дифференциально-диагностическое значение, являются выявление С-реактивного белка, уровень иммуноглобулинов и антибактериальных антител, а также наличие в моче бактерий, покрытых антителами.

С-реактивный белок (СРБ) в сыворотке здоровых детей содержится в очень низких концентрациях и практически не определяется, но уже через 6–12 часов после инфицирования или повреждения тканей его уровень в крови возрастает в 1000 и более раз за счет интенсивного синтеза в печени. По мере стихания воспалительного процесса в почках концентрация СРБ снижается и, как правило, спустя 5–7 сут. он не выявляется.

Определение титров антибактериальных антител помогает установить топик микроно-воспалительного поражения мочевой системы. Так, при пиелонефрите титры антител к О-антигену кишечной палочки повышены у 80–100% детей, тогда как при цистите – не более чем у 10% больных.

Изучение иммуноглобулинового спектра сыворотки крови у детей с пиелонефритом показало, что при остром течении чаще повышаются все или отдельные классы иммуноглобулинов, при хроническом течении иммуноглобулины в норме или несколько снижены. У детей с инфекцией нижних мочевых путей уровень IgG и IgM в норме, тогда как содержание IgA чаще снижено. Увеличение уровней IgG и IgM в сыворотке крови имеет высокую – 92,9–96,2% – специфичность для диагностики пиелонефрита. Выявлена прямая зависимость между активностью микроно-воспалительного процесса и содержанием sIgA в моче: чем выше активность, тем выше уровень экскреции с мочой IgA.

Многообещающим методом диагностики пиелонефрита является тест БПА – обнаружение в моче бактерий, покрытых антителами. Предположительно, БПА есть результат взаимодействия бактерий и антибактериальных антител с образованием иммунных комплексов антиген-антитело. БПА появляются в моче на 11–14-е сутки от начала заболевания, параллельно с образованием локальных (интратенальных) антител к О-антигену кишечной палочки. Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Обнаружение БПА в моче с большой вероятностью подтверждает диагноз хронического пиелонефрита, а также наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса у больных пиелонефритом.

Отрицательный тест позволяет с вероятностью более 78% говорить об инфекции нижних мочевых путей. Ложные результаты исследования могут быть получены на 1-й неделе острого пиелонефрита, у детей первого месяца жизни при контаминации мочи влагалищной или кишечной флорой, при инвазивном цистите. Положительные результаты теста БПА могут быть выявлены у больных с патологией мочевого пузыря: геморрагический цистит, длительная инфекция мочевого пузыря на фоне дивертикула, папилломы или нейрогенной дисфункции, при массивной протеинурии.

Диагностически значимы при определении активности пиелонефрита и состояния систем неспецифической защиты лизоцимный и  $\beta$ -лизиновый тесты. Лизоцимурия тесно связана с нарушением парциальных (канальцевых) функций почек. Определение лизоцимурии и  $\beta$ -лизурии дает возможность диагностировать минимальную активность пиелонефрита, особенно при латентном течении, когда показатели других лабораторных тестов практически нормальные. В период разгара пиелонефрита содержание лизоцима в моче увеличивается в 4–18 раз, а уровень  $\beta$ -лизинов – в 2–23 раза. Максимальное повышение этих показателей отмечается при развитии хронической почечной недостаточности. Определение концентраций лизоцима и  $\beta$ -лизинов в моче используют также для прогноза заболевания и контроля за эффективностью терапии. Длительное сохранение высоких уровней чаще наблюдается при пиелонефрите, связанном с обструктивными и выраженными дизметаболическими нарушениями. Критерием эффективности лечения считается нормализация содержания лизоцима и  $\beta$ -лизинов в моче через 5–8 недель от начала лечения.

Энзимодиагностика заболеваний почек используется в качестве раннего теста для оценки активности, динамики и прогноза заболевания. Распределение ферментов в разных отделах нефрона имеет свои закономерности. Наибольшее их количество поступает в мочу из проксимального отдела. В зависимости от глубины повреждения почечного эпителия в мочу и кровь выделяются ферменты разной субклеточной локализации. При незначительном повреждении почечной ткани в моче возрастает активность ферментов, связанных с плазматической мембраной, при выраженном повреждении канальцев и интерстиция повышается активность цитоплазматических и лизосомальных ферментов. Значительное повышение активности митохондриальных ферментов соответствует некрозу клеток.

Высокую информативность в диагностике пиелонефрита имеет определение концентрации в сыворотке крови и моче  $\beta_2$ -микроглобулина, отражающее функцию проксимальных канальцев. Этот показатель зависит от активности и характера течения микробно-воспалительного процесса. Наиболее высокий его уровень наблюдается в активную фазу при остром течении ПН.

Наряду с повышением  $\beta_2$ -микроглобулина отмечается изменение уровней других белков острой фазы, таких как  $\alpha_1$ -микроглобулин, достоверно свидетель-

ствующий о поражении канальцев, ретинолсвязывающий протеин и  $\alpha_1$ -кислый гликопротеин, отражающие клубочковые нарушения.

Вспомогательным исследованием, позволяющим определить функциональное состояние почек, является определение осмолярности мочи. Этот метод диагностики достаточно чувствительный, специфичный и точный. Осмолярность мочи у здоровых детей находится в пределах 800–1200 мосмоль/л и предопределяется уровнем катионов натрия, калия, аммония и мочевины. Этот показатель снижается практически у всех больных острым и хроническим пиелонефритом.

Сонография – один из высокоинформативных, неинвазивных методов диагностики аномалий мочевых органов и пиелонефрита. При ультразвуковом сканировании определяются линейные размеры почек, ширина коркового и медуллярного слоев, их соотношение с площадью поперечного синуса, объем почки, ее контур, положение, смещаемость. Однако при остром пиелонефрите, в начальной стадии заболевания, выявляемые сонографические изменения могут отражать нарушения уродинамики и не свидетельствуют о собственно воспалительном процессе. При хроническом пиелонефрите эхографические признаки более специфичны: уменьшение размеров органа за счет толщины паренхимы, относительное и абсолютное увеличение лоханочного эхо, повышение или неоднородность эхогенности почки, неровность контуров, дилатация чашечно-лоханочной системы, уменьшение почечно-паренхиматозного индекса, что может свидетельствовать о формировании вторично сморщенной почки.

Ультразвуковая сонография может использоваться в качестве скрининга, поскольку позволяет выявить пиелонефрит у детей без анамнестических и клинических проявлений.

Среди методов диагностики пиелонефрита чрезвычайно важен рентгенологический. По результатам экскреторной урографии оцениваются особенности строения мочевых путей, признаки поражения почек, мочеточников, чашечно-лоханочной системы. Следует помнить, что у больных с парциальным снижением почечных функций возможны диагностические ошибки при проведении этого исследования, связанные с физическими свойствами рентгеноконтрастных веществ. Среди побочных эффектов у 1,2% больных возможны аллергические реакции на йодсодержащие препараты, поэтому проводить экскреторную урографию следует по строгим показаниям.

Микционная цистоуретрография считается “золотым стандартом” для диагностики пузырно-мочеточникового рефлюкса. Дополнительным методом может служить урофлоуметрия.

Широко используются радионуклидные методы исследования – ренография, непрямая ренангиография, нефросцинтиграфия. Эти методы высокоинформативны, не требуют специальной подготовки больного, а лучевая нагрузка при

этом меньше, чем при рентгенологическом исследовании, что особенно важно при наблюдении за динамикой патологического процесса. Динамическая нефросцинтиграфия позволяет выявить признаки поражения почек у 100% больных острым пиелонефритом. Диагностическими критериями являются замедление секреторно-эксcretорных процессов, асимметрия ренографических кривых и снижение показателей эффективного почечного плазмотока.

Таким образом, **диагноз пиелонефрита** у детей устанавливают на основе сочетания следующих критериев:

- симптомы интоксикации;
- болевой синдром;
- изменения мочевого осадка: лейкоцитурия нейтрофильного типа (более 50% нейтрофилов), бактериурия (более 100 тыс. микробных тел в 1 мл мочи), протенурия (менее 1 г/л);
- нарушение функционального состояния почек тубулоинтерстициального типа: снижение осмолярности мочи менее 800 мосмоль/л при осмолярности крови менее 275 мосмоль/л, снижение относительной плотности мочи и показателей ацидо- и амониогенеза, повышение уровня  $\beta_2$ -микро-глобулина в плазме крови более 2,5 мг/л и в моче – выше 0,2 мг/л;
- асимметрия контрастирования чашечно-лоханочной системы, огрубление и деформация сводов чашечек, пиелозктазия, увеличение РКИ;
- удлинение секреторного и эксcretорного сегментов ренограмм, их асимметричность, снижение ЭПП.

Дополнительными критериями могут служить:

- увеличение СОЭ (более 15 мм/ч);
- лейкоцитоз (более  $9 \times 10^9$ /л) со сдвигом влево;
- повышение титров антибактериальных антител (1:160 и более), дисиммуноглобулинемия, повышение циркулирующих иммунных комплексов;
- повышение уровня С-реактивного белка (выше 20 мкг/мл), гипер- $\gamma$ - и гипер- $\alpha_2$ -глобулинемия.

**Осложнения ПН** связаны с развитием гнойных процессов и прогрессирующим нарушением функции канальцев, приводящих к развитию ХПН при хроническом течении ПН.

**Осложнения пиелонефрита:**

- нефрогенная артериальная гипертония;
- некроз почечных сосочков;
- нефролитиаз;
- гидронефротическая трансформация;
- пиелонефритически сморщенная почка, уремия;
- гнойные осложнения:
- апостематозный нефрит;
- абсцессы;

Таблица 7.6

### Дифференциальный диагноз хронического пиелонефрита и гломерулонефрита

Симптомы	Хронический ПН	Хронический ГН
Циститы	+	—
Острый нефрит в анамнезе	—	+
Боли в пояснице, дизурия	+	—
Протеинурия > 1 г/л	редко	часто
Лейкоцитурия	+	—/+
Бактериурия > 100 тыс./1 мл	+	—
Снижение относительной плотности мочи без ХПН	+	—
Асимметрия размеров и функции почек	+	—
Изменения на в/в урографии	+	—

- паранефрит;
- уросепсис;
- бактериемический шок.

Пиелонефрит необходимо **дифференцировать** с циститом, острым гломерулонефритом с изолированным мочевым синдромом, хроническим гломерулонефритом, интерстициальным нефритом (табл. 7.6). Нередко в детской практике пиелонефрит диагностируют как “острый живот”, кишечные и респираторные инфекции, пневмонию, сепсис.

### Лечение пиелонефрита

Лечение пиелонефрита предусматривает проведение антибактериальной, патогенетической и симптоматической терапии. Первостепенное значение имеет попытка коррекции (если это возможно) тех состояний, на фоне которых заболевание развилось: аномалий мочевыводящих путей, дисметаболической нефропатии, нарушений со стороны иммунной системы и т.п.

Во всех случаях заболевания необходима госпитализация. В активную стадию заболевания при наличии лихорадки и болевого синдрома назначается постельный режим на 5–7 суток.

Диетические ограничения преследуют цель уменьшить нагрузки на транспортные системы канальцев и скорректировать обменные нарушения. Последнее приобретает особое значение при формировании ПН на фоне дисметаболической нефропатии. В активную стадию используется стол №5 по Певзнеру без ограничения соли, но с повышенным питьевым режимом, на 50% больше возрастной нормы. Количество соли и жидкости ограничивается только при нарушении функции почек или обструктивных нарушениях. Рекомендуются чередовать белковую и растительную пищу. Исключаются продукты, содержащие экстрактивные вещества и эфирные масла, жареные, острые, жирные блюда. Выявляемые обменные нарушения требуют специальных корри-

гирующих диет. **Основой медикаментозного лечения** пиелонефрита является антибактериальная терапия, проведение которой основывается на следующих принципах:

- проведение посева мочи перед началом лечения (позже его корректируют, исходя из результатов посева);
- исключение и, по возможности, устранение факторов, способствующих инфекции;
- учет клинической диссоциации между клиническими и лабораторными данными (улучшение состояния вовсе не означает исчезновение бактериурии); – лечение считается неэффективным при отсутствии улучшения и/или сохранения бактериурии; – первичные инфекции нижних мочевых путей, как правило, поддаются коротким курсам антимикробной терапии, в то время как верхних мочевых путей требуют длительной терапии; – ранние рецидивы (до 2 недель) представляют собой возвратную инфекцию и обусловлены либо выживанием возбудителя в верхних мочевых путях, либо продолжающимся обсеменением из кишечника, тогда как поздние рецидивы – почти всегда повторная инфекция;
- возбудители внебольничных инфекций мочевых путей обычно чувствительны к антибиотикам;
- частые рецидивы, инструментальные вмешательства на мочевых путях, недавняя госпитализация заставляют заподозрить инфекцию, вызванную устойчивыми возбудителями.

Терапия пиелонефрита включает **несколько этапов**: этап подавления активного микробно-воспалительного процесса с использованием этиологического подхода, этап патогенетического лечения на фоне стихания процесса с использованием антиоксидантной защиты и иммунокоррекции, этап противорецидивного лечения. Терапия острого пиелонефрита, как правило, ограничивается первыми двумя этапами, при хроническом включаются все три этапа лечения.

**Этап подавления активности микробно-воспалительного процесса** условно можно подразделить на два периода. Первый направлен на элиминацию возбудителя до получения результатов посева мочи и включает в себя назначение стартовой (эмпирической) антибактериальной терапии, диуретической терапии (при необструктивном пиелонефрите), инфузионнокорректирующей терапии при выраженном синдроме эндогенной интоксикации и гемодинамических расстройств.

Второй (этиотропный) период заключается в коррекции антибактериальной терапии с учетом результатов посева мочи и определения чувствительности микроорганизма к антибиотикам (табл. 7.7).

При выборе антибактериальных препаратов необходимо учитывать следующие требования: 1) препарат должен быть активен в отношении наиболее часто встречающихся возбудителей инфекции мочевой системы; 2) не быть не-

Таблица 7.7

**Этиотропная терапия пиелонефрита**  
(по Н.А.Коровиной и соавт., 2003; с измен.)

<b>Микроорганизм</b>	<b>Препараты первого ряда выбора</b>	<b>Альтернативная терапия</b>
<i>E. coli</i>	"Защищенные" пенициллины <sup>1</sup> Цефалоспорины 2–3-го поколения Препараты налидиксовой кислоты <sup>2</sup> Препараты пипемидиновой кислоты <sup>2</sup> 8-оксихинолины <sup>2</sup> Нитрофурановые препараты	Ко-тримаксозол Фторхинолоны <sup>3</sup> Карбопенемы Аминогликозиды
<i>Proteus</i>	Карбенициллин "Защищенные" пенициллины <sup>1</sup> Цефалоспорины 2–3-го поколения Препараты налидиксовой кислоты <sup>2</sup> Препараты пипемидиновой кислоты <sup>2</sup> 8-оксихинолины <sup>2</sup> Нитрофурановые препараты	Ко-тримаксозол Фторхинолоны <sup>3</sup> Карбопенемы Аминогликозиды Уреидопенициллины <sup>4</sup> Цефалоспорины 3-го поколения (другие)
<i>Klebsiella</i>	"Защищенные" пенициллины <sup>1</sup> Цефалоспорины 2–3-го поколения Препараты налидиксовой кислоты <sup>2</sup> Препараты пипемидиновой кислоты <sup>2</sup> 8-оксихинолины <sup>2</sup> Нитрофурановые препараты	Цефалоспорины 3 поколения (другие) Ко-тримаксозол Фторхинолоны <sup>3</sup> Карбопенемы Аминогликозиды Уреидопенициллины <sup>4</sup>
<i>Enterobacter</i>	Ко-тримаксозол Цефалоспорины 3–4 поколения	Карбопенемы Уреидопенициллины <sup>4</sup>
<i>Pseudomonas</i>	Карбенициллин Цефтазидим Цефтриаксон Аминогликозиды (гентамицин) Препараты налидиксовой кислоты <sup>2</sup>	Фторхинолоны <sup>3</sup> Карбопенемы Уреидопенициллины <sup>4</sup> Амингликозиды (амикацин, нетромицин)
<i>Enterococcus</i>	Полусинтетические пенициллины <sup>5</sup> 8-оксихинолины <sup>2</sup>	8-оксихинолины <sup>2</sup>
<i>Streptococcus</i>	Полусинтетические пенициллины <sup>5</sup> Цефалоспорины 1–2-го поколения Макролиды	"Защищенные" пенициллины <sup>1</sup> Ко-тримаксозол Ванкомицин Рифампицин <sup>6</sup>
<i>Staphylococcus</i>	Полусинтетические пенициллины Цефалоспорины 1–2-го поколения Макролиды пероральные Линкомицин	"Защищенные" пенициллины <sup>1</sup> Ко-тримаксозол Аминогликозиды Макролиды парентеральные Ванкомицин Рифампицин <sup>6</sup>
<i>Chlamydia</i>	Макролиды пероральные	Ко-тримаксозол Аминогликозиды Рифампицин <sup>6</sup> Фторхинолоны <sup>3</sup> Макролиды парентеральные Тетрациклин

Таблица 7.7 (окончание)

**Этиотропная терапия пиелонефрита**  
(по Н.А.Коровиной и соавт., 2003; с измен.)

<b>Микроорганизм</b>	<b>Препараты первого ряда выбора</b>	<b>Альтернативная терапия</b>
Mycoplasma	Макролиды пероральные Линкомицин	Фторхинолоны <sup>3</sup> Макролиды парентеральные Рифампицин <sup>6</sup> Тетрациклин
Candida	Флуконазол 5-НОК	Амфотерицин В Кетоконазол

**Примечание:**

<sup>1</sup> К “защищенным” пенициллинам относятся: аугментин, амоксиклав (амоскициллин + клавулановая кислота); уназин (ампициллин + сульбактам); тикарциллин + клавулановая кислота; пиперациллин + тазобактам.

<sup>2</sup> Данные препараты следует использовать только при легком и средне-тяжелом течении пиелонефрита или в комбинации с другими антибиотиками (из-за невысокой концентрации в крови).

<sup>3</sup> Фторхинолоны в педиатрической практике используются в исключительных случаях.

<sup>4</sup> К уреидопенициллинам относятся азлоциллин и пиперациллин.

<sup>5</sup> К полусинтетическим пенициллинам относятся: ампициллин, амоксициллин, оксациллин, карбенициллин, тикарциллин, “защищенные” пенициллины, уреидопенициллины.

<sup>6</sup> Рифампицин назначается в исключительных случаях из-за нефротоксичности и так как он является резервным противотуберкулезным препаратом с быстрым развитием резистентности микобактерий туберкулеза.

Таблица 7.8

**Оптимум рН мочи для некоторых антибактериальных препаратов**

<b>Значение рН</b>	<b>Препарат</b>
5–6	Налидиксовая кислота, ампициллин, амоксициллин, 5-НОК, нитрофурантоин
6–9	Цефалоспорины, тетрациклины, палин, гентамицин, канамицин, сульфаниламиды
8–9	Эритромицин, сизомицин

фротоксичным; 3) создавать высокие концентрации в очаге воспаления (в моче, интерстиции); 4) оказывать преимущественно бактерицидное действие; 5) обладать активностью при значениях рН мочи больного (табл. 7.8); 6) при сочетании нескольких препаратов должен наблюдаться синергизм.

Длительность антибактериальной терапии должна быть оптимальной, обеспечивающей полное подавление активности возбудителя, и обычно составляет в стационаре около 4 недель со сменой антибиотика каждые 7–10 дней (или заменой на уросептик). Стартовая антибактериальная терапия назначается эмпирически, исходя из наиболее вероятных возбудителей инфекции. При отсут-



ствии клинического и лабораторного эффекта через 2–3 дня необходимо сменить антибиотик.

При манифестном тяжелом и среднетяжелом течении пиелонефрита препараты вводят преимущественно парентерально (внутривенно или внутримышечно) в условиях стационара.

Некоторые антибиотики, применяемые при стартовой терапии ПН:

- полусинтетические пенициллины в сочетании с ингибиторами бета-лактамаз:
  - аугментин – 25–50 мг/кг/сут, внутрь – 10–14 дней; – амоксиклав – 20–40 мг/кг/сут, внутрь – 10–14 дней.
- цефалоспорины 2-го поколения:
  - цефуроксим (зинацеф), цефамандол (мандол) – 80–160 мг/кг/сут, в/в, в/м – 4 раза в сутки – 7–10 дней.
- цефалоспорины 3-го поколения:
  - цефатоксим (клафоран), цефтазидим (фортум), цефтизоксим (эпоцеллин) – 75–200 мг/кг/сут, в/в, в/м – 3–4 раза в сутки – 7–10 дней;
  - цефоперазон (цефобид), цефтриаксон (роцефин) – 50–100 мг/кг/сут, в/в, в/м – 2 раза в сутки – 7–10 дней.
- аминогликозиды:
  - гентамицин – 3,0–7,5 мг/кг/сут, в/м, в/в – 3 раза в сутки – 5–7 дней;
  - амикацин – 15–30 мг/кг/сут, в/м, в/в – 2 раза в сутки – 5–7 дней.

В период стихания активности ПН антибактериальные препараты вводят преимущественно перорально, при этом возможна “ступенчатая терапия”, когда перорально дается тот же препарат, что и вводился парентерально, или препарат той же группы. Наиболее часто в этот период используются:

- полусинтетические пенициллины в сочетании с ингибиторами бета-лактамаз: – аугментин, амоксиклав.
- цефалоспорины 2-го поколения:
  - цефаклор (цеклор) – 20–40 мг/кг/сут.
- цефалоспорины 3-го поколения:
  - цефтибутен (цедекс) – 9 мг/кг/сут, однократно.
- производные нитрофурана:
  - нитрофурантоин – 5–7 мг/кг/сут.
- производные хинолона (нефторированные): – налидиксовая кислота – 60 мг/кг/сут;
  - пипемидиновая кислота 0,4–0,8 г/сут; – нитроксалин – 10 мг/кг/сут.
- ко-тримоксазол (бисептол) – 4–6 мг/кг/сут по триметаприму.

При тяжелом септическом течении, микробных ассоциациях, полирезистентности микрофлоры к антибиотикам, при воздействии на внутриклеточные микроорганизмы, а также для расширения спектра антимикробного действия при отсутствии результатов посевов используется комбиниро-

ванная антибактериальная терапия. При этом комбинируются бактерицидные антибиотики с бактерицидными, бактериостатические с бактериостатическими антибиотиками. Некоторые антибиотики в отношении одних микроорганизмов действуют бактерицидно, в отношении других – бактериостатически.

К бактерицидным относятся: пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, полимиксины и др.

К бактериостатическим относятся: макролиды, тетрациклины, хлорамфеникол, линкомицин и др.

Потенцируют действие друг друга (синергисты): пенициллины и аминогликозиды; цефалоспорины и пенициллины; цефалоспорины и аминогликозиды.

Являются антагонистами: пенициллины и левомицетин; пенициллины и тетрациклины; макролиды и левомицетин.

Эффективность антибактериальной терапии зависит также от значения pH мочи (табл. 7.8), что следует учитывать при выборе препарата.

С точки зрения **нефротоксичности**, нетоксичными или малотоксичными являются эритромицин, препараты группы пенициллина и цефалоспорины; умеренно токсичными являются гентамицин, тетрациклин и др.; выраженной нефротоксичностью обладают канамицин, мономицин, полимиксин и др.

Факторами риска нефротоксичности аминогликозидов являются: продолжительность применения более 11 суток, максимальная концентрация выше 10 мг/мл, сочетание с цефалоспоридами, заболевания печени, высокие уровни креатинина.

После курса антибиотикотерапии лечение следует продолжить **уроантисептиками**.

Препараты налидиксовой кислоты (невиграмон, неграм) назначают детям старше 2 лет. Эти средства являются бактериостатиками или бактерицидами в зависимости от дозы по отношению к грамотрицательной флоре. Их нельзя назначать одновременно с нитрофуранами, которые оказывают антагонистический эффект. Курс лечения составляет 7–10 дней.

Грамурин, производное оксолиновой кислоты, обладает широким спектром действия на грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы. Применяется у детей в возрасте от 2 лет курсом 7–10 дней.

Пипемидиновая кислота (палин, пимидель) оказывает влияние на большинство грамотрицательных бактерий и на стафилококки. Назначается коротким курсом (3–7 дней).

Нитроксолин (5-НОК) и нитрофураны – препараты широкого бактерицидного действия.

Препаратом резерва является офлоксацин (таривид). Он обладает широким спектром действия, в т.ч. и на внутриклеточную флору. Детям назначается только в случае неэффективности других уросептиков.

Применение бисептола предпочтительно в качестве противорецидивного средства при латентном течении пиелонефрита и при отсутствии обструкции в мочевых органах.

В первые дни заболевания на фоне повышенной водной нагрузки применяют быстродействующие диуретики (фуросемид, верошпирон), которые способствуют усилению почечного кровотока, обеспечивают элиминацию микроорганизмов и продуктов воспаления и уменьшают отечность интерстициальной ткани почек. Состав и объем инфузионной терапии зависят от выраженности синдрома интоксикации, состояния больного, показателей гемостаза, диуреза и других функций почек.

**Этап патогенетической терапии** начинается при стихании микробно-воспалительного процесса на фоне антибактериальных препаратов. В среднем это происходит на 5–7 день от начала заболевания. Патогенетическая терапия включает противовоспалительную, антиоксидантную, иммунокорректирующую и антисклеротическую терапию.

Комбинация с противовоспалительными препаратами используется для подавления активности воспаления и усиления эффекта антибактериальной терапии. Рекомендуется прием нестероидных противовоспалительных препаратов – ортофена, вольтарена, сургамы. Курс лечения составляет 10–14 дней. Применение индометацина в детской практике не рекомендуется вследствие возможного ухудшения кровоснабжения почек, снижения клубочковой фильтрации, задержки воды и электролитов, некроза почечных сосочков.

**Десенсибилизирующие средства** (тавегил, супрастин, кларитин и др.) назначаются при остром или хроническом пиелонефрите с целью купирования аллергического компонента инфекционного процесса, а также при развитии сенсibilизации больного к бактериальным антигенам.

В комплекс терапии пиелонефрита включают препараты с **антиоксидантной и антирадикальной активностью**: токоферола ацетат (1–2 мг/кг/сут в течение 4 недель), унитиол (0,1 мг/кг/сут в/м разово, в течение 7–10 дней), бета-каротин (по 1 капле на год жизни 1 раз в день в течение 4 недель) и др. Из препаратов, улучшающих микроциркуляцию почек, назначаются трентал, циннаризин, эуфиллин.

**Имунокорректирующая терапия при ПН** назначается строго по показаниям:

- грудной возраст;
- тяжелые варианты поражения почек (гнойные поражения; отягощенные синдромом полиорганной недостаточности; обструктивные ПН на фоне рефлюкса, гидронефроза, мегауретера и пр.);
- длительное (более 1 мес.) или рецидивирующее течение;
- непереносимость антибиотиков;
- особенности микрофлоры (смешанная флора; полирезистентная к антибиотикам флора; необычный характер флоры – *Proteus*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* и др.).

Назначение иммунокорректирующей терапии производится только после согласования с врачом-иммунологом и должно предусматривать иммунологический мониторинг, отосительную "селективность" назначения, короткий или прерывистый курс и строгое соблюдение дозировок и режима введения препарата.

В качестве иммуностропных средств при ПН и ИМС у детей используют иммунал, нуклеат натрия, Т-активин, левамизол, ликопид, иммунофан, реаферон, лейкоинтерферон, виферон, циклоферон, миелопид, лизоцим.

При наличии у больных признаков склерозирования паренхимы почек необходимо включать в комплекс лечения препараты с **антисклеротическим действием** (делагил) курсом 4–6 недель.

**В период ремиссии** необходимым продолжением лечения является фитотерапия (зверобой, ромашка, мать-и-мачеха, спорыш и др. оказывают противовоспалительный эффект; листья брусники, толокнянка, березовые почки, крапива, кукурузные рыльца, шиповник и др. – мочегонное действие (поэтому при обструкции назначаются с осторожностью); почечный чай (или пол-пола), спорыш, мята, зверобой, корень солодки и пр. улучшают регенерацию; универсальное действие оказывает отвар овса).

**Противорецидивная терапия** пиелонефрита предполагает длительное лечение антибактериальными препаратами в малых дозах и проводится, как правило, в амбулаторно-поликлинических условиях.

С этой целью используют: бисептол из расчета 2 мг/кг по триметаприму и 10 мг/кг по сульфаметоксозолу 1 раз/сут в течение 4 недель (при обструктивном ПН применять с осторожностью); фурагин из расчета 6–8 мг/кг в течение 2 недель, далее при нормальных анализах мочи переход на 1/2–1/3 дозы в течение 4–8 недель; назначение одного из препаратов пипемидиновой кислоты, налидиксовой кислоты или 8-оксихинолина по 10 дней каждого месяца в обычных дозировках в течение 3–4 месяцев.

Для лечения часто рецидивирующего ПН может быть использована "дублирующая" схема: нитроксолин в дозе 2 мг/кг утром и бисептол в дозе 2–10 мг/кг – вечером.

В схему противорецидивной терапии необходимо включать курсы **фитотерапии**, которые назначаются на 2 недели каждого месяца, за 15–20 минут до еды. Детям раннего возраста рекомендуется применять не смеси трав, а использовать 1 траву.

На любом этапе лечения **вторичного пиелонефрита** необходимо учитывать его характер и функциональное состояние почек. Лечение обструктивного пиелонефрита должно проводиться совместно с урологом и детским хирургом. При этом решение о назначении диуретиков и повышении водной нагрузки должно приниматься с учетом характера обструкции. Своевременно должен быть решен вопрос об оперативном лечении, т.к. при наличии обструкции току мочи на любом уровнн ОМС сохраняются предпосылки для развития рецидива ПН.

В терапию ПН на фоне дизметаболической нефропатии должен быть включен соответствующий диетический режим и фармакологическое лечение (см. раздел “Дизметаболические нефропатии и мочекаменная болезнь”).

При развитии **почечной недостаточности** необходимо скорректировать дозы лекарственных препаратов в соответствии со степенью снижения клубочковой фильтрации.

Лечение **ксантогранулематозного пиелонефрита** только оперативное. При диффузном варианте заболевания производится полная нефрэктомия, при очаговом возможно иссечение узла с сохранением интактной части почки.

### **Динамическое наблюдение детей, страдающих пиелонефритом:**

*Частота осмотра нефрологом:*

Обострение – 1 раз в 10 дней;

Ремиссия на фоне лечения – 1 раз в месяц;

Ремиссия после окончания лечения первые 3 года – 1 раз в 3 месяца;

Ремиссия в последующие годы до возраста 15 лет – 1–2 раза в год, затем наблюдение передается терапевтам.

*Клинико-лабораторные исследования:*

Общий анализ мочи – не реже 1 раза в 1 месяц и на фоне ОРВИ;

Биохимический анализ мочи – 1 раз в 3–6 месяцев;

УЗИ почек – 1 раз в 6 месяцев.

По показаниям – проведение цистоскопии, цистографии и внутривенной урографии.

Снятие с диспансерного учета ребенка, перенесшего острый пиелонефрит, возможно при сохранении клинико-лабораторной ремиссии без лечебных мероприятий (антибиотиков и уросептиков) более 5 лет, после проведения полного клинико-лабораторного обследования. Больные с хроническим пиелонефритом наблюдаются до перевода во взрослую сеть.

## **Циститы**

**Цистит** – неспецифический микробно-воспалительный процесс в слизистой оболочке и подслизистом слое мочевого пузыря, сопровождающийся нарушением его функции (скрытым или явным).

Циститом в 3–5 раз чаще болеют девочки, особенно в школьном возрасте, что связано с анатомическими особенностями строения мочеполовой системы и близким расположением резервуаров инфекции.

## **Этиология и патогенез**

В норме уретерий мочевого пузыря обладает высокими защитными свойствами. Поэтому благодаря этому свойству мочевого уретерия и хорошему оттоку мочи даже при заносе инфекции цистит не развивается. Хорошим примером этому служит частое отсутствие цистита у детей с хроническим рецидивирующим пиелонефритом. Следовательно, для развития цистита

кроме инфекционного фактора должны быть и соответствующие предрасполагающие факторы, влияющие на состояние макроорганизма:

- нарушение уродинамики нижних мочевых путей (органическое или функциональное со стороны мочевых путей, нарушения со стороны периферической нервной системы, например, спинного мозга);
- нарушение защитных свойств уротелия мочевого пузыря – при дисметаболических нарушениях, токсических, включая лекарственное, экзогенное экологическое, яды и др., гипо- и авитаминозы, нарушение синтеза sIgA;
- гипоксия мочевого пузыря за счет нарушения кровообращения в малом тазу и мочевом пузыре;
- ятрогенный фактор: лекарственные препараты, в том числе и введенные в полость мочевого пузыря;
- снижение иммуно-биологической защиты макроорганизма: переохлаждение, переутомление, тяжелые инфекционные заболевания, частые и затяжные инфекции, гиповитаминоз, длительное обездвиживание и т.д.

Воспалительный процесс в мочевом пузыре могут вызывать как инфекционные агенты: бактериальные (кишечная палочка, протей, клебсиелла, синегнойная палочка, стрептококки, стафилококки, хламидии, уреаплазма, микоплазма, гонококки, трихомонады и др.), вирусные (аденовирус, вирусы из семейства *Herpesviridae*, парагриппа), грибковые (чаще грибки из рода *Candida*), так и химические, токсические, радиационные и лекарственные. Из последних для нефролога важно знать возможность развития геморрагического цистита у детей с гломерулонефритом (ГН), получавших пульс-терапию циклофосфаном.

Проникновение инфекции в мочевой пузырь может происходить 5 путями: восходящим, нисходящим, контактным, лимфогенным и гематогенным.

Воспалительный процесс в слизистой оболочке мочевого пузыря может быть как очаговым (чаще), так и диффузным. Излюбленной локализацией очагового цистита является область шейки мочевого пузыря (пришеечный цистит) и область мочепузырного треугольника (треугольник Льюто) – тригонит.

### **Классификация циститов**

Единой общепринятой классификации нет. В клинической практике отечественные детские урологи и нефрологи чаще всего применяют классификацию А.В. Льюко и соавт. (1983) (табл. 7.9) [6].

### **Клиника цистита**

Клинические проявления заболевания разнообразны – от отсутствия до ярко выраженных и зависят от морфологического варианта и течения заболевания. У большинства детей с острым циститом и у части с обострением хронического, наблюдается расстройство мочеиспускания в виде появления императивных позывов, поллакиурии, дизурии. Императивные позывы повторяются каждые

Таблица 7.9

## Классификация циститов у детей [6]

По патогенезу	По этиологии	По распространённости	По течению	По характеру морфологических изменений
Первичные Вторичные	Инфекционный (неспецифический и специфический) Химический Термический Токсический Лекарственный Алиментарный Неврогенный Радиационный Инволюционный Послеоперационный Паразитарный	Диффузный (тотальный) Очаговый	Острый       Хронический • латентный • рецидивирующий	Катаральный Геморрагический Грануляционный Фибринозный Язвенный Гангренозный (некротический) Флегмонозный  Катаральный Язвенный Полипозный Кистозный Инкрустирующий Некротический

20–60 мин и не всегда завершаются мочеиспусканием. Во время мочеиспускания резко усиливаются боли над лобком и в области наружных половых органов за счет сокращения вовлеченного в процесс мочепузырного треугольника [3]. В некоторых случаях появляются затруднения в конце акта мочеиспускания (странгурия), дневное и/или ночное недержание мочи. У детей старшего возраста отмечаются жалобы на боли в области лона или боли в конце мочеиспускания. В некоторых случаях у детей, чаще это более заметно у мальчиков, отмечается появление капелек свежей крови в конце мочеиспускания (терминальная гематурия). У части детей при остром цистите отмечается обратное явление – редкое мочеиспускание или задержка его. Это связано со спазмом наружного уретрального сфинктера и мышц тазового дна, а так же с боязнью детей перед болевым синдромом. У детей раннего возраста клиника острого цистита неспецифична и обращает на себя внимание беспокойство ребенка и плач до и во время акта мочеиспускания. Для неосложненного цистита не характерны симптомы интоксикации, лихорадка, выраженные островоспалительные изменения в анализе крови. При появлении этих симптомов необходимо исключать осложненную форму цистита и, прежде всего, пиелонефрит. Мочевой синдром при остром и обострении хронического цистита часто смешанный и характеризуется лейкоцитурией различной степени выраженности, микрогематурией (от 3–4 до 60 и более эритроцитов в поле зрения), микропротеинурией и бактериурией. В некоторых случаях может наблюдаться макрогематурия – это обычно имеет место при геморрагическом цистите, но в этих случаях необходимо исключать опухолевый процесс, полипы и изъязвления, мочекаменную болезнь, а так же макрогематурию, обусловленную разнообразными заболеваниями вышележащих отделов мочевой системы.

При хроническом цистите чаще наблюдается малосимптомное течение с периодами обострения. Он часто сочетается с пиелонефритом, поэтому при наличии пиурии всегда необходимо исключать пиелонефрит. Выявляемые у детей симптомы расстройства мочеиспускания (поллакиурия, императивное недержание мочи, энурез) чаще являются симптомами не воспаления, а тех заболеваний мочевого пузыря, которые привели к циститу. Упорный характер расстройств акта мочеиспускания при рецидивирующем цистите является веским основанием для исключения дисфункции мочевого пузыря и обосновывает необходимость проведения уродинамических исследований в период ремиссии заболевания. Чаще всего при этом выявляется дисфункция мочевого пузыря гиперрефлекторного типа [3].

### *Принципы диагностики*

Диагноз цистита ставится на основании клинических проявлений, лабораторных анализов крови и мочи. Кроме того, для диагностики используют двухстаканную пробу, посев мочи и определение антибиотикограммы, определение в моче и соскобах из мочеиспускательного канала внутриклеточной инфекции (хламидийной, уреаплазменной, микоплазменной) и вирусов из семейства *Herpesviridae*.

Всем больным показано ультразвуковое исследование ОМС и определение состояния детрузора и содержимого "физиологически" наполненного мочевого пузыря. Для острого и обострения хронического цистита характерно утолщение слизистой мочевого пузыря и взвесь в мочевом пузыре. Кроме того, определяют количество остаточной мочи.

Проведение ритма мочеиспускания, уродинамических исследований и микционной цистографии целесообразно проводить после исчезновения острых проявлений заболевания и при нормализации анализов мочи. К сожалению микционная цистография не может подтвердить диагноз цистита, так как такие признаки как трабекулярность и/или зазубренность контуров мочевого пузыря или изменение его формы не являются специфическими и часто встречаются при отсутствии цистита у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря. Поэтому только эндоскопическое исследование мочевого пузыря позволяет верифицировать диагноз цистита и определить характер повреждения слизистой. Цистоскопия имеет решающее значение в диагностике хронического цистита и определении тактики лечения при этом заболевании [3]. Эндоскопическое обследование проводится в стадии стихания воспалительного процесса или в стадии ремиссии. У девочек до 5–7 лет и у мальчиков до 10–12 лет исследование проводится под наркозом. Микционная цистография, эндоскопические исследования проводятся на фоне уросептической терапии. Предпочтение отдается препаратам нитрофуранового ряда (фурагин или фурамаг) в возрастной дозе или монуралу, который дается за сутки до и через сутки после проведения исследования [1].



### **Лечение и прогноз**

Лечение острого цистита сводится к назначению постельного режима, обильного питья, ограничения острой и раздражающей пищи. Показано местное использование тепловых процедур (грелку на надлобковую область, парафиновые аппликации и т.д.) и общее согревание, включая теплые ножные ванны. Внутрь назначают антиспастические и обезболивающие средства (но-шпа, спазмалгон, беладонна, баралгин, папаверин и др.). При лечении циститов назначают препараты перорально. При этом подбирают препараты создающие высокую концентрацию препарата в мочевом пузыре. Это, прежде всего, уросептики: нитрофураны (**фурагин**, **фурамаг**), производные налидиксовой кислоты (**невиграмон**) и комбинированные сульфаниламидные препараты (**бисептол**) [5, 6].

Для лечения острого неосложненного цистита широко применяется **Монурал** (фосфомицина трометамол). Монурал принимается внутрь за 3 часа до еды или через 3 часа после еды (лучше перед сном, после опорожнения мочевого пузыря). Препарат рекомендуется детям с годовалого возраста, по 2 грамма, старшим детям по 3 грамма 1 раз в сутки в течение 1–2 дней. Использование антибиотиков при остром цистите не целесообразно, но возможно, особенно в тех случаях, когда подозревается осложненная форма цистита. По данным Н.А. Коровиной и соавт. (2003) в качестве эмпирической терапии острого цистита могут быть использованы “защищенные пенициллины” на основе амоксицилина с клавулановой кислотой (**аугментин**, **амоксиклав**, **флемоклав солютаб**) и пероральные цефалоспорины 2–3 поколения; **цефуроксима аксетила (зиннат)**, **цефаклора (цеклор, альфацет, тарацеф)**, **цефтибутена (цедекс)** [5]. Длительность терапии обычно составляет 3–5 дней [6]. По мнению Н.А. Коровиной и соавт. (2003) длительность лечения острого цистита должна быть не менее 7 дней [5].

Использование вышеуказанных препаратов при остром неосложненном цистите приводит к выздоровлению, как правило, в течение 4–7 дней. В тех случаях, когда не удается достичь эффекта от вышеуказанной терапии в течение 48–72 часов, необходимо поменять антибактериальную терапию с учетом чувствительности выделенной микрофлоры и провести комплексное обследование ребенка для верификации диагноза и выявления причин неэффективности проводимой антибактериальной терапии.

В лечении хронического цистита лекарственная терапия имеет меньшее значение. В первую очередь необходимо установить причины хронизации воспалительного процесса в стенке мочевого пузыря. Поэтому у детей с хроническим циститом лечение должно быть индивидуальным, направленным не только на лечение воспаления в стенке мочевого пузыря, но и на устранение причин хронизации.

Наиболее частой причиной развития хронического цистита является наличие нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. Поэтому в комплекс лечения хронического цистита у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря включают препараты с учетом выявленного варианта патологии (см. подраздел 10.2).

**Режим, диетотерапия и используемые антибактериальные препараты** при лечении детей с **хроническим циститом** такие же, как и при остром цистите. При хроническом цистите обычно требуется пролонгированная антибактериальная терапия. В этих случаях используют смену препаратов с учетом чувствительности выделенной микрофлоры к антибактериальным препаратам, а при выявлении микст-инфекции внутриклеточными микроорганизмами проводится длительный (14–16 дней) курс лечения макролидами, отдавая предпочтение современным препаратам: джозамицину, макропену, рулиду и другим.

В настоящее время для лечения **урогенитальных инфекций**, особенно **хламидиоза** рекомендуется 3-х этапное лечение:

**1 этап** – иммуномодулирующая терапия (**тималин, тимоген, виферон, циклоферон, ридостин, ликопид** и др. препараты);

**2 этап** – антибиотикотерапия:

- макролиды (**эритромицин, вильпрафен, сумамед, макропен, рулид, ровамицин** и др.). Из этой группы важно отметить, что азитромицин (сумамед) и рокситромицин (**рулид, роксигексал** и др.) обладают низкой токсичностью и стимулируют фагоцитоз.
- фторхинолоны у детей старшего возраста – офлоксацин (**таривид**), норфлоксацин (**норилет**).

Длительность антибактериальной терапии составляет 10–21 день (в среднем 14–17 дней). Длительность лечения обусловлена тем, что необходимо перекрыть 4–6 циклов развития паразита (цикл составляет 48–72 часа).

**3 этап** – лечение дисбактериоза с применением пробиотиков внутрь и местно.

При лечении **гарднереллеза** эффективно использование **метронидазола**. При лечении **микоплазмоза** и **уреаплазменной инфекции** принцип лечения такой же, как и хламидиоза, но длительность антибактериальной терапии меньше – 10–14 дней [4].

В ряде случаев для профилактики рецидивирования цистита используется курс поддерживающей терапии нитрофуранами (фурагин, фурамаг) в дозах 1/2 1/4 от суточной [5].

Основой лечения **хронических циститов** является местное лечение с использованием различных антисептических препаратов. Целесообразно начинать лечение с введения антибиотиков и антисептиков (аминогликозиды, 5% диоксин, салафур, 0,02% водный раствор хлоргексидина, томицид и др.). Объем инстилляций – 15–20 мл, количество процедур 8–10. В последующем для инстилляций можно использовать прижигающие растворы (нитрат серебра в возрастающих дозировках 1:20000, 1:10000, 1:5000, 1:1000, 2–3% колларгол, ра-

створ диоксида). Кроме того, применяют введение масла облепихи, шиповника, синтомициновую эмульсию и др. П.К. Яцык и соавт. (1993) рекомендуют для лечения хронического цистита введение чигаина (молозиво, очищенное от жира). 1 мл чигаина растворяли в 9 мл подогретого до 30–35°C изотонического раствора натрия хлорида и вводили 1 раз в день. На курс – 5–7 процедур.

При катаральном и геморрагическом цистите рекомендуется применять инстилляций масляных растворов, а при гранулярных циститах – прижигающие препараты.

Лечение геморрагического цистита, развившегося у больных, получавших циклофосфан, включает:

- стимуляцию частого мочеиспускания за счет повышенного потребления жидкости внутрь;
- для снижения токсического действия на слизистую оболочку мочевого пузыря назначается *месна (уромитексан)*.

Разовая доза уромитексана составляет 20% от разовой дозы циклофосфана. Первое введение проводят одновременно с циклофосфаном, 2-ю и 3-ю инъекции – через 4 и 8 часов после введения циклофосфана.

Для улучшения кровоснабжения стенок мочевого пузыря и для местного подведения химиопрепаратов в комплекс лечения включают физиотерапию: УВЧ, индуктотермию, грязевые аппликации на область мочевого пузыря, ионофорез с нитрофуранами или антисептиками. При очаговых циститах рекомендуется применение токов надтональной частоты, при гранулярных и буллезных циститах – электрофорез 2% хлористого кальция или лидазы, при буллезном цистите – цинк-электрофорез, электрофорез с 1% фурагином, сочетание инстилляций лечебных препаратов с гальваническим током или ультразвуком.

Обычно после комплексного лечения включающего 3–4 курса физиотерапии и инстилляций проводят контрольное обследование, включающее цистоскопию.

При упорно рецидивирующем цистите в комплекс терапии показано включение иммуномодулирующих препаратов: рекомбинантного интерферона, ликопида, циклоферона и др. Особенно показана иммуномодулирующая терапия при микст-инфекции – бактериальной, внутриклеточной и/или вирусной. Виферон используется ректально. Детям до 7 лет назначается Виферон 1, старше 7 лет – Виферон 2 по 1 свече 2 раза в день 10 дней [5]. Возможно так же местное в виде инстилляций применение иммуномодулирующих препаратов при хроническом цистите у детей: томицид, ронколейкин, гепон и др.

Наиболее частыми **осложнениями** острого и хронического цистита являются пиелонефрит, ПМР, инфравезикальная обструкция. Редко отмечается развитие парацистита, лейкоплакии слизистой, развитие перитонита. При осложнении хронического цистита ПМР, стенозом дистального отдела мочеиспускательного канала, склерозом шейки мочевого пузыря после консервативной терапии не-

обходимо решать вопрос о показаниях к оперативному лечению [6] или эндоскопической коррекции.

**Прогноз** острого неосложненного цистита благоприятен. При развитии хронического процесса прогноз зависит от своевременности и качества проводимой терапии, а так же от тех осложнений и сопутствующих заболеваний, которые имеют место у пациента. Необходимо помнить, что хронический цистит может приводить к развитию хронического пиелонефрита, формированию вторичного ПМР, способствовать развитию или утяжелению течения нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. Поэтому дети с хроническим циститом нуждаются в полноценном качественном обследовании и адекватном длительном курсовом лечении с учетом всех факторов предрасположения.

**Вакцинопрофилактика.** Вакцинация после острого неосложненного цистита проводится через месяц после выздоровления по плану вакцинации. При хроническом цистите проводится в период ремиссии: для дифтерии и столбняка – не менее 3 месяцев, для коклюша, полиомиелита, кори, эпидемического паротита, краснухи, вирусного гепатита В, гриппа – не менее 1 месяца. В случае острой необходимости, с учетом сложившейся неблагоприятной эпидемической обстановки, можно провести вакцинацию раньше на фоне терапии нитрофурановыми препаратами (фурагином или фурамагом). Фурагин назначают за 5–7 дней до вакцинации в дозе 6–8 мг/кг/24ч в 2–3 приема и продолжают прием в течение 2–3 недель после вакцинации в дозе 2 мг/кг/24ч на ночь. Так же возможно назначение монурала за сутки до вакцинации и через сутки после вакцинации.

**Диспансерное наблюдение.** После достижения ремиссии цистита ребенок наблюдается по месту жительства с контролем анализов мочи ежемесячно и при интеркуррентных заболеваниях. При отсутствии рецидивов хронического цистита в течение года ребенок может быть снят с диспансерного учета при отсутствии признаков нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, отсутствии в клетках мочи внутриклеточной инфекции. У детей с буллезным и гранулярным циститом целесообразно перед снятием с диспансерного учета провести контрольную цистоскопию, так как нередко выявляются латентные варианты патологии.

## Глава 8.

### Пузырно-мочеточниковый рефлюкс и рефлюкс-нефропатия у детей

#### **Пузырно-мочеточниковый рефлюкс у детей: распространенность, патогенез и диагностика**

**Терминология.** *Пузырно-мочеточниковый рефлюкс* (синоним – *везико-уретеральный рефлюкс*) – это патологическое состояние, при котором происходит обратный заброс мочи из мочевого пузыря в мочеточник и/или лоханку почки.

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) – заболевание, связанное с функциональными или органическими (недоразвитие или отсутствие) нарушениями со стороны клапанного механизма между мочеточником и мочевым пузырем.

ПМР может быть врожденным или приобретенным; также выделяют первичный и вторичный ПМР. Первичный ПМР связан с сегментарной или тотальной дисплазией мышц дистального отдела мочеточника, приводящей к нарушению анатомии уретеро-везикального сегмента (УВС). Воспалительный процесс в мочевом пузыре при этом является ведущим фактором в развитии декомпенсации уретеровезикального соустья.

При развитии ПМР в результате повышенного давления внутри мочевого пузыря за счет аномалий развития (инфравезикальная обструкция, например при клапане задней уретры, стриктуре или сужении уретры, гипертрофии семенного бугорка, камне уретры, сужение наружного отверстия мочеиспускательного канала и т.д.) или нейрогенных расстройств, а так же при уретероцеле, при котором развивается рефлюкс в результате растяжения основания мочевого пузыря, при хроническом цистите или спинномозговой грыже, вызывающими развитие ПМР, принято говорить о вторичном ПМР.

Примерами являются уретероцеле, при котором происходит рефлюкс в результате растяжения основания мочевого пузыря, наличия клапанов задней уретры и нейрогенный мочевой пузырь.

Существует 3 основных причины возникновения ПМР. Все они приводят к недостаточности клапанной функции внутрипузырного отдела мочеточника.

Наиболее распространенная у детей – врожденная аномалия устья мочеточника. В этих случаях длина внутрипузырного (интрамурального) отдела мочеточника слишком коротка. Обычно при этом мочеточник расположен более латерально. Наиболее часто встречается первичный рефлюкс. Считается, что это врожденное состояние. Если зачаток мочеточника расположен очень близко к урогенитальному синусу вольфова (мезонефрального) протока, то может не

образоваться достаточного количества окружающей мезенхимальной ткани, которая обеспечивает предотвращение рефлюкса.

Вторая – повышенное давление в мочевом пузыре, обусловленное нарушением его функции или препятствием в мочеиспускательном канале, которое появляется при наличии клапанов задней уретры, при нейрогенном мочевом пузыре и детрузорно-сфинктерной диссинергии.

Третья – хронический цистит, при котором нарушается эластичность тканей внутрипузырного отдела мочеточника.

Кроме того, рефлюкс может развиваться при удвоении мочевых путей, при котором почка дренируется двумя мочеточниками. У детей с эктопическим уретероцеле может наблюдаться неправильное развитие интрамурального отдела мочеточника, приводящее к рефлюксу. У детей с эктопией мочеточника, при которой устье расположено в шейке мочевого пузыря, может наблюдаться рефлюкс в верхнюю часть мочеточника. Рефлюкс также может появиться после хирургического вмешательства на мочевом пузыре. Например, если в ходе операции рассекается мочепузырный треугольник, это может способствовать ретракции устья(ев), что приводит к развитию рефлюкса.

Рентгенологическое исследование динамики опорожнения мочевых путей позволяет различать три варианта ПМР: пассивный, активный и смешанный.

При **пассивном рефлюксе** (или рефлюкс низкого давления) имеется постоянное свободное соединение содержимого мочевого пузыря с содержимым мочеточника. Если под рентгенологическим контролем инъецировать в пузырь контрастную жидкость, то можно наблюдать, как последняя из пузыря немедленно проникает в мочеточник и затем в лоханку.

**Активный рефлюкс** (или рефлюкс высокого давления) возникает в момент мочеиспускания, т.е. в тот период, когда сокращается детрузор. Если под рентгенологическим контролем наполнять мочевой пузырь контрастной жидкостью, то последняя не проникает в мочеточник, но если в этот момент больной начнет самостоятельно опорожнять мочевой пузырь, то возникнет пузырно-мочеточниковый рефлюкс.

**Смешанная форма ПМР** – когда у больного при наличии пассивного рефлюкса в момент мочеиспускания происходит забрасывание мочи из пузыря в период мочеиспускания, за счет большого внутрипузырного давления в этот период.

**Внутрипочечный рефлюкс** – это рефлюкс мочи в почечную паренхиму во время мочеиспускания. Если при внутрипочечном рефлюксе имеется инфекция, развивается воспаление почки. Как правило, интратенальный рефлюкс происходит в сложных сосочках, которые расположены в области полюсов почки. Большинство сосочков имеют выпуклую форму, при этом собирающие каналы открываются на них в виде щелей, идущих в косом направлении. На вогну-

тых или плоских сосочках собирающие канальцы открываются под прямым углом, что способствует рефлюксу.

Примерно у 1 из 125 человек имеется удвоение мочевыводящих путей. У детей с полным удвоением мочевыводящих путей нередко выявляется ПМР, причем чаще в мочеточник, идущий к нижнему полюсу (85%). В 15% случаях ПМР развивается в верхний и нижний полюс удвоенной почки. Это связано с тем, что у детей с полным удвоением мочевыводящих путей, развитие двух зачатков мочеточников в пределах одной почки происходит из различных участков мезонефрального протока (*правило Вейгерта-Мейера*). Мочеточник верхнего сегмента развивается из головного участка мезонефрального протока. Он остается прикрепленным к мезонефральному протоку в течение эмбриогенеза и, следовательно, перемещается дальше, заканчиваясь ниже и медиально по отношению к мочеточнику, дренирующему нижний сегмент. Таким образом, мочеточник, дренирующий нижний сегмент, расположен более цефалолатерально, а мочеточник, дренирующий верхний сегмент, располагается более инфрамедiallyно в мочевом пузыре. Эктопия последнего мочеточника встречается чаще. Так как мочеточник, дренирующий нижний полюс почки в мочевом пузыре, расположен более латерально, его интрамуральный отдел короче. Следовательно, предрасположенность к развитию в нем рефлюкса выше.

**Строение нормального пузырно-мочеточникового сегмента.** В норме на границе между мочеточником и мочевым пузырем функционирует, заложенный природой специальный жом, препятствующий обратному току мочи.

Мочеточник впадает в мочевой пузырь в области задней стенки в так называемый треугольник Льетто. Мочеточник перфорирует мышцу мочевого пузыря до подслизистого слоя, затем проходит некоторое расстояние в подслизистом слое и только после этого открывается устьем в полость мочевого пузыря. Подслизистый тоннель выполняет функцию антирефлюксной защиты. Благодаря тому, что происходит сдавление стенок мочеточника объемом мочи между слизистой мочевого пузыря и мышцей мочевого пузыря (детрузором) не происходит обратного заброса мочи из мочевого пузыря в почки.

Гладкая мускулатура почечных чашечек, лоханки и экстравезикальной части мочеточника состоит из спиралевидно направленных волокон, которые обеспечивают перистальтическую активность. Мочеточник проходит стенку мочевого пузыря в косом направлении на протяжении 1–2 см, при этом ориентация волокон становится продольнонаправленной, что препятствует перистальтике мочеточника в этом участке. Нормальное соотношение между длиной интрамурального отдела мочеточника и диаметром устья мочеточника составляет 2,5:1. Если это соотношение меньше, развивается рефлюкс.

Наружный слой продольной гладкой мышцы, окружающей мочеточник (*оболочка Вальдейера*) проходит через стенку мочевого пузыря. После того, как слой проникает в просвет мочевого пузыря, волокна расходятся и соединяются

с волокнами контрлатерального мочеточника, при этом формируется глубокий слой треугольника. Треугольник Льетто – это анатомическое образование треугольной формы, образованное двумя устьями мочеточников и шейкой мочевого пузыря.

**Классификация.** Используются разнообразные классификации пузырно-мочеточникового рефлюкса по степеням. В ходе Международного исследования ПМР у детей разработана Международная классификация, в которой выделяют пять степеней ПМР:

- Степень I: контрастный препарат заполняет мочеточник, но не попадает в почечную лоханку.
- Степень II: контрастный препарат заполняет почечную лоханку, но не расширяет полостную систему.
- Степень III: полостная система заполнена, мочеточник или лоханка расширены, но контуры чашечек не деформированы.
- Степень IV: расширенный мочеточник несколько извилист, чашечки значительно уплощены.
- Степень V: вся полостная система значительно расширена без видимых сопочковых вдавлений, определяется значительное искривление мочеточника.

**Распространенность.** Частота ПМР у детей по данным различных авторов высока и составляет от 35% до 66,4% среди больных с аномалиями и инфекцией мочевой системы (ИМС). Такой большой разброс обусловлен разными подходами к диагностике, различными группами обследованных детей, а так же бессимптомным течением заболевания. По мнению Haberlik A. (1997) асимптоматический ПМР I-II степени может быть физиологическим состоянием у детей раннего возраста. Использование цветного ультразвукового доплеровского исследования позволяет выявить низкий ПМР у 10% практически здоровых детей. Автор предлагает использовать этот метод диагностики для выявления ПМР в популяции и в группах риска по развитию ПМР. У детей примерно в 5–8% случаев определяется степень I, в 35% – степень II, в 25–35% – степень III, в 15–25% – степень IV и в 5% – степень V.

Среди детей с расширением мочевой системы, выявленной фетально, частота ПМР составляет 21,4%, в основном мальчики (76%) и чаще ПМР высоких степеней (59%). Fichtner J. et al. (1993) так же выявили высокую частоту развития первичного ПМР у мальчиков (80%).

Ведущими факторами риска формирования аномалии уретерovesикального соустья (врожденного ПМР) является наличие аномалий ОМС в семье, особенно первичного ПМР у других членов семьи (в случаях выявления первичного ПМР у других членов семей риск возрастает почти в 4 раза), ОРВИ у матери в первом триместре беременности. Наиболее высокий риск формирования первичного ПМР установлен у детей, особенно лиц мужского пола, с гипоплазией почек и уретерогидронефрозом. Эти данные указывают, что в случае выявления у ре-



бенкаотягощенной наследственности по аномалиям ОМС, случаев ПМР в семье, наличие у пробанда гипоплазии почек или уретерогидронефроза, особенно у лиц мужского пола, необходимо в обязательном порядке, как можно раньше, исключать первичный ПМР.

Существенную роль в генезе заболевания играет наследственный фактор. В популяции ПМР выявляется в 1–2% случаев, однако в семьях больных первичным ПМР частота его в 30–50 раз выше у родственников 1 степени родства. Описан ПМР у близнецов, сибсов и отдельных представителей некоторых семей. В семьях больных с ПМР в 26,5–34% случаев выявляется ПМР и у других членов семьи.

Сходные данные были получены в исследовании Махачева Б.М. (2006). При анализе частоты семейного ПМР (8 семей) оказалось, что в группе детей с первичным ПМР определялся ПМР у 7 членов семьи, тогда как при вторичном – только у 1. Это указывает на существенную роль семейной предрасположенности в формировании ПМР. В части семей имелись данные о наличии аномалий ОМС. Так оказалось, что у 30 членов семей с первичным ПМР (24 семьи, 203 члена семьи) выявлялись различные аномалии ОМС (14,8%). Тогда как при вторичном ПМР частота аномалий ОМС была более чем в два раза реже (у 12 из 187 членов семей, 6,4%,  $p < 0,02$ ).

В настоящее время тип наследования не установлен, однако анализ родословных позволил предположить аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью гена. Исследования показали генетическую гетерогенность ПМР в таких семьях, чаще связанную с мутацией в 1 хромосоме. Мутация в PAX2 может быть причиной поражения почек и глаз (колобома), а при мутации в бр – описаны аномалия развития почек и мочеточников. В то же время, Choi K.L. et al. (1998) показали, что мутации в PAX2 гене являются редкой причиной развития первичного ПМР в семьях. По данным Wan J. et al. (1996) у 27% сибсов, пробандов с ПМР, так же выявляется ПМР, чаще низкий II–III степени (77%). При этом рефлюкс-нефропатия (РН) у сибсов с ПМР была обнаружена в 13,6% случаев по данным статической нефросцинтиграфии. Рефлюкс-нефропатия чаще обнаруживалась у детей с более высоким ПМР (II–IV степень), чаще у детей до 7 лет, но и выявлялась у детей более старшего возраста: почти треть детей (27%) с РН была в возрасте старше 10 лет. В отличие от этого, по данным Puri P. et al. (1998) ПМР у сибсов определялся вдвое реже (13,6%), но в 1,5 раза чаще выявлялся двухсторонний рефлюкс, а РН была обнаружена у 28,5% сибсов с ПМР. По мнению Smellie J.M. et al. (1994) для ранней диагностики ПМР и профилактики развития и прогрессирования РН необходимо обследовать сибсов и потомков известных больных с тяжелыми вариантами РН для раннего выявления ПМР.

**Клинические проявления.** В большинстве случаев ПМР у детей протекает бессимптомно до присоединения ИМС. У трети детей наблюдались жалобы на

боли в области поясницы и живота, возникающие на высоте мочеиспускания. В 6 раз чаще этот симптом наблюдался у детей с врожденным ПМР, чем с приобретенным. В большинстве случаев ПМР диагностируется при развитии ИМС. При присоединении ИМС наблюдались симптомы, как пиелонефрита, так и хронического цистита. Характерным были частые обострения заболевания. Дебют пиелонефрита у детей с ПМР чаще развивался в возрасте до 2-х лет (61,2%), а часто рецидивирующее течение пиелонефрита наблюдалось у детей с ПМР III-V степени. Клиническая симптоматика при наличии ПМР наблюдается у 13,5% детей, причем это, прежде всего, дети с высоким уровнем ПМР, часто с явлениями рефлюкс-нефропатии, особенно у мальчиков и детей раннего возраста. По данным Goldraich N.P. et al. (1992) частота мочевого инфекции была достоверно выше у девочек, чем у мальчиков, независимо от выраженности рефлюкса. При первичном ПМР высоких степеней ИМС развивается в 76–87% случаев.

У детей редко ПМР сопровождается развитием артериальной гипертонии, даже при наличии симптомов поражения почек. Однако при врожденном ПМР, особенно при двухстороннем, нефрогенная гипертония определяется в 10 раз чаще (8,1%), чем при приобретенном ПМР (0,8%).

В урологической клинике чаще выявляется приобретенный ПМР (66%), чем врожденный (16,8%). В 17,2% выявлялся смешанный ПМР. Иные данные получены в нефрологической клинике: здесь частота врожденного ПМР была выше и составила 59,4%.

Среди больных с врожденным ПМР преобладали мальчики (85,7%), среди детей с приобретенным ПМР – девочки (79,8%). Как в нефрологической, так и в урологической клиниках ПМР чаще наблюдался у девочек (87,3% и 74,5%, соответственно), но у мальчиков чаще выявлялись тяжелые варианты рефлюкса. Эти различия связаны с более высокой частотой эктопии устьев мочеточника у мальчиков, то есть у них основная причина ПМР – это врожденная патология. Более тяжелые варианты ПМР, что привело и к более ранней диагностике ПМР, наблюдались у мальчиков, чем у девочек, что было показано в исследовании Goldraich N.P. et al. (1992).

По данным Махачева Б.М. (2006) в урологической клинике высока частота первичного ПМР (44,2%), связанного с патологией уретерovesикального соустья. Более чем у трети детей с врожденным ПМР выявлялись аномалии почек, причем нередко обнаруживались тяжелые варианты аномалий в виде уретерогидронефроза и “синдрома маленькой почки”. В отличие от этого у детей с приобретенным ПМР аномалии ОМС выявлялись вдвое реже и очень редко (более чем в 4 раза) определялись тяжелые варианты аномалии почек в виде гипоплазии почки.

При сочетании ПМР с аномалиями развития мочевых путей, как правило, регистрируются III-V степени ПМР, которые в 57–77% носят двусторонний характер.

У большинства детей ПМР (85,9–93%) осложнялся пиелонефритом и/или циститом (62,3%). Сходные данные были получены и в нефрологической клинике: у 88,8% детей с ПМР наблюдалась клиника пиелонефрита. Дебют пиелонефрита чаще наблюдался в возрасте до 5 лет (76,4%).

Чаще выявлялся односторонний ПМР (57,6–80,4%) и редко двухсторонний ПМР (19,6%–42,4%). При этом двухсторонний рефлюкс определялся чаще, чем односторонний у детей до 3-х летнего возраста. У детей чаще выявлялся левосторонний ПМР (57,8–62,2%). У мальчиков в грудном возрасте чаще диагностировался двусторонний ПМР высоких степеней (III–IV); у девочек – односторонний I–II степени. При этом односторонний ПМР встречался значительно чаще у больных с врожденным (72%), чем с приобретенным ПМР (35%). В большинстве случаев определялся активный ПМР (84,3%) и, реже, смешанный (активно-пассивный) ПМР (15,7%). У 35,9–50,4% рефлюкс был высоким (III–V степени).

С возрастом частота выявления ПМР у детей с вторичным пиелонефритом снижается с 31,7% в возрасте до 2-х лет до 4,9% в возрасте старше 10 лет. Наиболее значимое снижение частоты выявления ПМР наблюдается с возраста старше 5 лет. Вероятно, это обусловлено возрастными особенностями строения пузырно-мочеточникового соустья и становлением взрослого типа мочеиспускания.

У детей с вторичным ПМР высока частота нейрогенной дисфункции мочевого пузыря (85,4%), в структуре которой преобладает нейрогенная дисфункция по гиперрефлекторному типу (61,4%). В тоже время, при тяжелых вариантах ПМР (III–V степени) у 2/3 детей наблюдался гипорефлекторный мочевой пузырь. По мнению Greenfield S.P. (2001) нейрогенная дисфункция мочевого пузыря играет важную роль в развитии и сохранении ПМР.

В тоже время, по данным Махачева Б.М. (2006) вторичный ПМР был обусловлен нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря в трети случаев, причем преобладали дети с гиперрефлекторным мочевым пузырем (88,9%), причем у трети из них одновременно выявлялся и цистит. Хронический цистит (чаще катаральный – в половине случаев, реже буллезный – менее чем в четверти случаев или кистозный – в четверти случаев) определялся более чем у половины детей (56,6%) с вторичным ПМР. Инфравезикальная обструкция была редкой причиной развития вторичного ПМР: 7,9% (в 4-х случаях – клапан уретры, в 11 – стеноз уретры и в 1 – посттравматическая стриктура уретры).

По данным Сальмана М.Б. (1996) у детей с ПМР II–III степени в резерцированных мочеточниках были выявлены необратимые изменения в виде распространенного склероза с атрофией мышечных волокон и распадом эластичного каркаса. В ряде случаев наблюдалась выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиция и мышечных пучков. При этом клеточная инфильтрация захватывала не только интрамуральный отдел мочеточника, но и прилегающие участки стенки мочевого пузыря, особенно в слизистой и подслизистой

оболочках, что с большой долей вероятности могло указывать на непосредственное распространение воспаления из стенки мочевого пузыря на интрамуральный отдел мочеточника, то есть вторичный характер ПМР. У детей с ПМР IV–V степени обнаружены гистологические изменения врожденного характера (дисплазии) в виде относительной или абсолютной гипоплазии мышечного аппарата, фиброзепителиальной дизэмбриоплазии, врожденной гиперплазии терминального отдела мочеточника.

**Диагностика.** По данным экскреторной урографии у большинства детей как с первичным (53,1%), так и с вторичным (74,9%) ПМР изменений в почках не было выявлено. Это указывает на относительно низкую информативность этого метода обследования для диагностики ПМР. С другой стороны этот метод позволяет оценить степень поражения почечной паренхимы и изменения состояния чашечно-лоханочной системы (ЧЛС). У детей с врожденным ПМР в 2,5 раза чаще, чем при приобретенном (25,5% и 9,2%, соответственно), наблюдались изменения паренхимы почек на экскреторных урограммах в виде частичной атрофии или локальных изменений коркового слоя почки.

### *Лечение и прогноз*

В настоящее время все исследователи, занимающиеся изучением проблемы ПМР, считают его патологическим состоянием, требующим обязательной коррекции консервативными либо оперативными методами. Однако разный подход и разное понимание патогенетических основ ПМР определяют разные точки зрения по вопросу о лечении данного заболевания. До сих пор не выработаны четкие показания к оперативному лечению и не определена его тактика у детей. Отсутствие единой тактики ведения больных с этой патологией обусловлено, с одной стороны, возможностью спонтанной регрессии ПМР, с другой – одновременным высоким риском развития РН. Данные в литературе об эффективности различных методов лечения (консервативного и разных техник оперативного) ПМР противоречивы.

На современном этапе выделяют три основных метода лечения ПМР: консервативный, эндоскопический и хирургический. При выборе вида лечения у больных ПМР целесообразно ориентироваться на 3 основных критерия: этиология ПМР, степень ПМР, нарушение функции почек (почки). Больным с врожденным ПМР, в большинстве случаев, показано хирургическое лечение, так как функция почек у них снижена более чем на 20%. Больным с приобретенным ПМР, в большинстве случаев, показано консервативное лечение. Лишь немногим больным этой группы, у которых функция почки снижена более чем на 20%, показана операция. Имеются данные о значительном числе неблагоприятных отдаленных результатов как хирургического, так и консервативного методов терапии. При оценке эффективности того или иного метода терапии ПМР важным является оценить процент ликвидации рефлюкса или его

рецидива, наличие или отсутствие стеноза искусственного устья. По мнению von Vigier R.O. et al. (2002) не установлен метод выбора лечения первичного ПМР: хирургическая реимплантация мочеточника или только антибактериальная профилактика. Сравнительные исследования не выявили разницы в росте почек, появлении новых очагов склероза и функции почек на протяжении 10 лет наблюдения в зависимости от вида терапии: антибактериальной или хирургической. Аналогичные данные были представлены Jones C.L. et al. (1993), которые считают, что хирургическое лечение необходимо проводить только в случаях осложненного ПМР, например обструктивным процессом. В остальных случаях, даже при тяжелом ПМР, не доказано преимуществ хирургической терапии над консервативной в плане формирования очагов РН. Международное изучение проблемы ПМР у детей не выявило на протяжении 5 лет наблюдения за детьми с высоким уровнем ПМР различий при использовании медикаментозного или хирургического методов терапии. Аналогичные данные были получены Smellie J.M. et al. (2001), которые провели рандомизированные исследования у детей с тяжелым двухсторонним ПМР и двухсторонней РН, и наблюдали их на протяжении 4 лет. Ретро- и проспективные исследования, проведенные Craig J.C. et al. (2000) не выявили существенно влияния антибактериальной и хирургической терапии на частоту и скорость формирования ХПН у детей с РН. Однако рандомизированные контролируемые исследования показали влияние этих вариантов терапии на улучшение течения ПМР. Miguelez Lago C. et al. (1997) не выявили преимущества хирургического метода лечения над терапевтическим. По их данным интратеренальный рефлюкс исчезал у детей и без хирургического лечения.

Несколько иные результаты были получены Matsuo Y. et al. (1994). Авторы показали, что у детей с врожденным ПМР, выявленным до 1 года, немедленное проведение хирургического лечения уменьшало прогрессирование РН, а появление новых рубцов было значительно реже (14,3%) по сравнению с детьми, которым проводилось отсроченное оперативное лечение (48,6%) или консервативная терапия (38,5%).

По данным Махачева Б.М. (2006) при вторичном ПМР преимуществ от типа терапии не было выявлено в ближайший и отдаленный периоды наблюдения. В то же время у пациентов с первичным ПМР частота рецидивов ИМС реже в случае оперативного или эндоскопического варианта терапии по сравнению с консервативным. Наблюдение и контрольное обследование в течение 8–12 месяцев показало, что у 85,7% пациентов после эндоскопической коррекции наступила регрессия ПМР, и только у 45% пациентов на консервативной терапии. При длительном наблюдении в течение 3–5 лет за 68 пациентами было установлено, что у большинства из них после эндоскопической коррекции (94,6%) и на консервативной терапии (90,3%) имела место регрессия ПМР. Таким образом, у детей на консервативной терапии наблюдался больший процент сохра-

нения ПМР, по сравнению с пациентами после оперативного лечения и эндоскопической коррекции.

Однако более важными для прогноза показателями является частота развития РН, динамика его прогрессирования и функциональное состояние почек. Установлено, что у 10,7% больных с ПМР, независимо от варианта терапии, при длительном наблюдении имело место снижение функционального состояния почек, причем у 4% детей развилась ХПН. У всех больных с ХПН выявлен первичный ПМР 4-5 степени, инфицированный, в том числе у 2/3 с аномалиями ОМС. У 7 (77,8%) – на момент первичного обследования был выявлен двухсторонний ПМР высокой степени. Снижение функции почек выявлено у 24 детей (10,8%) с ПМР. Анализ показал, что это в основном больные с первичным ПМР (91,7%), с высокими степенями ПМР (3–5 степень на момент первичного обследования установлена у 95,8%), с аномалиями ОМС, в том числе с синдромом маленьких почек (у 58,3% и у 37,5%, соответственно).

Fichtner J. et al. (1993) показали, что у 61% детей, у которых был выявлен первичный ПМР, наблюдалось спонтанное исчезновение ПМР, в том числе и у 40% больных с высокими степенями (5 степень) ПМР. Авторы считают необходимым проводить хирургическую коррекцию в случае наличия признаков поражения почек и при рецидивирующей инфекции мочевой системы. Elder J.S. (2000) считает, что хирургическое лечение необходимо проводить в случаях: неэффективного консервативного лечения, при одностороннем ПМР 5 степени или двухстороннем ПМР 4 степени, при ассоциации ПМР с удвоением почек, при тяжелом склерозирующем процессе, при ПМР, ассоциированном с эктопическим уретероцеле, клапаном уретры или нейрогенным мочевым пузырем.

По мнению Салимов Ш.Т. (1992) консервативная терапия должна продолжаться не более 6 месяцев и только в случае положительных результатов радиоизотопного исследования ее длительность может быть увеличена еще на 6 месяцев. Автор выявил у 3% детей на консервативной терапии ухудшение функционального состояния почек уже впервые 6 месяцев консервативного лечения. Эффективная консервативная терапия имела место в основном у детей с приобретенным рефлюксом (82,6%) и очень редко – с врожденным (0,18%). В отличие от этого, по мнению Сальмана М.Б. (1996) консервативная терапия у детей с ПМР II-III степени должна продолжаться не менее 1,5 лет, а детям с ПМР IV-V степени – сразу проводиться оперативное лечение. Сходные данные были получены Ayadi A. et al. (2000) – эффективность антибиотикопрофилактики составила 85% у детей старше 2-х лет и только 40% – у детей до 2-х летнего возраста.

По данным В.И. Вербицкого и соавт. (2000) у детей с ПМР и РН, выявленных в периоде новорожденности и грудном возрасте с первичным ПМР, консервативная терапия (антибактериальная, физио- и фитотерапия, иммунокорректиру-

ющая) оказалась неэффективной и наблюдалось постепенное снижение почечных функций. Лучшие результаты были отмечены авторами в случае приобретенного ПМР. Здесь после эндоскопической коррекции или оперативного лечения ПМР в трети случаев в течение 1–2 лет улучшился рост почки, и уменьшились признаки их сморщивания.

По мнению Ерохина А.П. и соавт. (1992) дети раннего возраста с ПМР 1–2 степени могут получать комплексное консервативное лечение (длительная антибактериальная терапия, лечение цистита и уродинамических нарушений), а при ПМР III–IV степени показано проведение оперативного лечения. По данным авторов у детей с ПМР III–IV степени во всех случаях развивается РН при длительном наблюдении в случае проведения только консервативной терапии. Однако авторы не указывают на эффективность оперативного лечения ПМР в плане профилактики развития РН.

В тоже время, наблюдения за детьми с ПМР в течение 5 лет, проведенные Лепавой Т.В. и соавт. (2009), показали, что у детей после оперативной или эндоскопической коррекции, частота рецидивов ИМС/год (0,09 и 0,46, соответственно) и прогрессирование РН (0,19 и 0,44, соответственно) значительно реже, по сравнению с детьми, получающими только консервативную терапию, несмотря на более высокие степени ПМР у оперированных детей. Полученные данные ставят вопрос о необходимости как расширения показаний к проведению эндоскопической коррекции ПМР, так и к сокращению времени консервативной терапии у детей со стойкими формами ПМР.

В последние десятилетия все шире в лечении ПМР используются эндоскопические методы. Накопленные данные с использованием изучения как ближайших, так и отдаленных результатов, показали, что в 92% случаев эффективность эндоскопической коррекции ПМР – эффективна и дает возможность избежать в этих случаях оперативного лечения.

Для установления степени нарушения функционального состояния почек в динамике наблюдения оптимальным является использование статической и динамической нефросцинтиграфии. Для контроля за послеоперационным течением заболевания, особенно у детей с РН, важным является определение динамики протеинурии. Авторами была установлена граница выраженности протеинурии и степени снижения клубочковой фильтрации – 100–300 мг/24 ч и 60–75 мл/мин, соответственно, когда в послеоперационном периоде наблюдается дальнейшее прогрессирование заболевания. По данным авторов у 15,8% детей в послеоперационном периоде наблюдалось снижение степени протеинурии и увеличение размеров почек. Однако прогрессирование почечного повреждения отмечалось даже после корректировки ПМР, предотвращения рецидивирования инфекции и контролирования уровня АД. При этом ФСГС наблюдалось не только в пораженной почке, но и в контрлатеральной.

**Прогноз.** У части детей с возрастом отмечается спонтанная регрессия ПМР. По данным T. Taminen-Mobius et al. (1992), при I–II степенях ПМР регрессия отмечается в 80% случаев, тогда как при III–V степенях лишь в 40%. При высоком ПМР максимальная частота регрессии наблюдается в случае одностороннего поражения (54%). Аналогичные данные были получены Аничковой И.В. (1997): у 2/3 детей с ПМР I–II степени наблюдалась спонтанная регрессия ПМР и очень редко при более высоких степенях ПМР. Это может быть связано со степенью дилатации мочеточника, приводящей к значительному снижению скорости роста его внутривульварного отдела, а так же, возможно, высокой частотой эктопии устьев мочеточника и миелиодисплазии при III–V его степени.

### ***Рефлюкс-нефропатия у детей: диагностика, течение и прогноз***

Важность ранней диагностики и лечения детей с ПМР обусловлена тем, что РН является одной из наиболее частых причин развития хронической почечной недостаточности у детей и взрослых.

**Терминология. Рефлюкс-нефропатия** – заболевание, возникающее на фоне ПМР, характеризующееся образованием фокального интерстициального и гломерулярного склероза в результате внутривульварного рефлюкса.

**Распространенность.** Традиционно считается, что повреждение почечной ткани чаще развивается у детей с первичным ПМР, особенно в случае ИМС. Махачев Б.М. (2006) установил, что у детей с первичным ПМР частота РН в 1,7 раза выше, чем в группе больных со вторичным ПМР по данным статической нефросцинтиграфии. Частота ранних (I–II) степеней РН по данным статической нефросцинтиграфии в 1,5 раза выше в группе детей со вторичным ПМР по сравнению с первичным и, наоборот, при первичном ПМР чаще определяются III–IV степень ПМР и чаще в группе больных с аномалиями ОМС.

Исследования, проведенные Miguelez Lago C. et al. (1997) и Fujimatsu A. (2000), показывают связь формирования РН с интравульварным рефлюксом.

По данным нефрологической клиники частота РН у детей с ПМР составляет 41%, причем у 2/3 детей развивается до 5-летнего возраста (69,1%). Несколько чаще РН была выявлена в нефрологической клинике Ayadi A. et al. (2000) – в 62,3% случаев по данным радиоизотопной нефросцинтиграфии, причем почти в 2/3 были обнаружены рубцовые изменения, а в остальных – уменьшение размеров почки. Сходные данные представлены в урологической клинике: от 58,6% до 91,3% имели признаки РН. Рефлюкс-нефропатия формируется у 90% новорожденных и грудных детей с ПМР. При обследовании у большинства детей выявляется врожденный вариант ПМР обычно высоких степеней. Использование антенатальной ультразвуковой диагностики в ряде случаев позволяет рано диагностировать врожденный ПМР. Выявление дилатированной ЧЛС при антенатальном обследовании позволяет заподозрить наличие врожденного рефлюкса.



са и требует проведения соответствующего обследования при дальнейшем наблюдении за ребенком. По данным Matsuo Y. et al. (1994) у детей первого года жизни так же выявляется в основном (83,1%) рефлюкс высоких степеней с частым развитием РН (57,1%) уже в возрасте до 1 года. Более того, у 18,9% детей уже наблюдаются признаки нарушения функции почек. Несколько реже в своих исследованиях выявляли РН у детей с первичным ПМР Merguerian P.A. et al. (1999) – 26,9%, в основном у детей первых лет жизни. Miguelez Lago C. et al. (1997) обнаружили РН у 36% детей с ПМР II–III степени и у 70% – с ПМР IV–V степени.

В группе детей с пиелонефритом частота РН составляет 17%. По данным A. Poultona (1994) у 30–60% детей с ПМР, осложненным вторичным пиелонефритом развивается фокальный нефросклероз.

Многочисленные исследования показали, что наиболее высокий риск развития РН отмечается у детей первых 2 лет жизни. По данным H. Olbing (1992), формирование РН регистрируется в 19,8% случаев до 2 лет, 9,8% случаев – до 2–4 лет, 4,6% случаев – старше 5 лет. Аналогичные данные были представлены В.И. Вербицким и соавт. (2000): наиболее часто выявлялась РН у детей в возрасте до 3-х лет (59,7%) и редко после 7 лет (13%). Очаги нефросклероза чаще локализовались в верхнем (36,9%) и нижнем (23,9%) полюсах почечной паренхимы.

**Диагностика.** Данные о частоте формирования РН неоднозначны, что связано с различными подходами к диагностике, с разной степенью выраженности ПМР. Кроме того, к развитию фокального интерстициального склероза кроме ПМР может привести хронический пиелонефрит и почечная гипоплазия. У больных с ПМР развитие РН идет за счет развития очагового тубулоинтерстициального нефрита. По данным Goldraich N.P. et al. (1995) радиоизотопные исследования для диагностики РН предпочтительнее, чем экскреторная урография. По их мнению, экскреторная урография выявляет повреждение почек позже, чем радиоизотопные исследования с димеркапто-сукциновой кислотой (ДМСА). Исследования, проведенные Merguerian P.A. et al. (1999) показали, что совпадения ультразвуковой диагностики и радиоизотопных исследований с ДМСА достигают 100% в случае диффузных склеротических изменений, а при фокальных изменениях – это совпадение незначительное в связи с малой чувствительностью ультразвукового исследования (УЗИ). В то же время Riccarbona M. et al. (1993) при проведении длительных сравнительных исследований показали, что сонографические исследования высоко коррелируют со статической нефросцинтиграфией, четко отражая уменьшение размеров почек, но недостаточно хорошо с динамической нефросцинтиграфией, отражающей, прежде всего, функциональное состояние почек. Поэтому авторы считают, что нефросцинтиграфия может быть использована для контроля за формированием РН. В отличие от этого, Махачев Б.М. (2006), сопоставив данные всех 3-х методов диагностики РН (экскреторную урографию, УЗИ почек, статическую нефросцинтиграфию

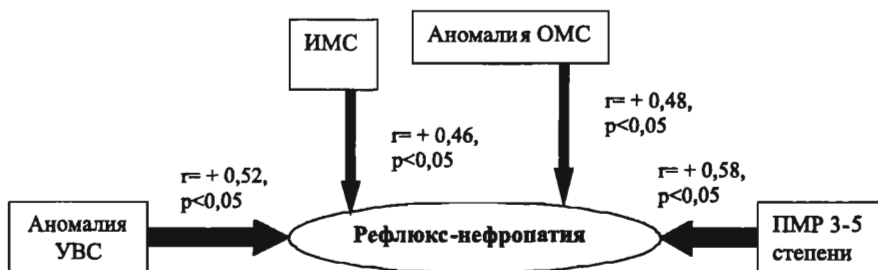
с ДМСА) показал, что УЗИ почек было наименее чувствительным для диагностики РН (чувствительность – 34,6%), почти вдвое выше чувствительность экскреторной урографии – 65,3%. При этом необходимо отметить, что экскреторная урография и УЗИ почек позволяют диагностировать в первую очередь РН III–IV степени и наименее чувствительно для диагностики начальных стадий (I–II степени) РН.

Gomes T.M. et al. (1994) показали, что чувствительность экскреторной урографии для диагностики склеротических изменений в почечной ткани у детей с ПМР составляет 60,2%, сонографии – 29,6%, а радиоизотопного исследования с ДМСА – 96,9%. В то же время использование УЗИ почек в сочетании с проведением доплеровского исследования кровотока позволяет существенно повысить чувствительность и специфичность этого метода обследования.

Polito C. et al. (2000) выделяет 3 основных нефросцинтиграфических признака РН: это снижение накопления в почечной ткани радионуклидного препарата (ДМСА) на 20–40%, фокальный дефект накопления радионуклидного препарата и сморщивание почки не менее чем на 20%. У детей с ПМР с помощью радиоизотопной диагностики была выявлена РН в 28,5–44% случаев. Авторы рекомендуют проводить скрининг всем детям с ПМР для раннего выявления РН даже при отсутствии клинических проявлений.

Кроме антенатального и пренатального выявления ПМР и РН с помощью ультразвуковой диагностики важным является и семейное выявление ПМР у сиблингов. Так по данным Sweeney B. et al. (2001) более чем у 50% детей до развития клиники ИМС ПМР был выявлен в связи с семейным обследованием и лишь в трети случаев – за счет перинатальной и антенатальной диагностики.

**Патогенез.** Традиционно считается, что имеется связь между ПМР, ИМС и поражением почки. Однако до сих пор патогенез развития почечного повреждения до конца не ясен. Sweeney B. et al. (2001) показал зависимость развития РН от выраженности первичного ПМР и наличия ИМС у детей раннего возраста. У детей с ИМС в случае ПМР IV степени РН развивалась в 38% случаев, при ПМР V степени – в 67% случаев, тогда как у детей без ИМС частота РН была существенно ниже: при ПМР IV степени – в 29% случаев, при ПМР V степени – в 36% случаев. При длительном катамнестическом наблюдении (3 и более года) за этими детьми авторами было установлено крайне редкое (менее 1% случаев) развитие РН в ранее здоровой рефлюксирующей почке. Сходные данные были получены Crabbe D.C. et al. (1992), которые при сравнении результатов радиоизотопного исследования (<sup>99m</sup>технеций-ДМСА), в группе детей с инфицированным и не инфицированным первичным ПМР выявили преобладание РН в первой группе (27% и 17%, соответственно). Holland N.H. et al. (1990) так же подтвердил значение ИМС и ПМР в развитии РН. В то же время, Cieslak-Puchalska A. et al. (2002) не установили взаимосвязи между частотой ИМС, возрастом выявления ПМР, с одной стороны, и развитием пора-



**Схема 8.1. Причины, влияющие на формирование рефлюкс-нефропатии**

жения почек, с другой, и подтвердили наличие такой взаимосвязи с уровнем ПМР, особенно почечного.

Наибольший риск развития РН установлен у детей с первичным ПМР высоких степеней, особенно при наличии врожденных аномалий почек и рецидивирующей ИМС (схема 8.1).

В основе развития РН лежит ряд факторов. Одним из них является внутривисцеральный рефлюкс (ВВР), приводящий к повреждению почечной паренхимы. Впервые этот феномен был описан А.Е.Бродер в 1965 г. Под термином ВВР понимают возникновение ретроградного тока мочи из лоханки в собирательную систему почек при повышении внутривисцерального давления.

Большинство авторов возможность возникновения ВВР связывают с особенностями строения сосочкового аппарата. P.G.Ransley, P.A.Risdon (1975) описали два основных типа почечных сосочков – простые и сложные. В почках преобладают неретрофлюксирующие сосочки, составляющие 88%, которые локализируются преимущественно между полюсами, имеют коническую форму, узкие протоки Bellini открывающиеся на верхушке сосочка щелевидным отверстием. При повышении внутривисцерального давления они сдавливаются, препятствуя ретроградному току мочи. В отличие от них сложные (ретрофлюксирующие) сосочки располагаются преимущественно на полюсах, имеют плоскую или вогнутую поверхность, широкие протоки Bellini, открывающиеся на верхушке сосочка устьем округлой формы. При повышении внутривисцерального давления они не в состоянии предотвратить возникновение ВВР. Как показали экспериментальные работы, трансформация простых сосочков в сложные может происходить под влиянием ИМС и высокого внутривисцерального давления.

В настоящее время выделяется 6 типов ВВР: пиело-тубулярный, пиело-интерстициальный, пиело-субкапсулярный, пиело-паравазальный, пиело-венозный и пиело-синусовый рефлюкс.

В месте возникновения ВВР формирование фокального нефросклероза регистрируется в 27–88%. По данным G.R. Lerner (1987) у детей ВВР диагностируется в 4–15% случаев, практически не наблюдаясь после 4-летнего возраста.

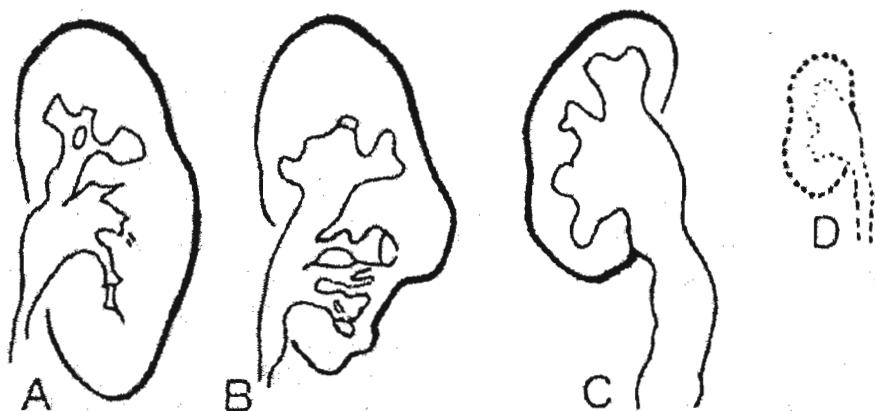


Рис. 8.1. Классификация рефлюкс-нефропатии (J.M.Smellie, 1981)

### *Классификация рефлюкс-нефропатии*

В 1981 г. J.M.Smellie предложил классификацию в основу, которой была положена выраженность нефросклероза при проведении внутривенной урографии (рис. 8.1):

**A степень.** Умеренное склерозирование, не более 2-х очагов нефросклероза.

**B степень.** Выраженный нефросклероз (более 2-х очагов), но с сохранением участков нормально функционирующей паренхимы.

**C степень.** Характеризуется диффузным истончением почечной паренхимы, дилатацией полостной системы, уменьшением почки в размерах.

**D степень.** Стадия гипопластической или диспластической почки. Характеризуется отсутствием или выраженным ограничением функции пораженной почки.

Классификация Goldraich et al. (1984) основана на результатах радионуклидной реносцинтиграфии и включает 4 типа (рис. 8.2):

1 тип – наличие не более 2-х очагов нефросклероза;

2 тип – более 2-х очагов нефросклероза при сохранении участков неизменной паренхимы;

3 тип – генерализованные изменения почечной паренхимы, уменьшение почки в размерах (back-pressure тип);

4 тип – конечная стадия сморщивания почки с сохранением менее 10% функционирующей паренхимы.

**Клинические проявления.** Рефлюкс-нефропатия чаще развивалась у детей с ПМР III-V степени, нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря по гипорефлекторному типу, гидронефрозе, часто рецидивирующей ИМС. Так, при I–II степенях одностороннего ПМР РН выявляется в 10% случаев, при III степени – в

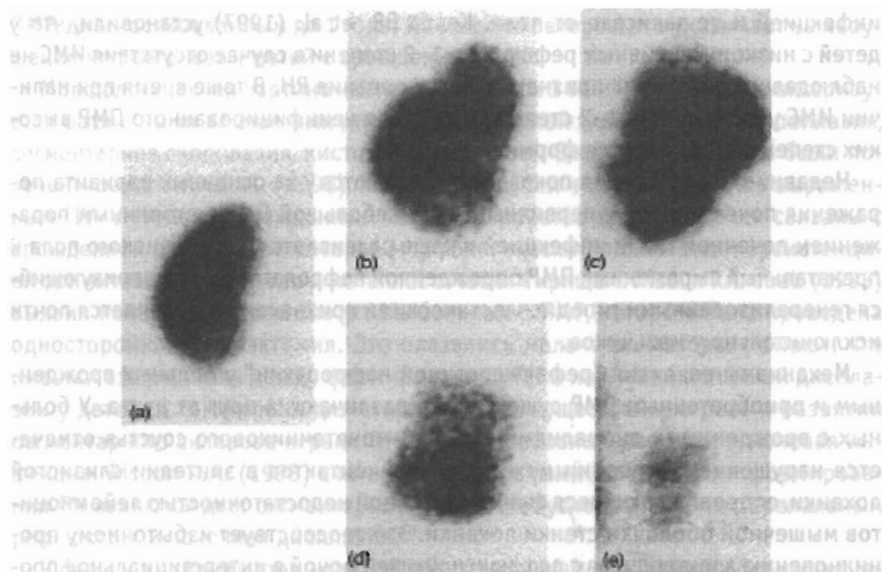


Рис. 8.2. Классификация типов рефлюкс-нефропатии по Goldraich et al. (1984)

25% случаев, при IV–V степенях – в 87% случаев, а при двухстороннем ПМР – в 56% случаев. Причем с наибольшей частотой фокальный нефросклероз развивается на фоне гипоплазии почки (23%), чем без нее (10%). Аналогичные данные были представлены В.И. Вербицким и соавт. (2000): при ПМР I степени РН развивалась в 14% случаев, II–III степени – в 23% случаев, IV–V степени – 75–80% случаев. По данным Polito C. et al. (2000) поражение почек при ПМР чаще определялось у детей с пренатально выявляемым первичным ПМР. Проведенная радиоизотопная нефросцинтиграфия с ДМСА выявила снижение функции почек у 58% и сморщивание почки в 42% случаев в этой группе детей. В отличие от этого, в группе детей с выявленным ПМР в связи с присоединением ИМС, частота РН была достоверно ниже: снижение функции почек наблюдалось у 50% детей, но сморщивание почки лишь в 13% случаев. Возможно, выявление РН у детей без явно подтвержденного рефлюкса, может быть обусловлено различными причинами, в том числе и интермиттирующим рефлюксом или исчезновением рефлюкса с возрастом ребенка.

Фокальный нефросклероз с одинаковой частотой выявлялся как у мальчиков, так и у девочек, однако тяжелые формы заболевания диагностируются в 4 раза чаще у мальчиков, способствуя высокому риску развития ХПН в этой половой группе в соотношении 2:1. В тоже время, по данным Goldraich N.P. et al. (1992) развитие новых очагов склероза наблюдалось только у детей с мочевого

инфекцией и не зависело от пола. Kenda RB. et al. (1997) установили, что у детей с низкоинтенсивным рефлюксом 1–2 степени в случае отсутствия ИМС не наблюдалось появления признаков формирования РН. В тоже время при наличии ИМС у детей с ПМР 1–2 степени и в случае неинфицированного ПМР высоких степеней наблюдается формирование РН.

Недавние исследования показали, что имеются два основных варианта поражения почек у детей с первичным ПМР: небольшой ПМР с вторичным поражением почечной ткани инфекцией и чаще развивается у лиц женского пола и пренатальный выраженный ПМР с врожденной нефропатией, характеризующийся генерализованными гиподиспластическими признаками и выявляется почти исключительно у мальчиков.

Механизмы развития “рефлюксогенной нефропатии” у больных врожденным и приобретенным ПМР существенно различаются друг от друга. У больных с врожденными аномалиями пузырно-мочеточникового соустья отмечается нарушение в строении межклеточных контактов в эпителии слизистой лоханки, сопровождающиеся функциональной недостаточностью лейомиоцитов мышечной оболочки стенки лоханки. Это способствует избыточному проникновению электролитов с рефлюксирующей мочой в интерстициальное пространство мозгового слоя паренхимы почки и развитию дисметаболических некрозов. Ответная реакция мезенхимальных элементов и активизация процессов коллагеногенеза приводит к образованию зон фиброза и к сморщиванию почек у больных с врожденным ПМР. В почках больных с врожденным ПМР были отмечены диспластические изменения в стенке лоханки, которые характеризовались нарушением строения, прежде всего мышечной оболочки. Ход мышечных волокон был хаотичен, отмечались выраженные нарушения строения эластического каркаса с образованием участков полного его исчезновения, в некоторых полях зрения эластические волокна имели булавочные утолщения. Субэпителиально отмечались небольшие скопления лимфогистиоцитарных элементов, представляющие собой очаги развития лимфоидной ткани с признаками хронического воспаления. Морфологическое исследование коркового слоя почек у больных врожденным ПМР выявило ряд изменений, которые могут быть отнесены к нарушениям формирования органа на тканевом уровне. Диспластические процессы характеризовались наличием некоторого количества “спаренных” клубочков и собирательных канальцев, построенных по ювенильному типу. Аналогичные морфологические изменения были так же обнаружены Сальманом М.Б. (1996): РН характеризовалась задержкой роста почки и дифференцировки нефрона с ультраструктурными признаками дисплазии, нефросклерозом. Автором отмечено, что наиболее тяжелое поражение почечной ткани наблюдалось у детей в возрасте до 5 лет на фоне незрелости почечной ткани при ПМР IV-V степени. По данным Matsuo Y. et al. (1994) почечная дисплазия и гипоплазия были найдены у 8,5% детей с

ПМР, диагностированным до 1 года. По мнению авторов, это указывает на нарушение нефрогенеза у детей с врожденным ПМР.

Морфологическая картина неонатальной РН в 34–40% случаев характеризуется различными вариантами дисплазии почечной ткани: простая гипоплазия, сегментарная гипоплазия, кистозная дисплазия. Сходные результаты были получены Stock J.A. et al. (1998), которые показали что у всех детей с выраженным (IV–V степени) врожденным ПМР расстройства функции почек связаны с врожденной дисплазией, которая морфологически проявляется персистенцией примитивных канальцев и метапластическим хрящем. Risdon R.A. et al. (1993) выявил почечную дисплазию у 63% больных с ПМР, которым была проведена односторонняя нефрэктомия. Это оказались мальчики. Авторы считают, что имеется взаимосвязь между формированием РН и наличием почечной дисплазии у детей. В тоже время для старших детей существенную роль в развитии сегментарного склероза играют ПМР, интратенальный рефлюкс и мочеваая инфекция. Risdon R.A. (1993) считает, что основными механизмами формирования РН являются два: сегментарный склероз, обусловленный интратенальным рефлюксом, и почечная дисплазия.

У больных с приобретенным ПМР, обусловленным воспалительными изменениями слизистой мочевого пузыря, развитие структурных поражений в почке происходит по типу восходящего пиелонефрита. Мышечная оболочка лоханки у этих больных была сформирована правильно, а лимфогистиоцитарная инфильтрация носила диффузный характер, часто к ней примешивались полиморфно-ядерные лейкоциты. В корковом слое почек, у детей с приобретенным ПМР, диспластические изменения не выявлялись.

Сходные результаты были получены Сальманом М.Б. (1996): гистологические, гистохимические и электронно-микроскопические исследования почечных биоптатов у 168 детей выявили наличие в 57,8% случаев признаки хронического пиелонефрита, в большинстве случаев с вовлечением в процесс всех элементов нефрона, вплоть до развития нефросклероза. У 14,9% детей был обнаружен нефросклероз без воспалительной реакции. У 10% детей наблюдалась задержка дифференцировки элементов нефрона в виде незрелых клубочков и малодифференцированных канальцев, у части детей с явлениями гидронефроза. В 13% случаев была выявлена дисплазия почечной ткани, в том числе с выраженной патологией сосудов.

Аналогичные результаты представлены Вербицким В.И. и соавт. (2000): у детей с ПМР и РН выявлялась задержка дифференцировки нефрона в виде незрелых клубочков и малодифференцированных канальцев, а так же явления дисплазии почечной ткани, в том числе и патология сосудов.

Более чем у трети детей ПМР (38,9%) сочетался с другими пороками развития уrogenитальной области: гипоплазией или дисплазией почек, нефроптозом,

удвоением почек, гидронефрозом контрлатеральной почки, ротацией почек, уретероцеле, гипоспадией, атрезией ануса и др.

Пугачев А.Г. и соавт. (1995) установили, что у детей с врожденным ПМР наблюдалась врожденная РН, тогда как при приобретенном ПМР морфологически выявлялись признаки восходящего пиелонефрита.

В настоящее время выделяют 4 возможных механизма развития фокального нефросклероза:

1. **Коллаптоидное поражение паренхимы (ишемия).** Вазоконстрикция, являющаяся в острую фазу воспаления, ограничивается, как правило, областью инфильтрации. Предполагают, что в основе поражения почечной паренхимы лежит воздействие медиаторов воспаления (тромбоксан  $A_2$  и лейкотриены), обладающие выраженным вазоконстрикторным действием. Возможно непосредственное воздействие ренина на афферентную артериолу.
2. **Аутоиммунное поражение почечной ткани.** Предполагается, что в основе аутоиммунного поражения лежит способность бактериальных эндотоксинов изменять антигенный состав почечной ткани.
3. **Гуморальная теория.** В норме в мозговом слое ребенка отсутствуют лейкоциты. При внутривисочечном рефлюксе происходит инфильтрация почечной ткани мононуклеарными клетками, которые (особенно Т-лимфоциты супрессоры) обладают выраженным цитотоксическим действием, способствуя развитию тубулоинтерстициальных изменений.
4. **Иммунное поражение почечной паренхимы.** При деструкции дистальных канальцев происходит высвобождение Тамм-Хорсфелл протеина, являющегося маркером внутривисочечного рефлюкса. Экспериментально было показано, что внутривенное введение этого гликопротеина сопровождается развитием интерстициального нефрита.

По данным Пауновой С.С. и соавт. (2000) у детей с ПМР, осложненным пиелонефритом в стадии ремиссии уровень в крови фактора некроза опухоли (ФНО-бета) и инсулиноподобного фактора роста был достоверно выше, чем у детей с острым или обострением хронического пиелонефрита. По мнению авторов, это отражает активацию аутоиммунных процессов в паренхиме почек у детей за счет нарушения уродинамики и может быть использовано в качестве раннего диагностического критерия развития РН. Rolle U. et al. (2002) при изучении биоптатов почек у детей с тяжелой РН было установлено повышение количества апоптотических клеток, уровня макрофагального колониестимулирующего фактора и NO-синтазы. Авторы предполагают, что локальное повышение уровня колониестимулирующего макрофагального фактора и NO является основным медиатором развития РН. Wang J. et al. (2001) было показано участие интерлейкина (ИЛ-6) в патогенезе тубулоинтерстициального повреждения при РН. При гистологическом исследовании удаленных почек в связи с их сморщивани-



ем, обусловленным развитием РН, был выявлен ИЛ-6 преимущественно в канальцах и фиброзных очагах, расположенных рядом. Параллельно отмечена взаимосвязь уровня ИЛ-6 в моче с выраженностью РН, уровнем креатинина, альфа1-микроглобулина, бета2-микроглобулина в сыворотке крови и уровнем альфа1-микроглобулина и альбумина в моче. Авторы предлагают использовать мочевого уровень ИЛ-6 для контроля за прогрессированием РН. Иные данные были получены Naraoka M. et al. (1996), которые не выявили взаимосвязи мочевого уровня ИЛ-6 с развитием рубцов в почечной ткани и наличием ПМР. В тоже время авторы отмечают наличие такой взаимосвязи между уровнем ИЛ-8 в моче и развитием рубцовых процессов в почечной ткани у детей с ПМР без ИМС. Goonasekera CD. et al. (1998) так же не выявили взаимосвязи между степенью склерозирования почечной ткани, с одной стороны, и уровнем АД, гломерулярной фильтрации и экскреции альбумина с мочой. С другой стороны, Corro R. et al. (1993) выявили взаимосвязь между выраженностью РН и уровнем альбуминурии и бета2-микроглобулинурии. Особенно ярко эта взаимосвязь выявляется после провокационного теста с использованием введения аминокислот.

Hanbury DC. et al. (1992) установили высокое диагностическое значение протеинурии и энзимурии (гамма-глутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы) у детей с ПМР, осложнившимся развитием РН.

У детей с РН наблюдается снижение почечного функционального резерва и микроальбуминурия сохраняется даже после хирургического устранения ПМР высокой степени, что является неблагоприятным симптомом, указывающим на возможность дальнейшего снижения функции почек в этой группе детей.

Склероз паренхимы почек, связанный с ПМР наиболее часто наблюдается в дошкольном возрасте и ассоциируется с большим риском развития артериальной гипертонии (АГ) в более позднем возрасте. Распространена концепция, что ренин-ангиотензиновая система (РАС) участвует в патогенезе АГ у детей со склерозированием в почечной паренхиме. Однако плазменный уровень активности ренина плохо согласуется с этой концепцией. С другой стороны высокая эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и тесты с использованием каптоприла (клинические и реносцинтиграфические) указывают на значение РАС в патогенезе АГ. У детей с АГ, связанной со склеротическими процессами в почечной ткани наблюдается более значительное снижение диастолического АД, чем в группе детей с эссенциальной гипертонией после однократной дачи каптоприла в дозе 0,64 мг/кг. Goonasekera CD. et al. (1996) так же не выявили взаимосвязи уровня активности ренина плазмы с прогрессированием РН. По их данным частота формирования АГ на протяжении 15-летнего наблюдения составила 12,7%. Исследования, проведенные Chertin B. et al. (2002) установили причины несоответствия уровня активности плазменного ренина и формированием АГ. У больных с ПМР и поражением почек установлен высокий уровень экспрессии ангиотензиновых рецепторов 1-го типа

в гломерулах, проксимальных и дистальных канальцах, а 2-го типа – в дистальных канальцах, в отличие от нормы (экспрессия ангиотензиновых рецепторов 1-го типа на проксимальных, а 2-го типа – на дистальных канальцах). Эти данные, по мнению авторов, предполагают, что фармакологическая блокада ангиотензин II рецепторов может предотвратить развитие почечного фиброза, связанного с РН.

У детей с врожденным ПМР частота встречаемости и степень выраженности функциональных изменений в почках более высокие, чем у больных с приобретенным ПМР. Так, у всех детей с врожденным ПМР наблюдались нарушения функции почек по данным радиоизотопного исследования, причем в 85,7% случаев более чем на 10%. В отличие от этого, у детей с приобретенным ПМР нарушение функции почек было выявлено менее чем в половине случаев (43,7%), причем только у 20,3% детей наблюдалось снижение функции почек более чем на 10%.

У больных с врожденным ПМР отмечалось соответствие между степенью рефлюкса и выраженностью нарушения функции почек (почки). У большинства детей с врожденной аномалией развития пузырно-мочеточникового соустья наблюдался ПМР III и выше степени выраженности и снижение канальцевой секреции на 30% и более. У больных с приобретенным ПМР соответствия между степенью рефлюкса и выраженностью нарушений функции почек (почки) не наблюдалось. Среди детей с врожденным ПМР преобладают мальчики (2,3:1), особенно в группе детей с двухсторонним ПМР IV степени и выше (5,2:1).

В детском возрасте развитие тяжелых осложнений РН наблюдается редко. Так, по данным Аничковой И.В. (1997) частота АГ у детей с РН составляет 4,1%, частота формирования ХПН – 2%, персистирующая протеинурия – в 16%. По данным других авторов частота развития АГ у детей с РН выше и достигает 20,5–29%. У 12,2–19,7% детей с АГ ее причиной является РН. При ренальной артериальной гипертензии РН диагностируется в 46%–67%. В большинстве случаев ее частота коррелирует с тяжестью поражения почечной паренхимы. По данным Bailey R.R. (1997) у пациентов с РН высокий уровень АД наблюдается в 5%, из них в 28% при двухсторонней и в 12% при односторонней РН.

Развитие АГ и появление персистирующей протеинурии значительно ухудшают прогноз заболевания. Предполагается, что АГ возникает за счет активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и характеризуется высоким уровнем ренина в крови. Принято считать, что через 4 года от начала развития вазоренальной гипертензии появляются первые признаки ХПН. Прогрессирующая протеинурия обусловлена развитием фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС). Предполагают, что в основе развития ФСГС лежит длительно сохраняющаяся гиперфльтрация. Как правило, клиническая картина ФСГС совпадает с начальными проявлениями ХПН. Акаока К. et al. (1995) показали, что у детей с РН наблюдается гипертрофия гломерул, которая обусловлена увеличением гломерулярных капилляров и числа мезангиальных кле-

ток. Yoshiara S. et al. (1993) так же установил прямую корреляционную связь размеров гломерул со степенью протеинурии и обратную с клубочковой фильтрацией и размерами почек. Сегментарный склероз сильно коррелировал с размерами гломерул и степенью протеинурии. С другой стороны Hinchliffe S.A. et al. (1994) указывал на отсутствие взаимосвязи между развитием ФСГ и гиперфильтрацией, протеинурией, патологией контрлатеральной почки. По данным Bailey R.R. et al. (1992) у большинства детей (87,1%) с ПМР до 1 года развивается поражение почек. Длительное наблюдение за такими пациентами на протяжении 20–40 лет показало, что 16,1% детей с двухсторонним рефлюксом погибли на первом году жизни от ХПН, 12,9% – до 11 лет развили ХПН. Из оставшихся больных только у 4-х (18,2%) не было выявлено развитие РН, а остальные имели либо одностороннюю (63,6%), либо двухстороннюю (18,2%) РН. Из этих больных с односторонней РН только у одного пациента (7,1%) развилась ХПН, наблюдалось повышение АД и протеинурия. Еще у двоих (14,2%) имела место АГ. В отличие от этого у половины больных с билатеральной РН развилась ХПН. Следовательно, группой риска по развитию ХПН и АГ являются, прежде всего, дети с билатеральной РН. Из 13 детей с билатеральной РН у 11 развилась ХПН (84,6%), тогда как из 18 больных с односторонним ПМР признаки ХПН наблюдались только у 1 (5,6%), а у двоих развилась симптоматическая АГ (11,2%).

ИМС играет существенную роль в возникновении новых очагов нефросклероза только в сочетании с внутривисочечным рефлюксом. Однако большинством работ было подтверждено, что частота ИМС не играет существенной роли в возникновении и прогрессировании РН. С возрастом по мере развития происходит уменьшение просвета протоков Bellini, препятствуя возникновению интрависочечного рефлюкса. Регистрация внутривисочечного рефлюкса после 5–12 лет – чрезвычайная редкость, что ставит под сомнение значение ИМС в прогрессировании фокального нефросклероза после 12 лет. В отличие от этого, по мнению Smellie J.M. et al. (1994) поздняя диагностика ИМС у детей с ПМР определяют тяжесть поражения почек. Авторами была установлена взаимосвязь между поздней диагностикой ИМС у детей с ПМР и тяжестью поражения почек.

По мнению Sabra R. (1990) основные три фактора имеют значение при формировании РН у детей с ПМР в дошкольном возрасте, а именно наличие ПМР, интрависочечного рефлюкса ассоциированного с так называемыми рефлюксирующими сосочками и мочевиная инфекция. У детей старшего возраста (8–12 лет) формированию РН может способствовать развитие повреждения нормальных сосочков. Важным является неадекватное лечение острой ИМС. Нарушения роста почек зависит не только от мочевиной инфекции и формирования рубцовой ткани, но и от гидродинамических нарушений, зависящих от выраженности ПМР. Поэтому важна, по мнению автора, ранняя диагностика и лечение ПМР. У детей с асимптоматической бактериурией и любой мочевиной инфекцией необходимо в первую очередь исключать ПМР. Не менее важным в развитии ПМР и РН является

ся наличие дисфункции мочевого пузыря. У детей с дисфункцией мочевого пузыря высок риск развития ИМС (бактериальной колонизации стенок мочевого пузыря) и ПМР.

Значение дисплазии в прогрессировании РН неясно. В настоящее время существует 2 наиболее распространенные теории:

1. Развитие дизэмбриогенеза почечной ткани происходит в результате воздействия высокого внутрилоханочного давления на паренхиму почек.
2. Развитие фокального нефросклероза обусловлено дисплазией почечной ткани.

Как правило, при ПМР наиболее часто выявляется олигомеганефрония, примитивные канальцы и хрящевая метаплазия. Выявлена прямая корреляция между степенью эктопии устьев мочеточника и наличием дисплазии.

Установлено значение полиморфизма генов АПФ: у детей с выраженными признаками РН выявляется DD генотип АПФ, а риск развития у них РН составляет 4,9 [35, 62]. В тоже время Park H.W. et al. (2000) не было установлено взаимосвязи между формированием РН и полиморфизмом генов ангиотензин I конвертирующего фермента.

Хотя РН является одним из наиболее важных причин развития ХПН у подростков и людей молодого возраста, до настоящего времени нет достоверных маркеров, прогнозирующих ее течение.

Таким образом, факторами, способствующими прогрессированию РН, являются ПМР высокой степени, инфекция ОМС, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, дисплазия почек. Важным является наиболее ранняя диагностика ПМР. Для этого необходимо проводить антенатальную диагностику с последующим наиболее ранним обследованием детей с гидронефрозом и раннее обследование sibсов детей с ПМР.

**Лечение.** Одной из важнейших задач лечения различных нефропатий является воздействие на этиологический фактор, что, несомненно, сказывается на состоянии почечной паренхимы и функции почек. Современное представление о прогрессирующем течении многих заболеваний почек связано с нарушениями гемодинамики в почечных клубочках в связи с развитием гиперфльтрации в неповрежденных нефронах, токсическом действии на канальцевый эпителий и подоциты нарастающей протеинурии. Сложные взаимодействия интерлейкинов, хемокинов сказываются на состоянии различных клеток крови и почечных гломерул. В процесс вовлекается ангиотензин II, который является не только вазоконстриктором, но обладает мощным просклеротическим потенциалом.

Поэтому основой терапии РН в настоящее время являются препараты воздействующие на внутриклубочковую гемодинамику, а следовательно на протеинурию и те механизмы, которые включаются по мере токсического влияния повышенной экскреции белка с мочой [20]. В 1994 г. Schmieder R.E. показал, что наибольшим нефропротективным эффектом обладают иАПФ, при использо-

вании которых наблюдалось снижение повышенного внутригломерулярного давления, уменьшение развития гломерулосклероза, а также выявлялся антипролиферативный эффект за счет их опосредованного (через ангиотензин II) блокирующего влияние на росто-стимулирующий фактор. Ингибиторы АПФ инактивируя АПФ, подавляли образование ангиотензина II и соответственно устраняли его вазоконстрикторное действие на артериальные и венозные сосуды, снижали общее периферическое сосудистое сопротивление, уменьшали постнагрузку, снижали АД и образование альдостерона в надпочечниках, уменьшали разрушение брадикинина и вазодилататорных простагландинов, что способствовало вазорелаксации, уменьшению протеинурии и, в конечном итоге, препятствовало формированию гломерулосклероза. В процессе клинических исследований действенности различных гипотензивных средств при нефропатиях у взрослых и детей оказалось, что ренопротективным действием обладают только иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА). По данным Zoja C. et al. (2002) оптимальный ренопротективный эффект достигается при сочетании использования иАПФ и БРА. В настоящее время существует целый ряд работ, в том числе многоцентровых, показывающих ренопротективное действие иАПФ и БРА при прогрессирующих недиабетических нефропатиях. Обычно эффект ренопротекции фиксируется через несколько месяцев – 2–3 года от начала использования препаратов.

Лепашева Т.В. и соавт. (2005) показали, что при использовании иАПФ в течение 1,5–2 лет у детей с РН отмечается улучшение функционального состояния почек, снижение степени протеинурии и выраженности АГ.

## Глава 9.

### Нейрогенный мочевой пузырь.

#### Клинические особенности, критерии диагностики и современное лечение моносимптомного и немоносимптомного энуреза у детей

#### **Нейрогенный мочевой пузырь**

“Нейрогенный мочевой пузырь” – собирательное понятие, объединяющее большую группу нарушений его резервуарной и эвакуаторной функций, которые развиваются вследствие поражений нервной системы на различных уровнях – от коры головного мозга до интрамурального аппарата. Наиболее тяжелые расстройства функции мочевого пузыря наблюдаются при врожденных пороках развития (миелодисплазия), травмах, опухолях и воспалительно-дегенеративных заболеваниях спинного мозга, т. е. при частичном или полном разобщении спинальных, супраспинальных центров и мочевого пузыря. Однако в практической работе уролог и нефролог гораздо чаще сталкивается с ситуацией, когда анатомического дефекта в нервной системе нет, а расстройства акта мочеиспускания и уродинамики обусловлены задержкой созревания высших центров вегетативной регуляции нижнего отдела мочевого тракта. В этих случаях речь идет о разновидности нейрогенного мочевого пузыря, его дисфункциональных “заболеваниях”. Этиология дисфункций мочевого пузыря до конца не ясна. В патогенезе ведущая роль принадлежит гипоталамо-гипофизарной недостаточности, задержке созревания центров системы регуляции акта мочеиспускания.

Поэтому всем детям с подозрением на нейрогенную дисфункцию мочевого пузыря проводят дообследование. Обращают внимание на наличие дизурических явлений, дневное и ночное недержание мочи, подпускание мочи в спокойном состоянии и при смехе или кашле. Важным является определение 3-х дневного ритма мочеиспускания при обычном для ребенка питьевом режиме и свободном мочеиспускании. Фиксируется частота мочеиспусканий и их количество. Нормальные показатели свободного мочеиспускания отражены в таблице 9.1.

*Таблица 9.1*

**Показатели объема и частоты свободных мочеиспусканий у детей  
разного возраста в норме**

<b>Возраст</b>	<b>Количество мочеиспусканий за 24 часа</b>	<b>Объем одного мочеиспускания (минимальный/максимальный) в мл</b>
5–10 лет	7–9	70–80/170–180
10–15 лет	5–6	100–120/220–250
Старше 15 лет	3–5	150/300–350

Функциональное исследование мочевого пузыря (урофлоуметрия, прямая цистометрия, ректоманометрия) проводится в период ремиссии цистита. Оцениваются гидродинамические параметры: внутрипузырное давление, объемная скорость потока, давление и сила струи.

Для оценки **фазы накопления** проводятся ретроградная цистометрия, профилометрия уретры и уретеро-везикального соустья, электромиография наружного уретрального, анального сфинктеров и мышц тазового дна. Для оценки **фазы опорожнения** проводятся прямая цистометрия, урофлоуметрия, ректоманометрия, электромиография указанных выше мышечных структур.

При обследовании детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря необходимо провести неврологическое: электроэнцефалографию (ЭЭГ), эхоэнцефалоскопию, оценить состояние вегетативной нервной системы) и эндокринологическое обследование. При нейрогенной дисфункции мочевого пузыря нередко определяются следующие нарушения:

- негрубые, общемозговые нарушения биоэлектрической активности головного мозга (дезорганизация альфа-ритма, дизритмия среднего и низкого вольтажа, смена видов фоновой активности, увеличение периодов медленных колебаний тета-дельта диапазонов в переднее-центральных отделах мозга, без признаков латерализованной параксизмальной активности или других очаговых изменений на ЭЭГ);
- отклонения в биоритме "сон-бодрствование" (достоверное увеличение продолжительности засыпания, латентных периодов всей стадий, поверхностных стадий сна, значительной редукции 4 стадии и фазы быстрого сна; указанные нарушения структуры ночного сна обусловлены изменениями взаимоотношений между синхронизирующими и десинхронизирующими системами лимбико-ретикулярного комплекса);
- нарушения деятельности вегетативной нервной системы в состоянии бодрствования в виде гипертонуса и гиперактивности симпатического и, особенно, парасимпатического ее звеньев;
- выраженные сдвиги в большинстве звеньев эндокринной системы (гипофизарно-надпочечниковой, гипофизарно-половой, соматотропинообразующей, регулирующей водно-солевой баланс и др.).

К ведущим симптомам нарушения акта мочеиспускания относятся поллакиурия, императивные позывы, императивное недержание мочи, (составляющие в совокупности синдром императивного мочеиспускания) и энурез.

По результатам анализа клинической картины, дополненным результатами регистрации ритма спонтанных мочеиспусканий, можно выделить следующие варианты нарушений мочеиспускания у детей с дисфункциями мочевого пузыря:

### **1 вариант**

**Расстройства акта мочеиспускания днем (синдром императивного мочеиспускания):**

- А. Поллакиурия.
- Б. Поллакиурия и императивные позывы (последние не каждый день).
- В. Поллакиурия и императивные позывы (несколько раз в день).
- Г. Поллакиурия, императивные позывы и императивное недержание мочи (последнее не каждый день).
- Д. Поллакиурия, императивные позывы, императивное недержание мочи (последнее несколько раз в день).

## 2 вариант

### ***Расстройства акта мочеиспускания ночью:***

- А. Непроизвольное мочеиспускание во время сна только после приема большого количества жидкости.
- Б. Непроизвольное мочеиспускание во время сна не каждый месяц.
- В. Непроизвольное мочеиспускание во время сна несколько раз в месяц.
- Г. Непроизвольное мочеиспускание во время сна несколько раз в неделю.
- Д. Непроизвольное мочеиспускание во время сна нерегулярное (со светлыми промежутками).
- Е. Непроизвольное мочеиспускание во время сна каждую ночь.
- Ж. Непроизвольное мочеиспускание во время сна более 1 раза каждую ночь.
- З. Непроизвольное мочеиспускание во время ночного и дневного сна.

## 3 вариант

### ***Комбинированные расстройства акта мочеиспускания:***

Любая комбинация признаков расстройств акта мочеиспускания 1 и 2 типов.

Указанные варианты расстройств акта мочеиспускания обусловлены (преимущественно) гиперрефлекторными дисфункциями мочевого пузыря, симптоматика которых отражает степень их выраженности.

## **Рабочая классификация дисфункций мочевого пузыря**

- 1. *Гиперрефлекторный мочевой пузырь:*
  - а) адаптированный,
  - б) неадаптированный (незаторможенный).
- 2. *Норморефлекторный мочевой пузырь:*
  - а) неадаптированный (незаторможенный).
- 3. *Гиперрефлекторный мочевой пузырь постуральный:*
  - а) адаптированный,
  - б) неадаптированный (незаторможенный).
- 4. *Норморефлекторный мочевой пузырь постуральный:*
  - а) неадаптированный (незаторможенный).
- 5. *Гипорефлекторный мочевой пузырь:*
  - а) адаптированный,
  - б) неадаптированный (незаторможенный).



#### 6. Гипорефлекторный мочевой пузырь постуральный:

##### а) неадаптированный (незаторможенный).

Эта рабочая классификация была внесена в качестве добавления (фрагмента) в общую классификацию нейрогенного мочевого пузыря на 3-м Всесоюзном съезде урологов (Минск, 1984).

**Принципы терапии.** При **гиперрефлекторном мочевом пузыре** назначаются, чаще последовательно, ноотропные препараты. В последние годы, чаще всего, применяется пикамилон (детям от 3 до 10 лет по 0,02 2 раза в сутки; старше 10 лет – по 0,02 3 в сутки или 0,05 2 в сутки). Можно так же применять ноотропил, пиридитол, энцефабол и др. Длительность курса лечения 2–4 месяца. При необходимости проводят повторные курсы лечения, а так же их сочетание с приемом карнитина.

Для уменьшения спазма детрузора используют следующие препараты: антихолинэргические и холинолитические препараты (атропин, беллатаминал, беллоид и др.), оксibuтинин (дриптан), который назначается детям старше 5 лет с 2,5 мг и до 5 мг 2–3 раза в день, троспиум хлорид (спазмекс) который назначается детям старше 5 лет с 2,5 мг и до 5 мг 2–3 раза в день. У подростков может использоваться толдеродин (детрузитол) по 1–2 мг 2 раза в день. Длительность применения до 6 месяцев.

Обычно эти препараты используют последовательно с ноотропными, но возможно и одновременное применение.

При **гипорефлекторном мочевом пузыре** так же назначают ноотропные препараты, адаптогены (жень-шень, элеутерококк, лимонник и др.), карнитин. Важным является использование ритма принудительных мочеиспусканий (каждые 2–3 часа), а при необходимости – катетеризация мочевого пузыря для выведения остаточной мочи после каждой микции.

Важное место в лечении нейрогенной дисфункции мочевого пузыря занимают физиотерапевтические процедуры. Из **физиотерапевтических процедур** в терапии нейрогенной дисфункции мочевого пузыря заслуживают внимания:

1. Электростимуляция.
2. Ультразвуковое воздействие.
3. Регионарная гипертермия мочевого пузыря.

При **гиперрефлекторной нейрогенной дисфункции** мочевого пузыря используют следующие методы физиотерапевтического воздействия:

- Внутрипузырное применение ультразвука.
- Накожное применение ультразвука (надлобковая область).
- Электростимуляция анального сфинктера и перианальной области.
- Электростимуляция головки полового члена или клитора.
- Электрофорез с атропином на область мочевого пузыря.
- Воздействие диадинамическими токами на низ живота.
- Электростимуляция уретеро-везикального соустья.

При *гиперрефлекторной дисфункции* мочевого пузыря назначаются так же тепловые процедуры (до 20–30 сеансов на курс лечения) – регионарная гипертермия мочевого пузыря (аппликации с парафином, озокеритом, нафталановой мастикой).

При *гипорефлекторной нейрогенной дисфункции* мочевого пузыря применяются:

- Трансректальная электростимуляция мочевого пузыря.
- Лазеротерапия.
- Воздействие диадинамическими токами в ритме синкопа (на низ живота).
- Курс электрофореза с прозеринном, галантамином или хлористым кальцием на низ живота.
- Синусоидально-модулированные токи в стимулирующем режиме.

Электропроцедуры при гипер- и гипорефлекторной нейрогенной дисфункции мочевого пузыря назначается по 10–12 сеансов на курс лечения, повторяя курсы через 2–4 месяца.

Наряду с лечением, непосредственно направленным на улучшение функционального состояния мочевого пузыря осуществляются так же мероприятия, нормализующие состояние ЦНС. При наличии внутричерепной гипертензии – дегидратационная терапия. При явлениях вегетососудистой дистонии (ВСД) – лекарственные средства симпатотропного или парасимпатотропного действия в зависимости от характера дисфункции.

## **Энурез у детей**

Проблема недержания или неудержания мочи имеет не только медицинские, но и социальные аспекты. Это расстройство тревожит умы человечества очень давно. Еще в XI веке Авиценна в своей книге “Канон врачебной науки” выделил главу “Мочеиспускание в постель”. Но, несмотря на длинную историю изучения данного заболевания, оно продолжает волновать представителей различных областей медицины, в том числе нефрологов.

**Терминология.** Международное общество по удержанию мочи у детей (International Children’s Continence Society – ICCS) определяет недержание мочи как мочеиспускание в несоответствующее время и место у ребенка в возрасте 5 лет и старше. Подразделяют непрерывное недержание мочи (связанное с врожденными пороками мочевых путей или повреждением сфинктера) и непостоянное (интермитирующее) недержание мочи, которое подразделяется на дневное недержание и ночное недержание мочи, последнее называют энурезом. Термин дневной энурез в настоящее время не употребляется.

Если ребёнок 5-ти и старше лет мочится 8 и более раз в день, говорят об увеличенной дневной частоте мочеиспусканий (поллакиурия). Если ребенок мочится 3 и менее раз ежедневно, то говорят о сниженной дневной частоте мочеиспусканий. О полиурии говорят, когда суточный диурез состав-

ляет более чем 2 л/м<sup>2</sup> поверхности тела ребенка. Это применимо у детей всех возрастов.

Важно понятие остаточной мочи – количество мочи, которое остается в мочевом пузыре сразу после мочеиспускания. У взрослых в норме этот объем должен быть менее 10% (ICCS, 2008). У детей любого возраста нормальный объем остаточной мочи равен 0–5 мл; объем 20 мл и более при повторных измерениях считается патологией; значения от 5 до 20 мл являются пограничными. Следует отметить, что измерение остаточной мочи должно проводиться не менее 3-х раз и не позднее 5 мин после мочеиспускания. Если измерение поведено позже, то на каждые 5 мин после микции от измеренного объема остаточной мочи отнимают 1–2 мл (ICCS, 2008).

По существующей статистике частота энуреза уменьшается с возрастом:

- в 5 лет он определяется у 15–20% детей;
- в 10 лет – у 7–12% детей;
- в 14 лет – у 2–5% детей;
- в 18 лет и у взрослых – у 1–1,5%.

Мальчики страдают энурезом в 2–3 раза чаще, чем девочки.

При классифицировании энуреза необходимо дифференцировать **первичный** энурез, который появляется с раннего возраста ребенка. При этом не наблюдается длительных (3–6 мес.) периодов “сухих ночей”, отсутствуют симптомы органического или психоэмоционального характера.

**Вторичным** называют энурез, который возникает после периода “сухих ночей”, продолжающегося не менее 6 мес. При вторичном энурезе прослеживается связь с психическими, неврологическими, эндокринными, урологическими и другими заболеваниями и патологическими состояниями. Эпизоды недержания мочи могут наблюдаться независимо от сна.

При ночном энурезе непроизвольное мочеиспускание наблюдается только ночью (85% случаев), дневное недержание мочи встречается значительно реже (5% случаев). Примерно у 10% детей встречается сочетание энуреза и дневного недержания мочи. Такое деление мало значимо для дальнейшей тактики диагностики и лечения, однако названные критерии необходимо учитывать при установлении диагноза энуреза.

В качестве возрастного критерия установления диагноза предложен 5-летний возраст ребенка, в котором все дети в норме должны контролировать мочеиспускания во время сна. Однако нервно-психическое созревание у каждого человека происходит в индивидуальные сроки, зависящие от множества факторов (наследственность, течение беременности, родов и послеродового периода, перенесенные заболевания и т.п.), вследствие чего, время становления контроля над диурезом в период сна может варьировать в широких пределах (несколько лет). Более подходящим критерием диагностики энуреза нам видится сохранение эпизодов недержания мочи в период сна в сознательном возрасте,

т.е. когда ребенок становится обеспокоенным своим состоянием и проявляет заинтересованность в его ликвидации.

Классифицирование энуреза предусматривает выделение **моносимптомного**, когда, кроме энуреза, нет других расстройств, а именно:

- урологических нарушений, чаще в виде нейрогенной дисфункции мочевого пузыря;
- неврологических или психологических нарушений;
- эндокринных заболеваний.

В тех случаях, когда наблюдается сочетание энуреза с неврологическими, психическими, эндокринологическими или урологическими заболеваниями, энурез носит название **немоносимптомного (полисимптомного)**. При сочетании энуреза с патологией спинного мозга его нередко называют “спинальным”. Частой причиной энуреза в этих случаях оказывается патология нервной системы, особенно спинного мозга от  $C_1$  до  $S_1$ , что сопровождается гиперрефлексией детрузора.

Термин “**гиперактивный мочевой пузырь**” был рекомендован Международным обществом по проблемам удержания мочи (ICCS) для широкого применения в клинической практике в 2004 г. С одной стороны, это чрезвычайно распространенное состояние у детей (в возрастной группе от 4 до 7 лет у каждого пятого ребенка наблюдается характерная дисфункция мочевого пузыря), а с другой – недостаточно изученное и малоизвестное широкому кругу врачей понятие. Ключевым симптомом гиперактивного мочевого пузыря является ургентность, определяемая как внезапное императивное желание опорожнить мочевой пузырь, которое трудно или невозможно отложить. В то время как недержание мочи является возможным, но не обязательным симптомом. Диагноз синдрома гиперактивного мочевого пузыря, согласно рекомендациям ICCS, применим при отсутствии подтвержденной инфекции мочевых путей или какой-либо другой органической патологии.

**Этиология.** Энурез может быть генетически обусловлен. Приблизительно 50–75% детей с энурезом имеет близкого родственника с той же проблемой (у 56% – это отец, у 36% – мать, у 40% – брат или сестра). Если один из родителей страдал энурезом, то вероятность возникновения этой проблемы у ребенка – 40–50%, если оба родителя – 70–80%. Если один из однояйцевых близнецов имеет энурез, то вероятность его у второго близнеца – 68% (у разнояйцевых близнецов вероятность несколько ниже). Считается, что наследование происходит по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью гена.

В настоящее время известны 2 гена, мутация которых ответственна за развитие этой патологии: *Enur1* расположен в регионе 13q13-q14.31, *Enur2* картирован на хромосоме 12 в регионе 12q13-q21. Кроме того, по-видимому, ответственные за энурез гены локализуются на хромосомах 8, 15, 16, 22.

Ю.В. Наточин и А.А. Кузнецова в 1997 г. показали, что при наследственной форме энуреза нарушена физиологическая роль аутокоидов – биологически

активных веществ, которые образуются в клетках различного функционального назначения и могут воздействовать на соседние клетки. При энурезе отмечено повышение продукции простагландина Е и других аутокоидов, которые снижают ответ эпителиальных клеток на вазопрессин. Кроме того, было доказано, что при данной форме энуреза снижается реакция клеток-мишеней на воздействие антидиуретического гормона. Дети, страдающие генетически обусловленным энурезом, по сравнению со здоровыми детьми, выделяют ночью большее количество мало концентрированной мочи. Относительная никтурия у таких детей обусловлена селективным нарушением ночной секреции антидиуретического гормона (или вазопрессина) или повышенной ночной резистентностью почек к эндогенному антидиуретическому гормону, что характерно в основном для подростков и молодых людей, страдающих ночным недержанием мочи.

Еще одной причиной энуреза может быть низкая ночная функциональная емкость мочевого пузыря. Функциональная емкость мочевого пузыря - это количество мочи, которое человек может удержать в мочевом пузыре до появления нестерпимого желания помочиться. У детей до 12 лет функциональная емкость мочевого пузыря рассчитывается по формуле:  $[30 + (\text{возраст в годах} \times 30)]$  мл.

Максимальный объем мочеиспускания считается маленьким, если он составляет менее 65% от функциональной емкости мочевого пузыря, объем мочеиспускания считается большим, если он составляет более 150% от указанной емкости. В России используются нормативы спонтанных мочеиспусканий у детей (по Е.Л.Вишневскому, 1982 г.) (табл. 9.2).

Таблица 9.2

**Нормативы спонтанных мочеиспусканий у детей  
(по Е.Л. Вишневскому, 1982)**

Пол	Возраст	Частота мочеис-	Эффективный объем мочевого пузыря в мл		
		пусканий в сутки	мин.	макс.	сред.
Девочки	4-7	5,9	68,1	191,3	130,0
		5,6-6,2	59,2-77,0	116,0-266,0	113,3-146,7
	8-11	5,0	50,0	234,7	155,7
		4,7-5,3	35,0-65,0	223,3-246,1	133,3-177,9
	12-14	4,1	115,0	271,4	196,9
		3,9-4,4	103,0-127,0	235,0-307,0	181,3-212,5
Мальчики	4-7	5,3	63,0	135,0	107,7
		4,2-6,4	41,0-85,0	113,0-157,0	67,3-148,0
	8-11	4,8	46,0	271,5	139,0
		4,5-5,1	27,0-65,0	253,2-289,7	122,6-155,4
	12-14	4,1	39,00	325,0	192,5
		3,5-4,8	13,0-65,	307,0-343,0	168,1-216,9

У взрослых функциональная емкость мочевого пузыря составляет 350–500 мл. Когда функциональная емкость маленькая, мочевой пузырь не удерживает всю мочу, произведенную за ночь.

До недавнего времени эту теорию считали маловероятным объяснением энуреза, т.к. низкая функциональная емкость мочевого пузыря должна привести к изменению диуреза (учащение, недержание) в период бодрствования. Но в литературе появились сообщения об изучении групп тщательно отобранных пациентов с энурезом, у которых показатели уродинамики в период бодрствования находятся в пределах нормы, однако во время сна некоторые из этих детей имеют низкую функциональную емкость мочевого пузыря. Причины такого различия уродинамики днем и ночью пока не ясны.

В исследовании, проведенном G. Gladh и соавт., функциональная емкость мочевого пузыря положительно коррелировала с ночным диурезом. У детей с энурезом сокращение детрузора ночью происходит при меньшем объеме наполнения мочевого пузыря, что обуславливает его низкую ночную функциональную емкость. Согласно этой теории, низкая ночная функциональная емкость мочевого пузыря – следствие, а не причина энуреза.

Помимо генетически детерминированных вариантов, энурез также выявляется при следующих видах патологии:

- патологии нервной системы в виде остаточных явлений перинатальной энцефалопатии, травм, нейроинфекции;
- органической патологии головного или спинного мозга;
- неврозе, часто – при неврозе навязчивых состояний;
- урологических заболеваниях, чаще всего при гиперактивном мочевом пузыре;
- аллергических заболеваниях (тяжелом атопическом дерматите, нейродермите);
- эндокринных заболеваниях (сахарном, несахарном диабете);
- при сочетании нескольких неблагоприятных факторов.

**Патогенез.** В практике детского нефролога чаще всего встречаются 2 варианта энуреза:

I – **моносимптомный**, обычно связанный с латентным дефицитом антидиуретического гормона. При этом при проведении цистотометрии изменений не обнаруживается.

II – **немоносимптомный**, связанный с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, которая чаще всего обусловлена спинальными нарушениями. Вариант нейрогенной дисфункции мочевого пузыря зависит от уровня поражения спинного мозга:

- при повреждении на уровне  $S_1 - S_2$  (вследствие травмы, рассеянного склероза, синдрома Гийена-Барре, грыжи дисков, Spina bifida) развивается *гиперактивный мочевой пузырь*;
- при повреждении на уровне ниже  $S_2$  (вследствие травмы, миелодисплазии, периферической полинейропатии, рассеянного склероза, синд-

рома *Cauda equina*, герпес зостер) развивается *гипотоничный моче-вой пузырь*.

**Критерии диагностики основных форм энуреза.** Диагностировать *генетически детерминированный моносимптомный энурез* можно на основании следующих признаков:

- наличие энуреза у родственников;
- развитие энуреза с первых лет жизни без периода “сухих ночей”;
- наличие у ребенка вечерней полидипсии, никтурии и сниженной осмолярности мочи в ночное время;
- снижение активности вазопрессина (антидиуретического гормона) ночью;
- отсутствие изменений при проведении цистотометрии;
- выявление мутаций соответствующих генов молекулярно-генетическими методами.

**Немоносимптомный энурез** в клинической практике чаще связан с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря – гиперактивным или гипорефлекторным мочевым пузырем (реже).

**Для гиперактивного мочевого пузыря характерно наличие** ургентного синдрома, ноктурии (учащение мочеиспусканий в ночные часы, термин применяется у детей старше 6-ти лет), нередко выявляются спинальные нарушения (выше S1), при цистотометрии отмечается значительное (более 40 см H<sub>2</sub>O) превышение детрузорного порогового давления потери мочи (ПДПМ) при низкой функциональной емкости мочевого пузыря.

**Для гипорефлекторного мочевого пузыря характерно** редкое мочеиспускание (менее 3-х раз в день), наличие большого количества остаточной мочи (в норме – 5–20 мл), моча может отходить каплями (парадоксальная ишурия), при мочеиспускании ребёнок напрягает брюшной пресс для опорожнения мочевого пузыря, на цистограмме определяется большой мочевой пузырь, при цистотометрии отмечается низкое (менее 8 см H<sub>2</sub>O) детрузорное пороговое давление в точке потери мочи при высокой функциональной емкости мочевого пузыря, часто выявляются спинальные нарушения (ниже S1).

Таким образом, в основе немонасимптомного энуреза лежат различные патогенетические механизмы, которые требуют расшифровки и проведения дифференцированной терапии с максимальной ее индивидуализацией.

**Лечение энуреза. Режим.** Очень важно создать для ребенка максимально спокойную обстановку, что включает в себя: отсутствие ссор, наказаний за “мокрую постель”, исключение активных игр, (включая компьютерные), отмена просмотра телевизионных передач перед сном и т.д. Перед сном рекомендуется, чтобы ребенок 3 раза помочился. Спать ребенок должен на жесткой постели, а засыпать желательно с валиком под коленями.

При неврозоподобном синдроме необходимо будить ребенка, заставляя его проснуться и помочиться в туалете, что способствует укреплению условного рефлекса.

**Диета.** Ужин должен быть за 3 часа до сна без продуктов, обладающих мочегонным действием. К ним относятся практически все молочные продукты, а также яблоки, огурцы, клубника, арбуз, дыня, крепкий чай, кофе, кока-кола и т.п. На ужин рекомендуется яйцо, рассыпчатые каши, стакан слабо заваренного чая. Непосредственно перед сном ребенку дается кусочек хлеба с селедкой или просто подсоленный хлеб.

**Тренировка мочевого пузыря.** Ребенка просят выпить большое количество воды и попытаться максимально долго удерживать мочу. Этот метод подходит для детей с маленькой ночной функциональной емкостью мочевого пузыря и эффективен лишь у немногих пациентов.

**Мотивационная терапия:** родители поощряют ребенка в борьбе с энурезом, но необходимо, чтобы сам ребенок хотел достичь успеха. Положительное подкрепление мотивации, вроде похвалы или награды за удачные попытки контроля мочеиспускания, помогает улучшить самооценку и постепенно избавиться от проблемы. Наказание за неудачные попытки будет затрагивать чувство собственного достоинства ребенка и усугублять проблему. Обычно используются следующие методы:

*А) Модификация поведения.* Этот метод терапии нацелен на повышение ответственности ребенка за состояние контроля мочеиспускания во сне путем воспитания новых стереотипов поведения. Например, детей приучают избегать пить жидкость после ужина и стараться мочиться перед сном.

*Б) Сигнальный метод.* Изобретен в 1907 г., заключается в непосредственном обучении ребенка управлять функциями мочевого пузыря в течение сна. Рядом с ребенком помещается специальное устройство, состоящее из звонка и прокладки с датчиком влажности, который чувствителен к нескольким каплям мочи. Последнюю укладывают в нижнее белье ребенка. При непроизвольном мочеиспускании датчик реагирует и включается звонок, который будит родителей (обязательно!) и ребенка. Он бежит в туалет и мочится. Необходимо вымыть ребенка, перестелить кровать, переодеть его в чистую пижаму (еще лучше, если он делает это сам). Воспитание в ребенке чувства комфорта от чистоты увеличивает его мотивацию встать, когда он слышит звонок. Родительское отношение к проблеме, их заинтересованность в помощи своему ребенку являются основой успеха этого метода. Эффективность метода, по сравнению с другими фармакологическими и не фармакологическими способами терапии, составляет 75%, рецидивы возникают в 41% случаев (уровень доказательности В нерандомизированных клинических испытаний). Эффект достигается, самое раннее, через 2 нед, но у большинства – только через месяц. После достижения эффекта необходимо продолжать использовать метод еще 2 нед. Если эффект не достигается за 3 мес., то лечение этим методом должно быть приостановлено. Однако неудача не препятствует возможности достижения успеха при повторной попытке в более старшем возрасте.



**Медикаментозная терапия.** Медикаментозное лечение наследственного и спинального энуреза различно, но именно эти варианты терапии должен знать нефролог.

При дефекте антидиуретического гормона показано применение десмопрессина. Десмопрессин (1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин) является синтетическим аналогом вазопрессина, синтезирован в 1967 г. и в первое время применялся исключительно при несахарном диабете. Нами впервые применен интраназальный десмопрессин в 1997 г. В дальнейшем происходило усовершенствование методики лечения с использованием таблетированной формы десмопрессина – минирина. Начальная дозировка минирина – 0,1 мг на ночь с возможным последующим увеличением до 0,2 мг (после одной недели приема), и при необходимости – до 0,4 мг (на третьей неделе приема). На период лечения потребление жидкости за 1 час до приема и в течение 8 час после приема должно быть резко ограничено (только для утоления жажды). Десмопрессин может использоваться как в экстренных случаях (однократно), так и для достижения стойкого эффекта (длительный прием). В последнем случае препарат назначается курсами по 3 месяца, между которыми делают 1-месячный перерыв и определяют эффективность лечения.

В качестве примера приводим собственное наблюдение.

**Антон Т.** впервые поступил в отделение нефрологии МНИИ педиатрии и детской хирургии в возрасте 14 лет с диагнозом: энурез. Из анамнеза известно, что энурезом страдали 2 старших брата, мать ребенка и родственники по материнской линии (рис. 9.1).

Настоящая беременность 3-я, протекала на фоне токсикоза во втором и третьем триместре. До 3,5 лет ребенок наблюдался невропатологом с диагнозом:

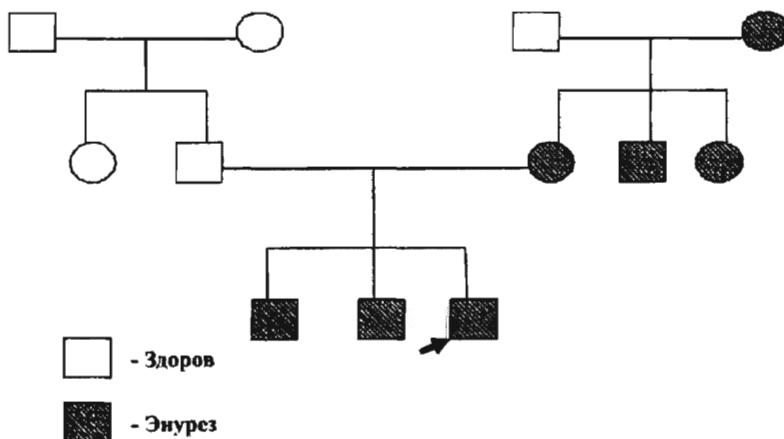


Рис. 9.1. Фрагмент родословной семьи Антона Т.

гипертензионно-гидроцефальный синдром. Эпизоды ночного недержания мочи отмечались с рождения без "светлых" промежутков, ежедневно, несколько раз за ночь. Ребенку неоднократно проводились курсы медикаментозной терапии (ноотропы, дриптан, спазмекс), физиотерапии, иглоукалывания, однако положительных результатов достигнуто не было.

При поступлении в отделение нефрологии подросток предъявлял жалобы на ночное недержание мочи 2–3 раза за ночь, жажду в вечернее время и крепкий сон. Состояние при поступлении расценивалось как удовлетворительное.

При обследовании в условиях стационара изменений в анализах крови и мочи не выявлено.

Имела место никтурия (дневной диурез 500 мл, ночной диурез 630 мл), концентрационная функция почек в пробе Зимницкого сохранна (плотность мочи от 1007 до 1028). Осмолярность мочи в дневное время была 925 мосмоль/л, в ночное время 725 мосмоль/л, тогда как в норме осмолярность мочи должна быть выше в ночное время. По ритму мочеиспусканий частота (4–5 раз в сутки) и объем микции (180–380 мл) соответствовали возрастной норме. Согласно данным цистотометрии детрузорное пороговое давление потери мочи составляло 17 см H<sub>2</sub>O (при норме от 8 до 40 см H<sub>2</sub>O), объем микции при этом соответствовал возрастной норме (350 мл). По данным ультразвукового исследования почек и мочевого пузыря патологии не выявлено, остаточной мочи после микции не было. Подросток был консультирован урологом-андрологом, патологии со стороны наружных половых органов не выявлено.

При проведении электроэнцефалографии и эхоэнцефалоскопии отклонений от нормы не выявлено, по заключению невролога неврологической патологии не обнаружено.

Таким образом, на основании анамнеза (энурез у ближайших родственников) и проведенного обследования нами был поставлен диагноз: первичный (моносимптомный) ночной энурез. В качестве медикаментозного лечения был выбран синтетический аналог гормона вазопрессина – минирин в дозе 0,2 мг 1 раз на ночь в течение трех мес. Основанием для назначения данного препарата явились косвенные признаки латентного дефицита антидиуретического гормона в ночное время, такие, как низкая осмолярность мочи в ночное время, никтурия, вечерняя полидипсия.

При лечении минирином отмечалась положительная динамика в виде урежения эпизодов ночного недержания мочи сначала до 1 раза за ночь ежедневно, потом до 2–3 раз в неделю. Однако при отмене препарата через 3 мес. эпизоды ежедневного ночного энуреза возобновились, и подростку был назначен повторный курс лечения минирином в той же дозе в течение трех мес. При этом лечении ночной энурез наблюдался 2–3 раза в неделю, затем 1 раз в неделю. Через 6 мес. от начала повторного курса минирин эпизоды ночного недержания мочи были 1–2 раза в месяц, а в последующие 6 мес. энурез наблюдался 2–3 раза во время стрессовых ситуаций.

При обследовании во время второго курса лечения минирином отмечалось увеличение осмолярности мочи в ночное время до 920 мосмоль/л (против 752 мосмоль/л в дневное время) и исчезновение никтурии по пробе Зимницкого (дневной диурез – 760 мл, ночной диурез – 240 мл).

Таким образом, мальчику с наследственно обусловленным энурезом, с клинико-лабораторными признаками латентного дефицита антидиуретического гормона в ночное время, проведено лечение минирином с выраженным положительным эффектом.

Для лечения гиперактивного мочевого пузыря важным элементом является лекарственная терапия. Наиболее часто применяются препараты групп М-холиноблокаторов и  $\alpha_1$ -адреноблокаторов.

Механизм действия М-холиноблокаторов заключается в блокировании мускариновых рецепторов мочевого пузыря и препятствовании взаимодействия с ними медиатора ацетилхолина. Таким образом, достигается уменьшение или полное прекращение действия ацетилхолина на детрузор и, как следствие, снижение его активности. В нашей стране в практике лечения гиперактивного мочевого пузыря у детей применяют третичный амин – оксибутирин (дриптан) и четвертичный амин – тропсия хлорид (спазмекс). Эффективность оксибутирина (дриптана) в различных группах наблюдения составляет 90%. Этот препарат у детей назначается в возрасте старше 5 лет в разовой дозе 0,1 мг/кг (от 2,5 до 5 мг 2–3 раза в день). Максимальная доза у детей составляет 15 мг. При применении высоких доз дриптана рекомендуется строгий контроль в отношении побочных эффектов, таких как: тахикардия, сухость во рту, снижение продукции слезной жидкости, нарушения зрения (мидриаз, паралич аккомодации, амблиопия), повышение внутриглазного давления, запоры, неприятные ощущения и боли в животе, а также сонливость или бессонница, слабость, головокружение, тревожность, галлюцинации. Могут встречаться пониженное потоотделение, аллергические реакции. В ряде случаев указанные побочные явления служат основанием для прекращения лечения. Поиск путей снижения выраженности побочных эффектов привел к внедрению внутривезикулярного применения оксибутирина и назначению оксибутирина замедленно-го высвобождения.

Наш опыт применения оксибутирина свидетельствует о том, что максимальные дозировки показаны детям со сложными нейрогенными расстройствами мочеиспускания при условии отсутствия значимой обструкции. В случаях идиопатических нарушений препарат может назначаться в более низких дозировках, что обуславливает благоприятный профиль безопасности при достаточной клинической эффективности. Длительность приема препарата не менее 3–4 недель. Повторные курсы (при рецидиве ургентного синдрома) можно проводить ежеквартально. Европейские исследователи считают, что курс лечения должен составлять не менее 2–3 месяцев.

*Тропия хлорид* (спазмекс) относится к классу четвертичных аминов, по сравнению с третичными аминами хуже проникает через биологические мембраны, поэтому медленнее всасывается в желудочно-кишечном тракте и не проникает в ЦНС. Это обстоятельство имеет важное значение в отношении развития побочных эффектов. Препарат применяется у подростков в дозе от 5 до 20 мг 2–3 раза в день. Длительность приема от 1 до 3 месяцев. Лечение проводится при периодическом контроле остаточной мочи, побочные эффекты со стороны ЦНС практически отсутствуют.

*Толтеродин* (детрузитол) – первый препарат из группы антихолинэргических средств, разработанный специально для лечения симптомов гиперактивности мочевого пузыря. Сегодня в США это наиболее часто назначаемый пациентам с данной патологией препарат. Международная программа клинических исследований препарата является одной из самых обширных. Толтеродин не обладает рецепторной селективностью, но при клинических испытаниях он оказывал более избирательное действие по отношению к гладким мышцам мочевого пузыря. Применение толтеродина приводит к снижению частоты мочеиспусканий и эпизодов недержания мочи. Исчезают дизурические явления, и увеличивается объем мочеиспускания.

М-холиноблокаторы противопоказаны при наличии остаточной мочи более 20 мл, так как могут усилить спазм сфинктеров уретры и обструкцию.

В зарубежной печати появились сведения о первых результатах применения толтеродина в педиатрической практике. Так, установлено, что у 73% детей, принимавших препарат, наблюдалось улучшение или излечение. Эффективность оказалась сравнимой с эффективностью оксибутинина, а переносимость – значительно лучше. Важным результатом исследования стало полное отсутствие развития толерантности при длительном (более 12 мес.) применении препарата. Толтеродин назначают в суточной дозе 4 мг: таблетки, покрытые оболочкой – по 2 мг 2 раза в сутки, капсулы пролонгированного действия – по 4 мг 1 раз в сутки. В зависимости от индивидуальной переносимости общая доза препарата может быть уменьшена до 2 мг в сутки. При нарушениях функции печени и/или почек, а также при одновременном применении с кетоконазолом или другими сильными ингибиторами CYP3A4 рекомендуемая суточная доза составляет 2 мг: таблетки, покрытые оболочкой – по 1 мг 2 раза в сутки, капсулы пролонгированного действия – по 2 мг 1 раз в сутки. Эффективность и безопасность длительного применения толтеродина подтверждена Детским международным обществом по проблемам удержания мочи (ICCS, 2008).

Показана большая эффективность оксибутинина и толтеродина замедленного высвобождения в отношении дневного недержания мочи, чем у обычного толтеродина. Оксибутинин замедленного высвобождения значительно эффективней любой формы толтеродина в отношении недержания мочи и поллакиурии.

Необходимо отметить, что применение многих лекарственных препаратов с антихолинергическим действием не может быть оценено как эффективное, прежде всего, из-за отсутствия достоверных отличий по сравнению с плацебо и в связи с выраженностью побочных эффектов. В настоящее время уже широко используется у взрослых новый высокоселективный антагонист  $M_3$ -рецепторов – солифенацин (везикар).

Помимо оксибутинина, в зарубежной практике применяются препараты пропиверин и теродилин, которые обладают антихолинэстеразным действием и блокируют кальциевые каналы. Пропиверин повышает емкость мочевого пузыря, снижает амплитуду максимальных сокращений детрузора. Побочные эффекты, характерные для антимускариновых препаратов, наблюдаются при использовании пропиверина у 20% больных. Контролируемые клинические исследования европейских и японских ученых доказали эффективность его применения у пациентов с симптомами гиперактивного мочевого пузыря. Пропиверин хорошо переносится, при сравнительном анализе – лучше, чем оксибутинин, особенно в отношении частоты и выраженности сухости во рту.

Совсем недавно немецкие ученые завершили двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование 3-й фазы, в ходе которого изучалась эффективность и безопасность применения пропиверина у детей с данной патологией. В исследование был включен 171 ребенок в возрасте 5–10 лет; 87 детей получали пропиверин в дозе 10 или 15 мг 2 раза в сутки, 84 – плацебо. Было показано, что на фоне применения пропиверина у детей с синдромом гиперактивного мочевого пузыря по сравнению с плацебо достоверно уменьшалась частота мочеиспусканий ( $p=0,0007$ ), увеличивался объем выделяемой мочи ( $p<0,0001$ ), снижалось количество эпизодов недержания мочи ( $p=0,0005$ ). Следует также отметить хорошую переносимость пропиверина – побочные эффекты были зарегистрированы у 23% детей, в то время как при приеме плацебо – в 20% случаев.

В двойном слепом контролируемом исследовании применяли теродилин в дозе 25 мг в сутки у 58 детей в возрасте от 6 до 14 лет с симптомами гиперактивного мочевого пузыря. Было отмечено клинически значимое снижение числа мочеиспусканий и эпизодов недержания мочи. Препарат хорошо переносится, низкая частота встречаемости побочных эффектов также способствует его применению у детей.

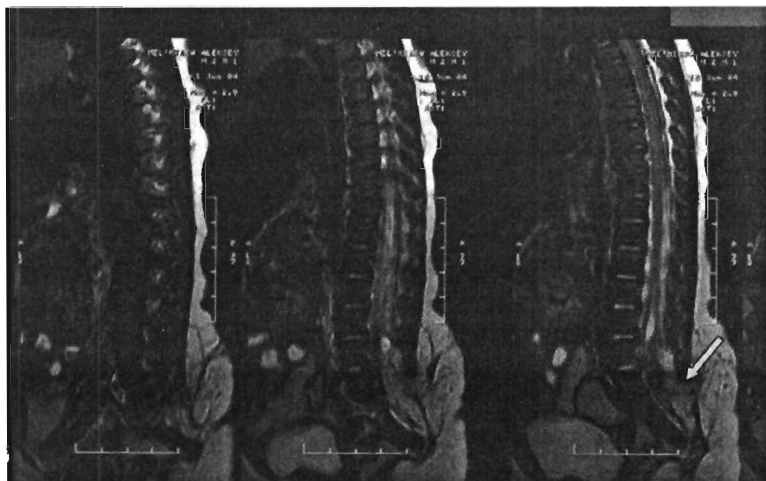
Основанием к применению  $\alpha_1$ -адреноблокаторов служит преобладание  $\alpha$ -адренорецепторов в дне, шейке мочевого пузыря и уретре, и связанные с их блокированием такие эффекты, как снижение частоты микций, увеличение объема, улучшение опорожнения мочевого пузыря и снижение объема остаточной мочи. В настоящее время доказано, что препараты этой группы воздействуют не только на рецепторы гладких мышц нижних мочевых путей, но и на  $\alpha_1$ -адренорецепторы, расположенные в сосудах стенки мочевого пузыря, вследствие чего происходит активация кровообращения в нём и существенное улучшение адаптационной и

сократительной активности детрузора, что приводит к снижению выраженности расстройств мочеиспускания. Имеются сообщения об успешном применении  $\alpha_1$ -адреноблокаторов у детей с гиперактивным мочевым пузырем. Так, у детей с синдромом императивного мочеиспускания при приеме доксазозина (кардура) отмечалась стойкая положительная динамика клинической симптоматики (исчезновение поллакиурии, увеличение эффективного объема мочевого пузыря) и стабилизация показателей цистотонетрии (снижение удельного внутрипузырного давления). Полученные положительные результаты применения  $\alpha_1$ -адреноблокаторов позволяют считать перспективным дальнейшее изучение и внедрение этих препаратов при лечении расстройств мочеиспускания у детей.

Новым препаратом в детской практике является  $\alpha_1$ -адреноблокатор – альфузосин (дальфаз), который, как и антихолинергические средства, расслабляет мочевой пузырь, увеличивает его объем и улучшает мочеиспускание. Препарат широко используется у взрослых, но проходит в настоящее время Международное исследование для выработки оптимальных доз у детей (0,1–0,2 мг/кг/сут). В исследование включены дети в возрасте от 2 до 16 лет с гиперактивным мочевым пузырем нейрогенной этиологии с детрузорным пороговым давлением потери мочи от 40 до 100 см  $H_2O$ . Длительность первоначальной терапии должна составлять не менее 3-х мес с последующим контролем цистотонетрии. При сохранении симптомов гиперактивного мочевого пузыря и повышенном внутрипузырном давлении (более 40 см  $H_2O$ ) показано продолжение терапии до 6–12 мес. Противопоказаниями для назначения препарата служат: врожденные пороки развития мочевого пузыря, уретероцеле, семейный анамнез синдрома удлиненного QT, QTcF более 450 мсек, использование сопутствующих препаратов, снижающих артериальное давление и удлиняющих интервал QT, ортостатическая гипотензия, прием ингибиторов цитохрома P-450-3A4, тяжелые заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, почек.

В качестве примера эффективного использования альфузосина приводим собственное наблюдение:

**Алексей М.** впервые поступил в отделение нефрологии МНИИ педиатрии и детской хирургии в возрасте 6 лет с жалобами на эпизоды дневного неудержания мочи, частые императивные позывы на мочеиспускание, энурез по 2–3 раза за ночь. Отец и бабушка по линии отца страдали ишемической болезнью сердца, у бабушки по линии матери имела место мочекаменная болезнь, в отношении энуреза наследственность не отягощена. Ребенок от второй беременности, протекавшей с угрозой прерывания на 5–6 мес. беременности, от вторых физиологических срочных родов. В период новорожденности у мальчика был диагностирован порок развития спинного мозга – менингоградикулоцеле. На снимках магнитно-резонансной томографии (рис. 9.2), проведенной в возрасте 6 мес., определен костный дефект в заднем отделе позвоночного канала на уровне  $L_3$ – $S_1$  с пролабированием в него оболочек спинного мозга и корешков “конс-



**Рис. 9.2. Магнитнорезонансная томография позвоночника (стрелкой обозначено менингорадикулоцеле) у ребенка Алексея М.**

кого хвоста". Оперативная коррекция менингорадикулоцеле была проведена в возрасте 6 мес.

В возрасте 1 г. была первая атака пиелонефрита, который в дальнейшем рецидивировал каждые 2 мес. Антибактериальная терапия рецидивов проводилась с учетом чувствительности патогенной микрофлоры. Уросептики ребенок принимал постоянно, однако, при снижении дозы до профилактической отмечались рецидивы пиелонефрита.

Дневное и ночное недержание мочи наблюдалось с рождения, без "светлых промежутков", в ночное время, по 2–3 раза за ночь. В амбулаторных условиях проводилось лечение дриптаном, пикамилоном, нейромультивитом, без выраженного положительного эффекта.

При поступлении в клинику состояние ребенка расценивалось как удовлетворительное. По результатам обследования в клиническом анализе крови, общем анализе мочи, биохимическом анализе крови и мочи патологических изменений выявлено не было.

По ритму мочеиспусканий отмечено значительное учащение мочеиспусканий до 15–20 раз в сутки (возрастная норма 6–7 раз в сутки) при объеме микции от 10 до 40 мл (в норме для данной возрастной категории объем микции составляет 120–260 мл). Цистотонометрия (рис. 9.3) выявила увеличение внутрипузырного давления до 80 см  $H_2O$  (норма до 40 см  $H_2O$ ) при наполнении мочевого пузыря до 20 мл. Ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря выявило двухстороннюю пиелозктазию - справа до 1,06 см, слева до 0,9 см, и большое количество остаточной мочи после микции.

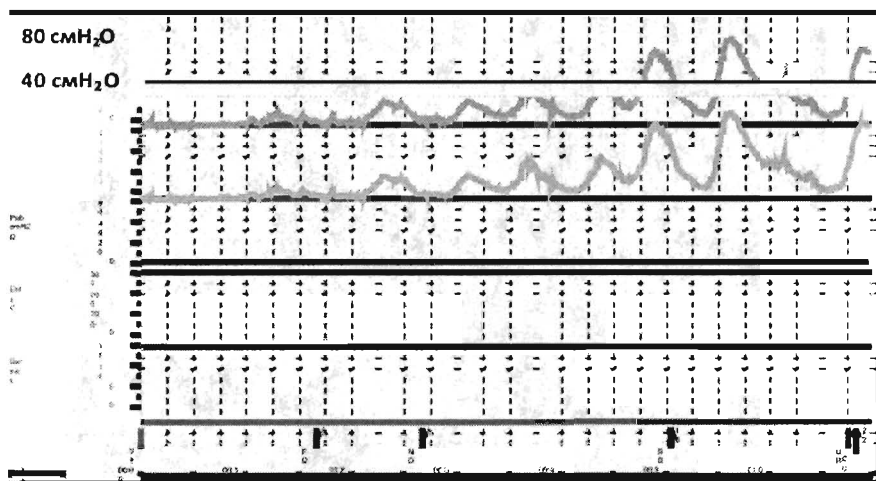


Рис. 9.3. Цистотонограмма ребенка Алексея М. Детрузорное пороговое давление в точке истечения мочи – 72 см H<sub>2</sub>O (норма 8-40 см H<sub>2</sub>O)

При проведении цистографии была диагностирована Spina bifida L5-S1, данных за пузырно-мочеточниковый рефлюкс обнаружено не было. Динамическая нефросцинтиграфия (рис. 9.4) с компрессионной пробой выявила пузырно-мочеточниковый рефлюкс в среднюю треть правого мочеточника длительностью 15 сек. Статическая нефросцинтиграфия (рис. 9.5) показала умеренно выраженные очаговые изменения обеих почек, слева – очаг в проекции верхней чашечки, справа два очага – в проекции лоханки и у нижнего полюса почки.

Электроэнцефалография и эхо-энцефалоскопия патологических изменений не выявили. Ребенок был консультирован неврологом и установлен диагноз: миелодисплазия. Spina bifida L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub>. Состояние после коррекции менингорадикулоцеле.

Таким образом, на основании анамнеза и результатов проведенного обследования ребенку был установлен диагноз: миелодисплазия. Spina bifida L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub>. Гиперактивный мочевого пузыря. Первичный (немоносимптомный) энурез. Дневное недержание мочи. Состояние после коррекции менингорадикулоцеле (в возрасте 6 мес.).

Осложнением основного заболевания явились: Рефлюкс-нефропатия I степени на фоне интермитирующего I степени справа. Вторичный обструктивный пиелонефрит, рецидивирующее течение, стадия клинико-лабораторной ремиссии.

В качестве медикаментозной терапии был назначен альфузосин в дозе 0,2 мг/кг/сут. Учитывая постоянное рецидивирование пиелонефрита на протяжении пяти лет, применялся фурамаг в профилактической дозе на ночь.

Через 2 мес. от начала терапии у ребенка отмечалось урежение эпизодов дневного неудержания мочи до 2-3 раз в неделю, энурез сохранялся. Через



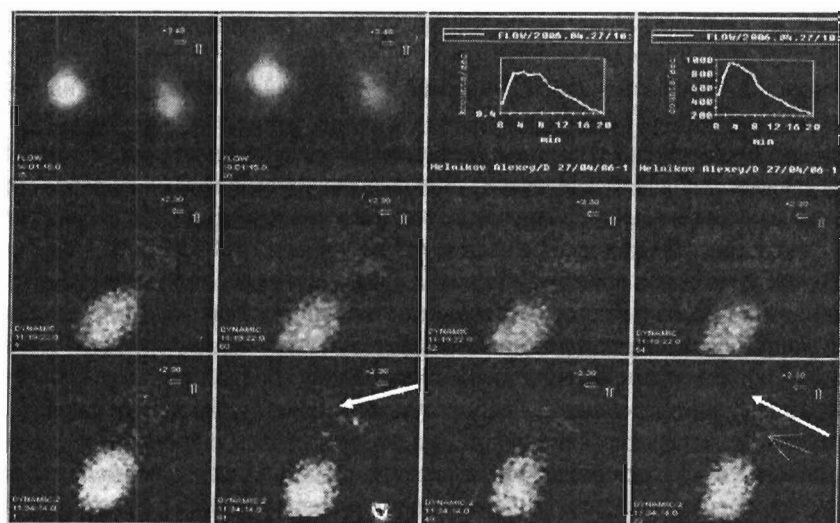


Рис. 9.4. Динамическая нефросцинтиграмма ребенка Алексея М. (стрелкой указан пузырно-мочеточниковый рефлюкс до средней трети мочеточника длительностью 15 сек.)

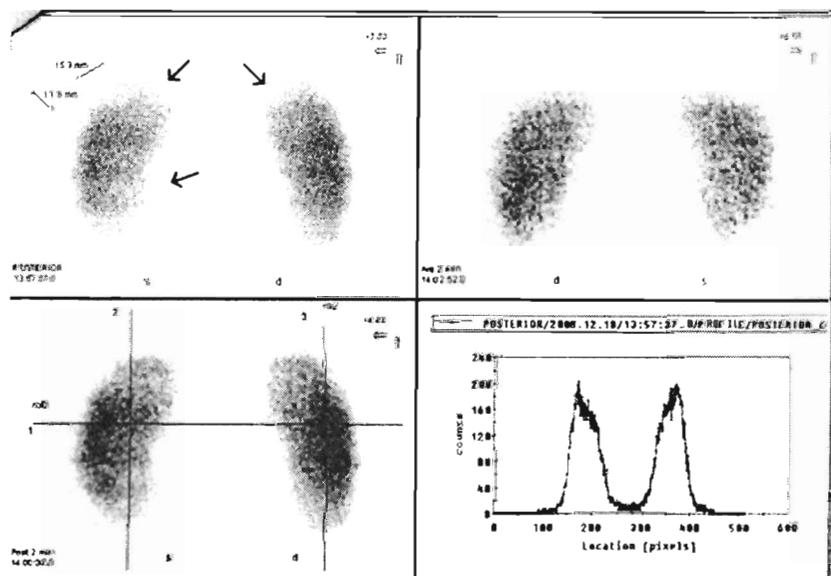


Рис. 9.5. Статическая нефросцинтиграмма ребёнка Алексея М. (стрелкой указаны очаговые изменения)

4 мес. от начала лечения эпизоды ночного недержания мочи сократились до 1 раза за ночь, дневного недержания мочи не отмечалось. Через 6 мес. ночное недержание мочи отмечалось 2–3 раза в неделю, дневного недержания мочи не было, рецидивов пиелонефрита в течение 6 мес. также не наблюдалось.

Через 6 мес. от начала лечения альфузосином ребенок был повторно обследован в нашей клинике. Обследование показало значительное увеличение резервуарной функции мочевого пузыря: объем микции увеличился до 160 мл (соответствовал возрастной норме), при частоте мочеиспусканий от 8 до 12 раз в сутки.

Цистотонметрия показала нормализацию давления в мочевом пузыре при позыве на микцию (пороговое давление потери мочи = 20 см H<sub>2</sub>O). По результатам ультразвукового исследования исчезла пиелозктазия с двух сторон и уменьшилось количество остаточной мочи после микции. Динамическая нефросцинтиграфия с компрессионной пробой пузырно-мочеточникового рефлюкса не выявила.

Терапию альфузосином в прежней дозе было решено продолжить до полного исчезновения симптомов гиперактивного мочевого пузыря.

В проблеме гиперактивного мочевого пузыря дополнительно необходимо указать на снижение энергетики мышц мочевого пузыря, что требует соответствующей коррекции (элькар, нейромультивит, пикамилон). У 41 ребёнка в возрасте от 3 до 15 лет с гиперактивным мочевым пузырем проводили монотерапию элькаром в дозе 30–50 мг/кг/сут в течение 1 мес. Лечение было наиболее успешно при исходно нормальном среднееффективном объёме мочевого пузыря и у детей с его сниженной ёмкостью при отсутствии энуреза. Максимальная инволюция патологических симптомов отмечена у пациентов моложе 5 лет. Однако не проводилось рандомизированных, плацебоконтролируемых исследований, подтверждающих эффективность данных препаратов.

Таким образом, наличие у детей энуреза вызывает медицинские и социальные проблемы. Именно поэтому, несмотря на постепенное снижение количества больных энурезом с возрастом, дети должны получать соответствующее лечение. Нефрологам приходится чаще сталкиваться с причинами энуреза, связанными с латентным дефицитом антидиуретического гормона, и применять для лечения минирин, а также с больными, где основой патологии бывает врожденная аномалия спинного мозга и гиперактивный мочевой пузырь. В таких ситуациях должны использоваться средства антихолинергического плана, в частности, дриптан или новый препарат  $\alpha_1$ -адреноблокатор – альфузосин. Во всех случаях при назначении лекарственных препаратов основой успешного лечения остается установление четкого клинического диагноза, осознание механизма расстройства, правильный подбор препарата, разумная комбинация медикаментозных и немедикаментозных методов терапии, контроль состояния (с применением уродинамических исследований и дневников мочеиспускания), профилактика осложнений.

## Глава 10.

### Дизметаболические нефропатии у детей

Актуальность изучения распространенности различных заболеваний на стадии доклинических изменений и пограничных состояний не вызывает сомнения, так как проблема ранней диагностики и профилактики прогрессирования нефропатий тесно связана с диспансеризацией населения. Как справедливо указывает Ю.Е. Вельтищев (1986), необходимо отказаться от изолированного подхода к диспансеризации детей и взрослых, поскольку большинство хронических заболеваний у взрослых начинается в детском возрасте, а патология детей зачастую возникает на фоне наследственной (семейной) предрасположенности.

В последние годы во всем мире акцентируется внимание на увеличение частоты заболеваний органов мочевой системы у детей. При этом в структуре нефропатий у детей преобладают заболевания врожденного и наследственного генеза, а также болезни, связанные с наследственной предрасположенностью, имеющие скрытое начало и торпидное течение, среди которых наиболее значительную группу составляют больные с обменными нефропатиями различного генеза. Под обменными нефропатиями понимается гетерогенная группа заболеваний врожденного, наследственного, мультифакториального и приобретенного генеза, характеризующаяся поражением почек различными продуктами обмена как за счет их накопления в почечной ткани, так и обусловленное непосредственным их токсическим воздействием на различные структурно-функциональные элементы нефрона. В подавляющем большинстве случаев обменных нефропатий выявляется дизметаболическая нефропатия, в основе которой лежит поражение цитомембран и интерстициальной ткани почек. Выраженные метаболические нарушения нередко приводят к развитию мочекаменной болезни уже в детском возрасте. В настоящее время обсуждается значение различных диатезов, как проявлений наследственного предрасположения к болезням, одним из вариантов которого является оксалатный диатез. Предполагается, что в его основе лежит нарушение обмена органических кислот, а также их транспорта в почечных канальцах. Однако, не решен вопрос о существовании одного или нескольких механизмов этого состояния. В отдельных работах сообщается, что оксалатный диатез характеризуется наличием оксалатно-кальцевой кристаллурии (ОКК) и/или гипероксалурии, снижением антикристаллообразующей способности мочи.

**Терминология.** Под дизметаболическими нефропатиями понимают большую группу нефропатий с различной этиологией и патогенезом, объединенных тем, что их развитие связано с нарушениями обмена. Патология обмена приводит к изменениям функционального состояния почек или к структурным сдвигам на уровне различных элементов нефрона. В качестве примера в таблице 10.1. показано изменение функциональных показателей со стороны почек у детей с различными вариантами вторичной гипероксалурии.

Таблица 10.1

Изменение отдельных функциональных показателей у здоровых детей и при вторичной гипероксалурии ( $M \pm \delta$  на  $1,73 \text{ м}^2$  поверхности тела)

Показатели	Группы					
	Здоровые		Вторичная гипероксалурия			
	Весна-лето	Осень-зима	Мочекаменная болезнь (кальциевый уролитиаз) (осень-зима)	Вторичное камнеобразование у детей с аномалиями мочевыводящих путей	Интерстициальный нефрит	
					у детей без аномалий мочевыводящих путей	у детей с тяжелыми аномалиями мочевыводящих путей
1. Клиренс креатинина, мл/мин	99,9 $\pm$ 1,6	101,0 $\pm$ 1,8	83,82 $\pm$ 2,33	86,96 $\pm$ 3,66	82,53 $\pm$ 2,45	83,6 $\pm$ 1,5
2. Кальций сыворотки, ммоль/л (мг %)	2,3 $\pm$ 0,03 (9,26 $\pm$ 0,15)	2,3 $\pm$ 0,03 (9,26 $\pm$ 0,15)	2,27 $\pm$ 0,03 (9,2 $\pm$ 0,11)	2,4 $\pm$ 0,03 (9,6 $\pm$ 0,15)	2,4 $\pm$ 0,02 (9,6 $\pm$ 0,08)	2,29 $\pm$ 0,01 (9,17 $\pm$ 0,05)
3. Неорганические фосфаты сыворотки, ммоль/л (мг%)	1,76 $\pm$ 0,16 (5,5 $\pm$ 0,5)	1,8 $\pm$ 0,2 (5,58 $\pm$ 0,49)	1,5 $\pm$ 0,15 (4,7 $\pm$ 0,15)	1,6 $\pm$ 0,03 (5,0 $\pm$ 0,08)	1,53 $\pm$ 0,07 (4,8 $\pm$ 0,22)	1,59 $\pm$ 0,04 (4,97 $\pm$ 0,1)
4. Экскреция оксалатов, ммоль (мг) в сутки	272,2 $\pm$ 22,2 (24,5 $\pm$ 2,0)	361,1 $\pm$ 22,2 (32,5 $\pm$ 2,0)	526,1 $\pm$ 35,0 (47,35 $\pm$ 3,15)	711,1 $\pm$ 93,3 (64 $\pm$ 8,4)	547,9 $\pm$ 26,4 (49,4 $\pm$ 2,4)	419,4 $\pm$ 42,2 (37,75 $\pm$ 3,8)
5. Экскреция кальция, ммоль (мг) в сутки	1,5 $\pm$ 0,2 (36,0 $\pm$ 2,9)	1,82 $\pm$ 0,32 (43,2 $\pm$ 7,5)	3,1 $\pm$ 0,25 (72,0 $\pm$ 6,5)	4,0 $\pm$ 0,5 (96,0 $\pm$ 12,0)	3,35 $\pm$ 0,3 (79,2 $\pm$ 8,0)	4,42 $\pm$ 0,55 (105,6 $\pm$ 13,0)
6. Экскреция неорганических фосфатов, ммоль (мг) в сутки	19,1 $\pm$ 0,8 (598 $\pm$ 25,0)	19,11 $\pm$ 0,8 (598,0 $\pm$ 25,0)	28,23 $\pm$ 1,1 (846,2 $\pm$ 33,0)	31,4 $\pm$ 3,0 (942,0 $\pm$ 90,0)	35,5 $\pm$ 0,17 (1110,0 $\pm$ 53,6)	25,9 $\pm$ 1,8 (780,0 $\pm$ 26,0)
7. Экскреция фосфолипидов ммоль (мг) в сутки	0	0	12,5 $\pm$ 4,3 (9,0 $\pm$ 3,0)	80,6 $\pm$ 22,0 (56,7 $\pm$ 15,4)	29,8 $\pm$ 4,0 (9,0 $\pm$ 0,012)	4,2 $\pm$ 1,1 (2,94 $\pm$ 0,77)
8. Экскреция этаноламина, ммоль (мг) в сутки	0,57 $\pm$ 0,1 (35,0 $\pm$ 5,8)	1,07 $\pm$ 0,3 (65,01 $\pm$ 18,3)	7,9 $\pm$ 1,47 (480,2 $\pm$ 89,4)	15,2 $\pm$ 2,9 (928,0 $\pm$ 178,0)	7,9 $\pm$ 1,6 (480,2 $\pm$ 98,4)	4,1 $\pm$ 0,06 (250 $\pm$ 3,7)
9. Экскреция аминокислот, ммоль (мг) в сутки	3,66 $\pm$ 0,1 (350,0 $\pm$ 10,0)	9,52 $\pm$ 0,5 (900,0 $\pm$ 50,0)	12,59 $\pm$ 0,3 (1190,0 $\pm$ 28,0)	11,09 $\pm$ 0,65 (1090,0 $\pm$ 62,0)	5,4 $\pm$ 0,13 (520,0 $\pm$ 11,8)	4,13 $\pm$ 0,186 (408 $\pm$ 17,0)
10. Экскреция аминоксилфосфоната, ммоль (мг) в сутки	0	8,0 $\pm$ 0,1 (9,6 $\pm$ 0,11)	60,0 $\pm$ 8,1 (7,38 $\pm$ 1,0)	—	—	0
11. Лейкоцитурия, млн в сутки	1–2	1–2	7,05 $\pm$ 2,23	9,07 $\pm$ 1,7	2,79 $\pm$ 0,32	10,35 $\pm$ 1,8
12. Эритроцитурия, млн в сутки	0,5–1	0,5–1	2,25 $\pm$ 0,61	3,05 $\pm$ 1,1	4,27 $\pm$ 0,97	0,45 $\pm$ 0,08
13. Протеинурия, г в сутки	0,04	0,04	0,14 $\pm$ 0,04	0,63 $\pm$ 0,18	0,96 $\pm$ 0,25	0,16 $\pm$ 0,06
14. pH мочи	5,5 – 6,9	5,5 – 6,9	6,9 $\pm$ 0,01	6,16 $\pm$ 0,18	5,61 $\pm$ 0,07	6,01 $\pm$ 0,06

**Дизметаболические нефропатии** в широком смысле слова объединяют заболевания, связанные с тяжелыми нарушениями водно-солевого обмена, которые развиваются при желудочно-кишечных заболеваниях с токсическим синдромом и нарушениями гемодинамики. К ним могут быть отнесены поражения почек, протекающие на фоне нарушений фосфорно-кальциевого обмена при гиперпаратиреозе, гипервитаминозе D и других заболеваниях.

Термин **дизметаболическая нефропатия** может быть употреблен и в более узком смысле слова для обозначения полигеннонаследуемой (мультифакториально развивающейся) нефропатии, которая связана с патологией обмена щавелевой кислоты и проявляется в условиях семейной нестабильности цитомембран. Клинически – это дизметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией, которая охватывает различные варианты заболевания: вторичную тубулопатию с минимальными клинико-морфологическими проявлениями патологии, интерстициальный нефрит (ИН), развивающийся вследствие нарушения метаболизма оксалатов, и мочекаменную болезнь. По своей патогенетической сущности дизметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией является вариантом почечной мембранопатии. В последние годы установлено, что так называемая вторичная оксалатная нефропатия в отличие от первичной гипероксалурии, обусловленной нарушением метаболизма глиоксиловой кислоты, включает гетерогенную группу полигеннонаследуемых заболеваний почек, связанных с патологией обмена щавелевой кислоты и развивающихся в условиях нестабильности клеточных мембран. При этом в генезе мембранодестабилизирующих процессов в тканях важная роль принадлежит процессам интенсификации перекисного окисления липидов, активации эндогенных фосфолипаз, и окислительного метаболизма гранулоцитов.

Дети с дизметаболической нефропатией, имеющие нарушения репродуктивной функции у матери, отклонения в физическом и половом развитии, нарушения менструальной функции, повышение пролактина, кортизола, лютеинизирующего и тиреотропного гормонов, снижение эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона, должны быть отнесены в группу высокого риска возникновения пиелонефрита, что требует диспансерного наблюдения и динамического контроля с проведением клинико-лабораторных и гормонометрических исследований.

### **Нефропатии при повышении биосинтеза оксалатов**

Повышение биосинтеза оксалатов всегда сопровождается поражением почек, нефропатиями с оксалурией. Однако, все случаи таких нефропатий разделяются на четыре четко различающиеся по этиологии и патогенезу группы.

К первой группе относятся первичные гипероксалурии – относительно редкие моногенно наследуемые заболевания, обусловленные отсутствием ферментов обмена глиоксиловой кислоты, что вызывает резкое усиление внепочечного биосинтеза оксалатов.

Во вторую, значительно более многочисленную, группу входят вторичные гипероксалурии с умеренным повышением биосинтеза и экскреции оксалатов, непременно сопровождающимся оксалатно- и/или фосфатно-кальцевой кристаллурией, снижением стабилизирующих свойств мочи. Сюда не включается транзиторное повышение экскреции оксалатов, возникающее при избыточном поступлении оксалатов с пищей или при гиповитаминозах (А, В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>) – все они легко устраняются после коррекции диеты, исключения причин гиповитаминозов и назначения соответствующих витаминов в комплексе лечебных мероприятий. Эта группа в отечественной литературе называется дизметаболической нефропатией с оксалатно-кальцевой кристаллурией (ДНОКК) и характеризуется, как полигеннонаследуемая нефропатия, связанная с патологией щавелевой кислоты и проявляющаяся в условиях нестабильности почечных цитомембран. Патогенетически – это гетерогенная группа заболеваний и развитие ДНОКК может быть обусловлено следующими факторами:

- усиление синтеза глиоксилата из глицина и пролина в условиях окислительного стресса, активации моноаминоксидаз при наличии дефектов местной антиоксидантной защиты (оксидантная гипотеза);
- недостаточность мембранных механизмов защиты клетки от ионов кальция (неполноценность системы кальций-магниевого АТФазы и др., кальциевая гипотеза);
- возможная частичная недостаточность фермента аланин-глиоксилат-трансаминазы (гипотеза полигенных вариаций метаболизма глиоксиловой кислоты);
- активация фосфолипаз и ускоренный обмен мембранных фосфолипидов: фосфатидилсерина и фосфатидилэтаноламина, как источников серина и этаноламина, метаболизирующихся через гликолат-глиоксилат в щавелевую кислоту (гипотеза нестабильности цитомембран);
- дефицит или разрушение биологических и химических стабилизаторов ионов щавелевой кислоты и кальция (гипотеза дефицита ингибиторов образования оксалатов);
- гипотеза эпитакии – повышенная кристаллизация оксалат кальция в условиях повышенной концентрации в крови и моче мочевой кислоты.

Третья группа – это развивающаяся оксалурия и/или ОКК у детей с самостоятельным заболеванием органов мочевой системы (гломерулонефрит, интерстициальный нефрит, пиелонефрит и др.), обусловленная вторичным мембранопатологическим процессом в почках, вызванным основным заболеванием почек. Вторичный мембранопатологический процесс может быть обусловлен окислительным стрессом, активацией моноаминоксидаз, нарушением местной антиоксидантной защиты, активацией фосфолипаз, что приводит к ускоренному обмену мембранных фосфолипидов и развитию нестабильности цитомембран.

Четвертая группа – это нефропатия, развивающаяся под воздействием неблагоприятных экологических факторов, которые приводят к развитию вторичного мембранопатологического процесса и клинически проявляется оксалурией и/или ОКК с появлением мочевого синдрома в виде персистирующей гематурии и/или протеинурии (см. главу 11).

### ***Первичная гипероксалурия (оксалоз)***

**Первичная гипероксалурия (оксалоз)** включает два редких вида генетически обусловленных нарушений метаболизма глиоксиловой кислоты, которые характеризуются рецидивирующим оксалатно-кальциевым нефролитиазом и развитием хронической почечной недостаточности (ХПН). Оксалатно-кальциевые кристаллы откладываются во всех тканях организма, что приводит к оксалозу в возрасте 10–30 лет.

**Генетика.** Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, однако, известны случаи доминантного типа наследования. Этиологически выделено 2 типа оксалоза: недостаточность аланин-глиоксилат аминотрансферазы (тип 1, 259900, 2q36-q37, ген AGT, дефектен также пероксисомный фермент) и недостаточность глицерат дегидрогеназы (оксалоз типа 2, глицератацидурия, 260000).

Основной метаболический дефект при первичной гипероксалурии заключается в усиленном биосинтезе оксалата (схема 10.1). Главный предшественник оксалатов – глиоксилат – подвергается преобразованию по двум метаболическим путям:

- 1) связывание с молекулой альфа-кетоглутаровой кислоты, в результате чего образуется 2-окси-3-гидроксиадипиновая кислота;
- 2) превращение в гликолевую (оксиуксусную) кислоту.

Первая реакция катализируется ферментом альфа-кетоглутарат-глиоксилат-карбоксилазой (КФ 4.1.1.47), кофактором которой, по-видимому, является тиаминпирофосфат; реакция требует присутствия ионов магния. В норме процесс сдвинут в сторону синтеза аминокислот. При дефекте со стороны трансаминаз наблюдается патологический синтез глиоксиловой кислоты. Кофактором трансаминаз служит пиридоксин.

Первый тип первичной гипероксалурии обусловлен генетически детерминированной недостаточностью именно этого фермента. Второй путь обмена глиоксилата – переход в гликолат – представлен обратимой реакцией. Ключевым ферментом, обеспечивающим эту реакцию, является D-глицератдегидрогеназа (КФ 1.1.1.29), обеспечивающая переход глиоксилата в гликолат. Последний, при II типе первичной гипероксалурии, в моче не обнаруживается, зато в ней выявляются значительные количества альфа-глицериновой кислоты. Второй тип первичной гипероксалурии встречается значительно реже, чем первый.

Таким образом, различают 2 типа первичной гипероксалурии. Эти формы дифференцируются с помощью биохимических методов, а их клинические проявления идентичны.



Схема 10.1. Схема метаболизма щавелевой кислоты



**Патогенез.** Биохимической основой первичной гипероксалурии является дефект в метаболизме глиоксиловой кислоты, который приводит к повышенному синтезу и почечной экскреции солей щавелевой кислоты (оксалата).

Исследования, проведенные у здоровых добровольцев в условиях инфузии оксалата щавелевокислого натрия, меченного  $^{14}\text{C}$ , показали, что клиренс оксалатов у человека зависит не только от величины клубочковой фильтрации (КФ), но и от их канальцевой секреции. Введение меченой щавелевой кислоты мало влияло на концентрацию ее в сыворотке крови (в норме 1,7–5,3 мкмоль/л или 16–50 мкг/100 мл). Почечный клиренс меченой щавелевой кислоты у здоровых людей составляет 101–217 мл/мин, а отношение клиренса оксалатов к клиренсу креатинина составляет 1,33–2,09. При первичной гипероксалурии концентрация оксалатов повышена как в крови, так и в моче, поэтому клиренс их существенно не отличается от такового у здоровых людей.

**Морфология.** Микроскопически отмечаются явления ИН и интерстициального фиброза, встречаются кристаллы оксалата кальция разных размеров и формы, в основном в проксимальных извитых канальцах. Кристаллы можно обнаружить также в интерстициальном пространстве. Часто в процесс кальцификации вовлечены сосуды. Иногда имеются умеренный перикапсулярный склероз и гиалиноз отдельных гломерул. Внепочечные депозиты оксалатов кальция варьируют по локализации и количеству. В основном кристаллы встречаются в головном мозге, костях и хрящах, часто в стенках вен, артерий, иногда в легких, лимфатических узлах, щитовидной железе, селезенке, вилочковой железе, надпочечниках, поджелудочной и паращитовидной железах. Форма кристаллов округлая, шаровидная или ромбовидная, и на разрезе они подобны розеткам с радиальной исчерченностью. Кристаллы слегка желтоваты и имеют двойную рефракцию в поляризованном свете, гематоксилин-эозином и по ван-Косса не окрашиваются.

**Клиника.** Клинически 1 и 2 типы первичной гипероксалурии неразличимы. Начальные симптомы болезни обнаруживаются в раннем возрасте. Проявления заболевания не зависят от пола, хотя мальчики болеют несколько чаще девочек (1,3:1). Заболевание характеризуется прогрессирующим течением с развитием нефролитиаза и нефрокальциноза с исходом в ХПН. Клиника определяется наличием оксалатно-кальциевого нефролитиаза с типичными почечными коликами или массивной гематурией. Реже выделяются с мочой небольшие камни, песок. У всех больных имеется гематурия, иногда достигающая степени макрогематурии.

Большинство детей развиваются удовлетворительно, если нет ХПН. В отдельных случаях признаки уремии могут быть первым клиническим проявлением болезни. У таких больных отмечаются задержка роста и симптомы вторичного почечного тубулярного ацидоза (ПТА). Уремическая фаза обычно бывает короткой. В 90% случаев симптомы болезни появлялись ранее 10 лет, более 80% умирали от ХПН в возрасте до 20 лет.

Диагноз при жизни основывается на выявлении резко повышенной экскреции оксалатов с мочой, которая составляет от 100 до 400 мг (1100–4400 мкмоль) за 24 ч на 1,73 м<sup>2</sup> поверхности тела. Столь выраженная оксалурия не встречается ни при одном из других вариантов нефропатий с гипероксалурией. При развитии симптомов почечной недостаточности экскреция оксалатов резко снижается и составляет менее 100 мг/сут на 1,73 м<sup>2</sup> поверхности тела, а при развитии уремии почечная экскреция оксалатов может снизиться до нормальных значений.

Определить тип первичной гипероксалурии можно на основании биохимических исследований: при 1-м типе первичной гипероксалурии с мочой выделяется значительное количество гликолата – до 100 мг в сутки (норма до 16 мг/сут). Для 2-го типа характерна экскреция с мочой глиоксилата (90–150 мг/сут), что не наблюдается у здоровых лиц и D-глицериновой кислоты до 200–600 мг/сут (в норме не определяется).

Рентгенологически при первичной гипероксалурии выявляется нефро- и уролитиаз.

Тени кальция оксалата могут выявляться в просвете лоханки почек и в почечной паренхиме. В уремической фазе болезни развивается вторичный гиперпаратиреоз, что ведет к рентгенологическим изменениям в костях, как и при других формах почечной остеодистрофии.

Обычные анализы мочи мало информативны, хотя кристаллы оксалата кальция обязательно присутствуют у больных, но этот симптом для первичной гипероксалурии неспецифичен.

Внепочечные отложения оксалатов встречаются на более поздних стадиях заболевания. Клинически наблюдаются блокады сердца, сосудистая недостаточность (спазмы, феномен Рейно, окклюзии; перемежающаяся хромота, гангрена), *livedo reticularis*, патологические переломы костей, сенсорные невропатии (включая слуховую).

Разработана пренатальная диагностика обоих вариантов оксалоза (биопсия ворсин хориона, амниотическая жидкость).

**Лечение.** Основой лечения первичной гипероксалурии являются меры, направленные на снижение синтеза и экскреции оксалатов, а также на предупреждение образования оксалатно-кальциевых камней. Оба метода дают определенный эффект, но пока нет сведений о длительном влиянии их на течение и прогноз заболевания.

Показано ингибирующее действие ионов различных металлов, в частности, магния, на образование мочевых камней, причем используются небольшие дозы окиси магния (0,15–0,2 г в день), так как большие количества могут привести к образованию в мочевом пузыре магниевых-фосфатных камней. Из других, более современных препаратов магния, также можно рекомендовать использование растворимого препарата магния – «Натурал Калм», в состав которого входит магния карбонат (205 мг элементарного магния на одну чайную ложку порошка) и лимонная кислота.

**Дозировка для детей:**

Рекомендуется начинать с небольшого количества порошка (1/4 чайной ложки) и постепенно увеличивать дозу. В зависимости от физических параметров ребенка, ему можно давать от одной четверти чайной ложки до 1 чайной ложки. Детям в возрасте 10 лет и старше назначается 1/2 – 1 чайная ложка «Натурал Калм». Можно применять 1 раз в день или в 2–3 приема. Появление жидкого стула указывает на необходимость уменьшить дозу препарата.

**Приготовление:**

В порошок «Натурал Калм» добавляется горячая вода. Если необходимо немедленно выпить «Натурал Калм», можно добавить в чашку холодной воды.

**Эффективность:**

Особенность «Натурал Калм» состоит в том, что, в отличие от других форм биодобавок на основе магния, он растворим в воде и быстро и полностью усваивается организмом. Он эффективен даже в случаях выраженной дисфункции пищеварительного тракта.

Так как при первичной гипероксалурии имеется дефицит витамина B<sub>6</sub>, многие авторы используют этот витамин в комплексном лечении первичной гипероксалурии (улучшается трансаминирование глиоксилата в глицин). В отличие от других состояний больным с первичной гипероксалурией рекомендуется введение больших доз витамина B<sub>6</sub> – до 400 мг в день в течение 1–3 мес.

Уменьшение содержания кальция в диете эффекта не дает. Показана эффективность перорального применения ортофосфата, что можно связать с возможным снижением концентрации кальция в моче, повышением экскреции неорганических пирофосфатов, уменьшающих степень кристаллообразования в моче. Кроме того, синтетические аналоги неорганических пирофосфатов также дают положительный эффект при первичной гипероксалурии. К таким соединениям относится ксидифон и другие бисфосфонаты. Ксидифон применяют per os в виде 2% раствора в дозе 10–20 мг на кг массы тела за 30 мин до еды, либо в виде крема для втирания в кожу спины (ксикрем 2%, РЕФЕРМ). Используются 4–6 недельные курсы с перерывом в 1–3 мес.

Однако, все проводимые мероприятия играют лишь вспомогательную роль и мало эффективны. Основным видом радикальной терапии является трансплантация печени, так как продукт мутантного гена – фермент, локализуется, прежде всего, в печени. Трансплантация почки у детей с ХПН не приводит к выздоровлению, в связи с тем, что в пересаженной почке так же развивается нефрокальциноз и нефролитиаз с постепенным развитием нефросклероза. У детей с ХПН одновременно проводят пересадку печени и почки.

**Вторичная гипероксалурия**

**Патогенез.** Большинство оксалатов, выводимых с мочой, образуется в процессе обмена веществ из аминокислот – серина, глицина, оксипролина, частич-

но из аскорбиновой кислоты; незначительное количество поступает из кишечника при приеме с пищей оксалогенных продуктов (морковь, шпинат, помидоры, шоколад, кофе и др.). Повышение синтеза оксалатов (кроме наследственной патологии обмена) может быть связано с избыточным образованием в организме их предшественников, дефицитом пиридоксина, отравлением этиленгликолем. Оно отмечается также при подагре и после операций на кишечнике (илеостомия). В последние годы обращено внимание на возможность локального образования оксалатов в почках в связи с разрушением фосфолипидов клеточных мембран, вследствие чего образуются предшественники оксалатов (серин), а также фосфаты, с которыми кальций образует нерастворимые соли.

Непосредственными причинами распада мембранных фосфолипидов являются ишемия почек, активизация эндогенных или появление бактериальных фосфолипаз, воздействие мембранотоксических соединений и, возможно, образование токсических форм кислорода (кислород с неспаренным электроном, супероксиданион, гидроксильный радикал). Нестабильность мембранных структур клеток наследуется, как полигенный признак.

Патогенетическая роль мембранопатии в почечной ткани при формировании оксалатно-кальциевого нефролитиаза и интерстициального воспаления доказана в эксперименте на животных. При введении животным ряда гормональных и негормональных кальцифицирующих агентов (паратгормон, тахистин, витамин D, а также гидроксипролин, натрия фторид) выявляется поражение щеточных каемок канальцевого эпителия при исследовании на уровне световой и электронной микроскопии. При гистологическом исследовании ткани почек экспериментальных животных (совместные исследования с Е.К. Баландиной, В.Я. Буровой) через 2 часа после токсического воздействия в клетках проксимальных и дистальных канальцев появляются отложения коссположительного вещества внутри клеток, отслойка и деструкция апикальной мембраны проксимальных и дистальных канальцев, а через 24 часа появляется выраженная инфильтрация интерстициальной ткани почек. Электронно-микроскопическое исследование почечной ткани показало, что через 2 часа после токсического воздействия кальцифицирующих соединений в апикальной части клеток эпителия проксимальных канальцев резко увеличивается поперечное сечение ворсинок щеточной каемки, отмечаются размытость, уменьшение их количества и снижение осмиофильности, сходное с таковым при патологической кальцификации почечной ткани у человека. Для других видов повреждения наружных клеточных мембран (иммунное, осмотическое и др.) не характерно появление в биологических жидкостях таких значительных количеств азотистых компонентов кислых фосфолипидов, как и отложение кальциевых депозитов в цитозоле и интерстициальной ткани.

Кроме того, при экспериментальном нефрокальцинозе (витамин D<sub>2</sub> – интоксикация) с введением меченого <sup>14</sup>C серина обнаружено, что основным путем биосинтеза <sup>14</sup>C-оксалата является превращение в него серина и этаноламина

(ЭА). По-видимому, этот путь синтеза оксалатов является основным у детей с нефрокальцинозом, вторичной оксалурией и мочекаменной болезнью. Это подтверждается также преимущественным разрушением фракции фосфатидилэтаноламина (ФТЭА) в щеточных каемках почечного эпителия, особенно в корковом слое почек, где расположены проксимальные канальцы, фракции фосфатидилхолина и сфингомиелина, остаются почти сохранными. У больных с вторичной гипероксалурией обычно отмечается снижение антикристаллообразующей способности мочи, что связано с обеднением мочи естественными ингибиторами кристаллообразования, таких как АТФ, пирофосфаты, а так же белка уропонтина, который защищает почку от камнеобразования. С другой стороны, содержащиеся в моче свободные и конъюгированные с этаноламином жирные кислоты, образуют с оксалатом кальция прочные нерастворимые комплексы. Этому так же способствует белок, который находится в различных субклеточных субстанциях, в основном в печени и почках.

**Морфология.** При морфобиоптическом исследовании определяются деструкция щеточных каемок проксимальных и изменения дистальных канальцев с отрывом части из них и заполнением просвета канальцев ШИК-положительным веществом. В случае развития интерстициального процесса у детей с дизметаболической нефропатией с ОКК выявляется выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиция, явления фокального склероза, иногда отмечается мезангиопролиферативная реакция гломерул. В просвете канальцев и интерстиции нередко обнаруживаются кристаллы оксалата кальция.

**Клиника.** Вторичные гипероксалурии, как полигенно наследуемые заболевания имеют свой клинический континуум (схема 10.2).

Показан различный вклад генетических и средовых факторов в формирование оксалатной нефропатии. Выявлено сцепление признаков оксалатного диатеза и оксалатной нефропатии с антигенами тканевой принадлежности I класса, о чем свидетельствует достоверное преобладание у этих детей фенотипа В7 и менее достоверное А28. Наследование оксалатного диатеза и оксалатной нефропатии соответствует модели полигенного наследования, коэффициент наследуемости составляет 40% и 46%, соответственно.



Схема 10.2. Клинический континуум вторичной гипероксалурии

Для вторичной гипероксалурии (независимо от стадии клинического континиума) характерны гипероксалурия и/или оксалатно-кальцевая кристаллурия (крупные агрегированные кристаллы более 12 мкм) при снижении антикристаллообразующей способности мочи, повышенная экскреция с мочой липидов, этаноламина, фосфоэтаноламина. Для вторичной гипероксалурии, связанной с полигеннонаследуемой мембранопатией характерно наличие аналогичной картины у нескольких членов семьи.

Оксалатный диатез диагностируется в случае выше перечисленной лабораторной симптоматики при отсутствии мочевого синдрома и нарушений со стороны функции почек. Для ДНОКК характерно появление мочевого синдрома в виде минимальной гематурии, протеинурии и/или абактериальной лейкоцитурии. Существует корреляция между размерами кристаллов, их агрегированностью и выраженностью клинических проявлений оксалатной нефропатии, а также отсутствие такой корреляции между величиной экскреции щавелевой кислоты и развитием оксалатной нефропатии. У детей с ДНОКК нередко наблюдается абдоминальный синдром, артериальная гипотония, клинические признаки аллергических и псевдоаллергических реакций. Некоторые родители нередко замечают уменьшение объема мочи в течение суток и насыщенный ее характер, что связано с выпадением в осадок большого количества солей. Усиленная потливость в периоды отчетливого уменьшения выделения мочи и при резком повышении ее относительной плотности, по-видимому, позволяет думать о реакции гипоталамо-диэнцефальной области на те обменные сдвиги, которые развиваются в условиях развития мембранопатологического процесса с выходом в кровь этаноламина и других веществ.

Часто сложно провести грань между ДНОКК и тубулоинтерстициальным нефритом (ТИН) метаболического генеза, так как при последнем снижение тубулярных функций почек наступает только на достаточно поздней стадии заболевания. Основой для диагностики может явиться выраженность мочевого синдрома и, прежде всего, гематурии и протеинурии. Подтверждением развития интерстициального процесса является выявление повышенной экскреции ферментов с мочой и микроальбуминурии. Определение селективности протеинурии позволяет выявить тубулярный тип протеинограммы.

Развитие тубулоинтерстициального процесса у детей с ДНОКК может происходить по двум направлениям: во-первых, развитие абактериального воспалительного тубулоинтерстициального процесса за счет воздействия кристаллов оксалата кальция (и других) на активизацию системы комплемента по альтернативному пути, что приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов и активации фактора Хагемана. Кроме того, *in vitro* была установлена возможность образования токсических форм кислорода лейкоцитами под воздействием кристаллов оксалата кальция. Вторым путем является развитие бактериального тубулоинтерстициального процесса у больных с ДНОКК. При этом важное значение играет активация фосфолипаз А и С. Нередко эти два процесса сочетаются.

Оксалатный диатез – распространенное состояние у детей. Проведенные в конце 20-го века популяционные исследования детского населения в эндемичном по мочекаменной болезни регионе с использованием селективного скрининга методом спонтанной кристаллурии и кристаллометрии установили высокую частоту оксалатного диатеза, которая составила 160:1000. Распространенность оксалатной нефропатии была значительно ниже и составила 31,7 на 1000 детей.

При диагностике вторичной гипероксалурии необходимо учитывать сезонность экскреции оксалатов с мочой. В настоящее время выяснено, что у здоровых детей в осенний период (ноябрь) экскреция оксалатов с мочой почти в 2 раза выше, чем весной (май):  $444,1 \pm 26,4$  и  $264,0 \pm 20,0$  мкмоль/сут на  $1,73 \text{ м}^2$  поверхности тела или 9,7 и 5,4 мкмоль/кг массы тела, соответственно. При этом ни у одного ребенка контрольной группы не было выявлено кристаллурии (табл. 1.1). Экскреция такого предшественника оксалатов, как ЭА, выше в тот же период, когда регистрируется усиленная экскреция оксалатов:  $560,0 \pm 210,0$  и  $252,0 \pm 79,0$  мкмоль/сут на  $1,73 \text{ м}^2$  поверхности тела. У здоровых детей не выявлялась активность фосфолипаз А и С в крови и фосфолипазы С в моче. Незначительная активность фосфолипазы А в моче определялась у 10% здоровых детей в весенний период. Сезонные колебания почечной экскреции оксалатов кальция и их предшественников необходимо учитывать при обследовании детских контингентов на выявление оксалурии.

Максимум выраженности дизметаболических нарушений может обусловить возникновение мочекаменной болезни, причем даже в первые годы жизни. В других случаях заболевание чаще выявляется «случайно».

**Лечение.** В основе лечения дизметаболической нефропатии с ОКК лежит регулярное использование лечебной диеты, которая включает рациональное смешанное питание, исключающее функциональную нагрузку для активной части нефрона – тубулярного аппарата. Диета получила название картофельно-капустной, так как состоит в основном из приготовленных разными способами картофеля, капусты и других овощей (табл. 10.2). Предусматривается исключение экстрактивных бульонов и оксалогенных продуктов, в том числе листовых овощей, крепкого чая, какао; разрешаются белый хлеб, свежее свиное сало, растительное и сливочное масло, сметана. С целью «подщелачивания» организма, предотвращения гипокалиемии и гипомagneмии вводится большое количество несладких фруктов (груши, чернослив, курага).

Учитывая растущие потребности детского организма в животном белке, мясо в диете не ограничивается, но рекомендуется только в отварном виде и в первую половину дня. Соотношение основных ингредиентов (белки, жиры, углеводы) в пище поддерживается в пределах возрастных потребностей.

**Детям с дизметаболической нефропатией с ОКК:**

**ЗАПРЕЩАЮТСЯ** продукты с большим содержанием витамина С и щавелевой кислоты: горох, фасоль, бобы, свекла, редька, редис, салат, щавель, шпинат, пет-

Таблица 10.2

**Антиоксалурическая (капустно-картофельная) диета**

<b>Прием пищи</b>	<b>День недели</b>			
	<b>1-й</b>	<b>2-й</b>	<b>3-й</b>	
Завтрак	Отварной картофель в сметане. Хлеб белый с маслом. Напиток из кураги	Каша гречневая. Хлеб белый с маслом. Напиток из абрикосов	Пшенинная каша. Хлеб белый с маслом. Напиток из груш	
Обед	Суп вегетарианский. Рулет мясной с картофелем. Хлеб черный.	Щи вегетарианские. Бефстроганов с картофелем. Хлеб черный. Яблоки.	Щи вегетарианские. Котлеты мясные с картофелем. Хлеб черный. Яблоки.	
Полдник	Картофель печеный. Напиток из яблок.	Тушеный картофель с мясом. Напиток из яблок.	Картофель печеный. Яблоки.	
Ужин	Капустные котлеты со сметаной. Хлеб белый с маслом. Напиток из груш.	Картофельные котлеты со сметаной. Хлеб белый с маслом. Напиток из груш.	Капустная запеканка. Хлеб белый с маслом. Компот из яблок.	
<b>Прием пищи</b>	<b>День недели</b>			
	<b>4-й</b>	<b>5-й</b>	<b>6-й</b>	<b>7-й</b>
Завтрак	Тушеная капуста. Хлеб белый с маслом. Груши.	Геркулесовая каша. Хлеб белый с маслом. Компот из кураги.	Тушеный картофель со сметаной. Хлеб белый с маслом. Груши.	Тушеная капуста. Хлеб белый с маслом. Напиток из кураги.
Обед	Суп рисовый вегетарианский. Суфле мясное с тушеным картофелем. Хлеб черный. Арбуз.	Щи вегетарианские. Мясной фарш с картофелем. Хлеб черный. Арбуз.	Суп картофельный. Голубцы с мясом. Хлеб черный. Арбуз.	Щи вегетарианские. Рулет мясной с картофелем. Хлеб черный. Арбуз.
Полдник	Отварной картофель со сметанным соусом.	Картофель печеный. Яблоки.	Картофель печеный. Яблоки.	Картофель печеный. Яблоки.
Ужин	Картофельные котлеты со сметанным соусом. Хлеб белый с маслом. Груши.	Тушеный картофель со сметаной. Хлеб белый с маслом. Напиток из яблок. Груши.	Капустные котлеты со сметаной. Хлеб белый с маслом. Напиток из груш.	Картофельные оладьи. Груши.

рушка, укроп, шиповник, смородина, цитрусовые. Кальцийсодержащие продукты: сыр, творог, какао, крепкие бульоны, мясные и рыбные консервы.

**РАЗРЕШАЮТСЯ В ОГРАНИЧЕННОМ КОЛИЧЕСТВЕ:** крупяные, мучные, макаронные изделия, сливочное масло, молоко, молочные продукты жидкие, яйцо, макароны, помидоры, вываренное мясо и рыба, вареные колбасные изделия, лук, кукуруза.

**РАЗРЕШАЮТСЯ:** бананы, яблоки (кроме антоновки), груши, кизил, сливы, айва, персики, абрикосы, земляника, клубника, все бахчевые культуры, картофель, белокочанная капуста, огурцы, клюквенный морс, минеральная вода «Смирновская», «Славянская», «Бжни», «Нафтуса».

Применение картофельно-капустной диеты в течение 2–3 недель сопровождается статистически достоверным снижением экскреции оксалатов, что сочетается с улучшением мочевого синдрома. Картофельно-капустная диета назна-



чается на 3 недели с 3-х недельными перерывами. В перерывы ребенок получает диету № 5 по Певзнеру.

В обычной диете содержится от 97 до 930 мг оксалатов, но только 2,3–4,5% из них в норме адсорбируются в кишечнике. Показано, что и при первичной гипероксалурии адсорбция оксалатов из кишечника не изменяется и составляет 1,4–5,6% пищевых оксалатов. В физиологических условиях 10% экскретируемых с мочой оксалатов образуются из аскорбиновой кислоты и 40% – из глицина.

Картофель содержит умеренное количество щавелевой кислоты, которая почти не всасывается из желудочно-кишечного тракта, так как в этом продукте имеются значительные количества кальция, удерживающего оксалаты в нерастворенном состоянии и обеспечивающего практически полное выведение их с калом. В продуктах животного происхождения, как правило, мало щавелевой кислоты, однако, значительные ее количества содержатся в соединительной ткани: сухожилиях, хрящах, богатых коллагеном, и, следовательно, ближайшими предшественниками оксалатов – аминокислотами: ОН-пролином и глицином.

Для увеличения диуреза назначается большое количество жидкости (2 л на 1,73 м<sup>2</sup> поверхности тела). Высокожидкостный режим очень важно поддерживать в ночное время, когда моча более концентрирована, что создает условия для кристаллизации различных солей.

При лечении дизметаболической нефропатии с оксалатно-кальциевой кристаллурией показано применение средств, стабилизирующих клеточные мембраны: антиоксидантов, димефосфона, ксидифона, солей калия и магния, повторных курсов витаминов В<sub>6</sub>, А, Е.

Витамин В<sub>6</sub> применяется в дозе 1–3 мг/кг/сутки в первую половину дня в комбинации с витаминами А (1000 Ед на год жизни в сутки) и Е (1–1,5 мг/кг/сутки, но не более 15 мг/сутки) курсами по 3 недели в квартал. Использование витамина Е ограничено у детей в пубертатный период.

С мембраностабилизирующей целью весной и осенью используются 3–4 недельные курсы 15% димефосфона (1 мл на каждые 5 кг веса, 30 мг/кг в 3 приема) или 2% ксидифона (5–10 мг/кг/сутки, 0,25–0,5 мл/кг 2% раствора в 3 приема) в течение 2–4 недель.

**ДИМЕФОСФОН** – отечественный мембраностабилизирующий препарат, способный восстанавливать дыхательное фосфорилирование в мембранах митохондрий, что приводит к снижению процессов перекисидации липидов.

**КСИДИФОН** – комплексобразующий, мембраностабилизирующий препарат, улучшающий включение кальция в митохондрии, предупреждает отложение нерастворимых солей кальция в тканях организма (подробнее см. раздел 3).

У детей с ДНОКК применяются с осторожностью препараты магния, так как при их передозировке возможно развитие магниевых солей в мочевых путях. Из препаратов магния используется **ОКИСЬ МАГНИЯ** (до 7 лет – 100 мг в 2 приема, от 7 до

Таблица 10.3

**Прописи лекарственных сборов  
для лечения детей с обменными  
нефропатиями (Чистякова А.И., 1994) [24]**

№ 1: брусника, лист спорыш, трава береза, лист	2 части 2 части 1 часть
№ 2: толокнянка, лист кукурузные рыльца	1 часть 1 часть
№ 3: укроп, семя земляника лесная, плоды и лист петрушка, лист смородина черная, лист	1 часть 2 части 2 части 2 части
№ 4: фенхель, плоды брусника, лист одуванчик, корень шиповник, плоды кукурузные рыльца	1 часть 2 части 1 часть 1 часть 1 часть

10 лет – 150 мг в 3 приема, старше 10 лет – 200 мг в 2 приема) в течение 3–4 недель ежеквартально.

Более эффективно действует растворимый препарат магния – “НАТУРАЛ КАЛМ», который содержит магния карбонат и лимонную кислоту (205 мг элементарного магния на одну чайную ложку порошка). Дозировка: детям до 10 лет – 1/4 чайной ложки в 1 прием, детям старше 10 лет 1/2 – 1 чайной ложки в 1–2 приема.

У детей с ДНОКК широко используются фитопрепараты и лекарственные растения, обладающие литолитическим действием, улучша-

ющие обменные процессы, способствующие выведению продуктов обмена не только через мочевыделительную систему, но и через желудочно-кишечный тракт, а также антиоксиданты, особенно содержащие флавоноиды. Фитотерапия должна проводиться регулярно с использованием сборов трав, включающих не более трех по 1 месяцу ежеквартально: спорыш, укроп, золотая розга, земляника лесная, хвощ полевой, мята перечная, пырей, кукурузные рыльца (табл. 10.3).

Из комбинированных фитопрепаратов рекомендуется использовать цистон, фитолизин или канефрон.

**ЦИСТОН** – комбинированный препарат растительного происхождения. Комплекс биологически активных веществ, входящих в состав Цистона, оказывает литолитическое, диуретическое, спазмолитическое, противомикробное и противовоспалительное действие. Применяется в комплексной терапии мочекаменной болезни, кристаллурии, инфекций мочевыводящих путей, подагры. Дозы: по 1–2 таблетки 2–3 раза в день в течение 2–3 месяцев, при необходимости повторными курсами.

**ФИТОЛИЗИН** – комплексный растительный препарат, обладающий мочегонным, спазмолитическим и противовоспалительным действием. В состав препарата входят экстракты корней пырея, стальника, кожуры лука, листа березы, семян фенхеля, петрушки, травы золотой розги, гречки, хвоща и птичьего горца с добавлением эфирных масел шалфея, сосны, мяты. Назначают по 1/4–1 чайной ложке пасты, растворенной в 1/2 стакана теплой воды, 3 раза в день повторными курсами по 2–4 недели.

**КАНЕФРОН** – комбинированный препарат растительного происхождения, обладает спазмолитическим, мочегонным, а также умеренным противовоспалитель-

тельным и бактерицидным действием. Применяется по 10–25 капель или по 1 драже 3 раза в день в течение 6–8 недель (подробнее см. раздел 3).

Из минеральных вод применяются «Бжни», «Нафтуса», «Славяновская», «Смирновская» и некоторые другие по 3–5 мл/кг/сутки на три приема длительностью до 1 месяца 2 раза в год.

При развитии тубулоинтерстициального нефрита метаболического генеза дополнительно применяются курантил (дипиридамо́л) 6–8 мг/кг/сут в три приема на протяжении 3–6 месяцев, более длительные курсы мембраностабилизирующих препаратов (ксидифон, димефосфон) и комбинированных фитопрепаратов, прежде всего, цистона.

В таблице 10.4 суммированы лечебно-профилактические средства, используемые на разных стадиях ДНОКК:

При наслоении микробно-воспалительного процесса проводят курсы лечения антибиотиками и уросептиками.

**Диспансерное наблюдение.** Для профилактики кальциевого нефролитиаза рекомендуется диспансерное наблюдение за детьми из семей, в которых имеется наследственная предрасположенность к мочекаменной болезни с проведением регулярного профилактического лечения, включающего диетотерапию, питьевой режим, витаминотерапию (А, Е, В<sub>6</sub>) и другие, прежде всего, фитопрепараты.

**Вторично обусловленная оксалурия.** Третью группу составляют больные, у которых развивается оксалурия и/или ОКК как фоновое состояние при других заболеваниях органов мочевой системы (гломерулонефрит, интерстициальный нефрит, пиелонефрит и др.) или в результате воздействия терапии, которая применяется для лечения этих заболеваний (например, большими дозами преднизолона). В этом случае оксалурия и/или ОКК обусловлены вторичным мембранопатологическим процессом, вызванным основным заболеванием почек. Кроме того, многие препараты, используемые для лечения заболеваний почек, вызывают или усиливают мембранопатологический процесс. В патогенезе вторичного мембранопатологического процесса ведущую роль играют: окислительный стресс, активация моноаминоксидаз, нарушение местной антиоксидантной защиты, активация фосфолипаз, что приводит к ускоренному обмену мембранных фосфолипидов и развитию нестабильности цитомембран.

**Принципы терапии** такие же, как и при лечении детей с дизметаболической нефропатией с ОКК.

**Четвертая группа** – это нефропатия, развивающаяся под воздействием неблагоприятных экологических факторов, которые приводят к развитию вторичного мембранопатологического процесса и клинически проявляется оксалурией и/или ОКК с появлением мочевого синдрома в виде персистирующей гематурии и/или протеинурии. В терапии этих пациентов используют, кроме диетотерапии и препаратов, применяемых при лечении дизметаболической нефро-

Таблица 10.4

### Основные лечебно-профилактические средства на различных стадиях ДНОКК

Лечебные и диетические средства	Дозы, период и длительность приема		
	Оксалатный диатез	ДНОКК	ТИН метаболического генеза
Антиоксалурическая диета	по 6 недель весной и осенью	6 недель ежеквартально	6 недель ежеквартально
Повышенный питьевой режим (2 л/1,73 м <sup>2</sup> в сутки)	+	+	+
Минеральные воды типа «Бжни», «Нафтуся», «Славяновская», «Смирновская»	3–5 мл/кг/24 ч по 3–4 недели весной и осенью	3–5 мл/кг/24 ч 6 недель ежеквартально	3–5 мл/кг/24 ч 6 недель ежеквартально
Витамин В <sub>6</sub>	1–3 мг/кг/24 ч 3–4 недели весной и осенью	1–3 мг/кг/24 ч 3–4 недели ежеквартально	1–3 мг/кг/24 ч 3–4 недели ежеквартально
Витамин А	1000 ЕД/год/24 ч 2–3 недели весной и осенью	1000 ЕД/год/24 ч 2–3 недели ежеквартально	1000 ЕД/год/24 ч 2–3 недели ежеквартально
Витамин Е	1–1,5 мг/кг/сут (не более 15 мг/сут) 2–3 недели весной и осенью	1–1,5 мг/кг/сут (не более 15 мг/сут) 2–3 недели ежеквартально	1–1,5 мг/кг/сут (не более 15 мг/сут) 2–3 недели ежеквартально
Оксид магния: до 7 лет – 100 мг/24 ч в 2 приема, 7–10 лет – 150 мг/24 ч в 3 приема, старше 10 лет – 200 мг/24 ч в 2 приема	2–3 недели весной и осенью	3–4 недели ежеквартально	3–4 недели ежеквартально
"Натурал Калм" до 10 лет – 1/4 чайной ложки в 1 прием, старше 10 лет 1/2–1 чайной ложки в 1–2 приема	2–3 недели весной и осенью	3–4 недели ежеквартально	3–4 недели ежеквартально
Димефосфон 15% 1 мл на каждые 5 кг веса в 3 приема или	–	3–4 недели ежеквартально	3–4 недели ежеквартально
Ксидифон 2% 10 мг/кг/сут в 3 приема	–	3–4 недели ежеквартально	3–4 недели ежеквартально
Курантил 6–8 мг/кг/сут в 3 приема	–	–	3–6 мес. 2 курса в год
Цистон или	2–3 недели весной и осенью	3–4 недели ежеквартально	2–3 месяца 2–3 курса в год
Фитолизин или	2–3 недели весной и осенью	3–4 недели ежеквартально	3–4 недели ежеквартально
Сборы трав (не более трех)	2–3 недели весной и осенью	3–4 недели ежеквартально	3–4 недели ежеквартально

патии с ОКК, элиминацию причинного фактора, энтеросорбенты, мембраностабилизирующие препараты. Более подробно см. главу 11.

### **Урикозурические нефропатии**

Урикозурические нефропатии – патология почек, возникающая при нарушении обмена пуринов или при так называемом “мочекислот” диатезе, когда поражение почек обусловлено избыточным поступлением в почки уратов. Сюда же относится и патология почек при ксантинурии.

Термин “мочекислый диатез” был предложен Н.Ф. Филатовым в 1902 г. М.С. Маслов (1964) обратил внимание на высокую частоту нервно-психических отклонений у детей с уратным диатезом и он называл его – нервно-артритическим. По данным эпидемиологических исследований, проведенных Л.Н. Астаховой (1985) распространенность гиперурикемии составила у детей 16% [1].

Урикозурические нефропатии могут быть первичными и вторичными в зависимости от причины усиления биосинтеза мочевой кислоты в организме. Первичная нефропатия возникает при первичном наследственно-обусловленном дефекте метаболизма мочевой кислоты (подагра, синдром Леш-Нигана), а вторичная – как осложнение других заболеваний – при миелопролиферативной болезни, хронической гемолитической анемии, алкоголизме и лекарственной терапии (салуретики, нестероидные противовоспалительные препараты, циклоспорин А и др.), неблагоприятных экопатологических воздействий (свинец, малые дозы радиации и др.).

### **Уратная нефропатия**

Под **уратной (подагрической) нефропатией** понимается прогрессирующее заболевание почек, связанное с несбалансированностью урикоземии и урикозурии, которая проявляется гематурией и/или протеинурией, уратной кристаллурией с формированием ТИН и/или мочекаменной болезни (МКБ).

**Патогенез.** Среди генетических факторов гиперурикемии выявлены основные энзиматические дефекты, проявляющиеся в раннем возрасте. Сюда относится дефицит глюкозо-6-фосфатазы (КФ3.1.3.9), гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (КФ2.4.2.8) (частичный и полный) и повышение каталитической активности фосфорибозил-пиро-фосфатсинтетазы (КФ3.5.4.19). При всех этих дефектах резко повышена продукция пуриновых оснований, что обуславливает высокий уровень 5-фосфорибозил-1-пирофосфата в клетках и ускоряет цепь реакций деградации пуринов.

У многих больных, кроме генетических факторов, в повышении биосинтеза уратов в организме играет роль избыточное питание. Установлено, что азот глицина включается в молекулу уратов у больных подагрой в 3 раза быстрее, чем у здоровых людей. Это доказывает наличие усиленной продукции уратов при гиперурикемии. Такие же изменения выявлены при изучении включения в ураты глутамина. При изучении экскреции аминокислот с мочой обнаружено значительное усиление выведения глутаминовой кислоты, что обусловлено блоком ее метаболизма. Почечный клиренс гу-

таминовой кислоты нормален, а клиренс серина, треонина и, в особенности, глутамин-а повышен даже при ограничении белка в пище. Недавно было показано, что часть уратов в организме может быть связана с белками плазмы (5–6%). Это говорит о том, что не все ураты способны свободно фильтроваться в клубочках. При подагре увеличивается процент уратов, прочно связанных с белком.

В норме клиренс уратов составляет от 3,6 до 7,6 мл/мин, а при подагре – в 1,5 раза выше – 5,8 – 8,7 мл/мин. В канальцах реабсорбируется около 98% профильтрованных в первичную мочу уратов. Реабсорбция и секреция уратов, по всей видимости, происходит в дистальных отделах нефрона. Уменьшение экскреции почками уратов встречается значительно реже, чем выраженное усиление их биосинтеза. У некоторых больных этот дефект является основной причиной гиперурикемии, так как среди них не выявлено лиц с повышенной активностью фосфорибозилпирофосфатсинтетазы (КФ3.5.4.19) или с дефицитом гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (КФ2.4.2.8). Предполагается, что отложение уратов может быть результатом дефицита урат-солюбилизирующих протеогликанов в тканях, относительно плохо снабжаемых кровью, и последующего повреждения лизосом. Это усиленное разрушение приводит к локальному перенасыщению ткани моновалентной солью мочевой кислоты и образованию кристаллов.

Растворимость моновалентной соли мочевой кислоты в биологических жидкостях ( $\text{pH } 7,4$ ,  $t = 37^\circ\text{C}$ , концентрация натрия – 140 ммоль/л) составляет 0,57 ммоль/л. При охлаждении, снижении  $\text{pH}$ , повышении концентрации ионов натрия снижают порог кристаллизации уратов и приводит к образованию кристаллов и формированию камней.

**Морфология.** Макроскопически при тяжелых случаях уратурии почки представляются внешне измененными, значительно уменьшенными в размерах. Субкапсулярная поверхность, в большинстве случаев, бугристая и покрыта мелкими рубцами. Ширина коркового слоя может быть уменьшена. Мозговой слой и пирамиды также могут быть уменьшены и содержать белые линии отложений мочевой кислоты, расположенные радиально. В лоханке можно обнаружить мочевиновые камни. При световой микроскопии выявляются различной степени поражения клубочков от почти нормальных до частично, или полностью, гиалинизированных. В канальцах также отмечаются атрофия, дилатация или очаги регенерации. В интерстициальной ткани обнаруживается лимфоцитарная инфильтрация и фиброз, что типично для интерстициального нефрита. Собираательные канальцы могут быть дилатированы и содержать кристаллы уратов, гиалиновые цилиндры и кальциевые конкременты. Кристаллы мочевой кислоты располагаются диффузно, в виде отдельных скоплений. Характерными областями отложения уратов является интерстициальная ткань мозгового слоя, пирамид или сосочков, где они могут быть окружены лимфоцитами и гистиоцитами. Кроме того, кристаллы уратов встречаются в просвете собирательных канальцев мозгового слоя почек. Общеизвестным считается, что повреждение почек начинается с обструкции собирательных протоков с последующей атрофией,

дилатацией, вторичным некрозом и фиброзом проксимальных канальцев. Наиболее высокая концентрация уратов у человека обнаруживается в области петель Генле нефрона, где особенно высока также концентрация натрия и чаще всего выявляются отложения мочекислого натрия (мононатриевый моногидрат мочевой кислоты). Почечная пирамида, мозговой слой и интерстиций содержат значительное количество кислых мукополисахаридов.

**Клиническая характеристика и течение.** Выделение мочевой кислоты обеспечивается почками и желудочно-кишечным трактом. С мочой выводится 2/3 синтезированной в организме мочевой кислоты. Почки, как орган, ответственный за элиминацию мочевой кислоты, при гиперурикемии и гиперурикозурии страдают рано. В основе уратной нефропатии лежит неиммунный диффузный интерстициальный процесс, связанный с накоплением уратов в прилегающих к собирательным трубкам интерстициальной ткани. Клинические проявления уратных нефропатий отличаются скудностью и обнаруживаются значительно реже по сравнению с морфологическими, с чем и связана малая изученность этой патологии на ранних стадиях и трудности диагностики.

Уратурия, как причина, обусловившая поражение почек, выявляется у 14–26% больных. Уратные нефропатии представляют собой хронически протекающие заболевания, характеризующиеся умеренной протеинурией, микрогематурией и мочекислот кристаллурией. Результаты обследования детей с уратурией и их родственников выявили обменные нарушения, носящие семейный характер. Очень информативным оказался генеалогический анализ родословных, что позволяет выявлять определенный спектр почечной и внепочечной патологии среди родственников. Первые проявления заболевания (изолированный мочевой синдром) возникают в раннем детском возрасте. Содержание мочевой кислоты в крови у здоровых детей в возрасте от 1 года до 7 лет составляет в среднем  $2,03 \pm 0,2$  мг%, старше 7 лет –  $2,8 \pm 0,2$  мг%. Экскреция мочевой кислоты с мочой считается превышающей норму при уровне более 1 мг на 1 мл, когда возникает опасность повреждения интерстициальной ткани почек, сосудов и камнеобразования.

Для уратной нефропатии характерно латентное развитие процесса, которое у детей обычно протекает без клинических признаков подагры со стороны суставов. На ранних этапах заболевания мочевой синдром непостоянен. Наряду с этим при мочекислот диатезе могут наблюдаться симптомы, напоминающие почечную колику: боли в пояснице, дизурия, макрогематурия. Уратные нефропатии часто осложняются пиелонефритом и у 5–41% – по наблюдению различных авторов – уролитиазом. Для больных с уратной нефропатией характерна олигурия, особенно в жаркий летний период: суточный диурез падает до 300–400 мл, моча высокого удельного веса (1032–1040) и в ней появляется значительный густой осадок кирпичного цвета. Соответственно, эти больные предъявляют жалобы на дизурию и, нередко, макрогематурию. При этом отсутствуют всякие внепочечные симптомы заболевания. На этапах обследования у них исключают

ют наличие конкрементов в мочевых путях, аномалии развития, опухоли и туберкулез почек. Со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, гемограммы, неспецифических показателей иммунитета, протеинограммы изменений не выявляется. В более поздние стадии развивается гепаторенальный синдром и изменения показателей липидного обмена. Таким образом, уратные нефропатии у детей по характеру клинико-лабораторных проявлений и течению не укладываются в диагноз гломерулонефрита как иммунного заболевания и пиелонефрита – как микробно-воспалительного процесса.

При экскреторной урографии у части детей выявляются признаки интерстициального нефрита. При наслоении пиелонефрита присоединяются симптомы интоксикации и бактериурия. В этом случае пиелонефрит характеризуется торпидным течением и резистентностью к обычной терапии.

При ретроспективном анализе течения беременности у матерей наблюдаемых больных выявлена высокая отягощенность акушерского анамнеза: у 31,7% матерей беременность протекала с токсикозом на протяжении всего срока. У 40% – с выраженным токсикозом второй половины беременности. Характерна высокая частота среди родственников мочекаменной болезни, хронически протекающих заболеваний почек (гломерулонефрит, пиелонефрит), холецистита, гипертонии, ожирения, подагры. У 14,3% матерей обследованных больных детей имеет место вегето-сосудистая дистония по гипотоническому типу. Тяжелая почечная патология у больных может развиваться без клинических проявлений подагры. Мочекислые камни при подагрической гиперурикемии встречаются в 5–38% случаев. Факторами, способствующими образованию уратных камней, являются: кислая реакция мочи (рН 5,5–5,7), резкое повышение уровня уратов в ней (по уровню экскреции и по концентрации) и, возможно, аномалии строения мочевых путей, ведущие к локальному осаждению мочевой кислоты. Частота уратного литиаза при гиперурикемии (более 6,4 мг%) в 100 раз больше, чем в общей популяции. Иногда мочекислые камни образуются у больных при нормальной экскреции уратов, но при постоянно низком рН мочи ночью. Риск образования мочекислых камней в почке повышается у больных с илеостомией, у которых усилена экскреция натрия с мочой и снижено соотношение Na/K у них повышается экскреция с мочой уратов и резко снижается рН мочи.

**Лечение.** Лечение нефропатий при нарушении обмена пуринов включает обязательное лечение первичного заболевания. Основная задача при лечении больных с гиперурикемией – снизить ее концентрацию в крови ниже 6 мг%, чтобы установить отрицательный тканевый баланс.

Диетотерапия занимает важное место при лечении заболеваний, обусловленных нарушением обмена пуринов.

**ЗАПРЕЩАЕТСЯ** включать в диету следующие продукты: кофе, какао, шоколад, орехи, грибы, бобы, жареное мясо, птица, мясные и рыбные консервы, маринады, копчености, субпродукты, шпроты, сардины, паштеты, бананы, мед, красное вино.



**РАЗРЕШАЕТСЯ** в ограниченном количестве: мясо (особенно телятина), язык, свинина, рыба (карп, судак, семга, треска), соль, хлеб, баклажаны, желток, вареное мясо 3 раза в неделю, черника, земляника, малина, абрикосы, сливы, виноград.

**РЕКОМЕНДУЕТСЯ** включать в питание: молочно-растительные продукты, крупы, лимон. Регулярно проводить разгрузочные дни: фруктовые, картофельные, молочнокислые, употреблять щелочные минеральные воды.

Показан повышенный питьевой режим.

В настоящее время для терапии заболеваний, обусловленных гиперурикемией, применяются: колхицин, аллопуринол и оротовая кислота.

Механизм противовоспалительного эффекта колхицина до конца не выяснен. Однако, известно, что препарат стимулирует продукцию коллагеназы в клетках, секретию стероидных гормонов, снижает выход гистамина и лизосомальных гидролаз из тучных клеток, подавляет секрецию тиреоидных гормонов, катехоламинов и т.д. Колхицин подавляет транспорт большинства пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, блокирует выход кининов в плазму. В результате лечения колхицином экскреция уратов с мочой или уровень их в крови не изменяются, но возрастает скорость их обмена, и снижается общее их содержание в организме. Многие авторы рекомендуют длительный непрерывный прием колхицина для профилактики обострений и осложнений гиперурикемии (0,5–2 мг в день от 18 месяцев до 10 лет). Ряд авторов считают, что все больные с уровнем уратов в крови более 90 мг/л должны постоянно принимать с профилактической целью умеренные дозы колхицина. Это связано с тем, что даже асимптоматическая гиперурикемия зачастую является причиной развития микроангиопатий, приводящих к необратимой патологии сердца, гипертензии, отложению кристаллов уратов в ткани почек и изменению функций тромбоцитов. При лечении колхицином возможны осложнения: желудочно-кишечные расстройства (рвота, тошнота, боли в животе и диарея), повышение свертывающей способности крови, изменение функции костного мозга с лейкопенией и тромбоцитопенией, иногда возникает алоpecia, которая исчезает через 3–12 недель после прекращения лечения.

Аллопуринол является ингибитором ксантиоксидазы и блокирует переход 6-тиопурина в 6-тиопуриновую кислоту, что клинически проявляется снижением уровня уратов в крови и в моче уже через 24–48 ч после приема, но при этом повышается уровень предшественников уратов (ксантина, гипоксантина) в крови и моче. Суточная доза препарата составляет 200–300 мг в 2–3 приема в течение 6–12 мес. Возможными осложнениями терапии аллопуринолом являются повышение уровня ксантина в крови, появление токсического эпидермального некроза, гепатита, алопеции, лейкопении, тромбоцитопении.

Оротовая кислота в дозах 2–6 мг/24 часа также снижает уровень мочевой кислоты в крови за счет урикозурического эффекта. Рекомендуются уродан, магурлит и их аналоги. В качестве мембранотропного средства используется ксидифон.

### ***Редкие наследственные заболевания с нарушением метаболизма пуринов***

**БОЛЕЗНЬ ЛЕШ-НИХАНА** – более редкий синдром, поражающий исключительно мальчиков, при котором возникают проявления урикозурической нефропатии. Тип наследования – рецессивный, связанный с X-хромосомой. Определен мутантный ген – Hq26-q27.2, в котором чаще выявляется делеция.

**Патогенез.** Болезнь обусловлена полным наследственным дефектом гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (КФ2.4.2.8). При отсутствии гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы блокировано образование промежуточных продуктов метаболизма пуринов, в том числе пуриновых нуклеотидов, и весь цикл синтеза пуринов идет в направлении синтеза мочевой кислоты.

**Клиника.** Клинически характеризуется выраженной гиперурикемией, отложением мочевой кислоты и ксантина в почках, развитием МКБ, часто гематурией. Типичны неврологические нарушения: хореоатетоз, судорожный синдром, умственная отсталость, аутоагрессия с серьезными самоповреждениями. Большинство больных погибает во 2-ю или 3-ю декаду жизни от ХПН.

**Лечение.** Применяется диетотерапия и лечение, которое используется при терапии урикозурической нефропатии. При развитии МКБ – проводится консервативное и оперативное лечение, включая ультразвуковое дробление камней. При развитии ХПН – проводится симптоматическая терапия.

**КСАНТИНУРИЯ** – редкая наследственно обусловленная патология, которая характеризуется заменой в моче мочевой кислоты на ксантин и гипоксантин. Тип наследования: аутосомно-доминантный, редко – аутосомно-рецессивный.

При ограничении пуринов в пище отмечается полное отсутствие мочевой кислоты в крови и моче. Из 24 описанных в мировой литературе больных у 8 образовались ксантиновые камни в мочевыводящих путях. Патология сочеталась с миопатией у 3 больных, из которых у 2 обнаружены отложения кристаллов гипоксантина или ксантина в мышцах. Заболевание обусловлено дефицитом активности ксантиноксидазы (КФ1.2.3.2). В проведенных исследованиях клетки биоптатов тонкой кишки и печени, больных ксантинурией, почти не содержали указанного энзима, обладающего активностью по отношению к гипоксантину, ксантину и ксантоптерину. У некоторых больных детей, помимо образования ксантиновых камней, отмечается выраженная ксантинурия. У многих из них во взрослом состоянии не обнаруживается снижение активности ксантиноксидазы. Экскреция ксантина не зависит от применяемой больным диеты.

**Лечение.** Лечение ксантинурии не разработано. Основой лечения является диета, которая используется при лечении урикозурической нефропатии. При наличии камней проводится консервативное и оперативное лечение.

### ***Нефропатии, связанные с нарушением обмена цистина***

Выделяют 2 варианта наследственных заболеваний с поражением почек, обусловленных нарушением обмена цистина: цистинурию и нефропатический цис-

тиноз (синдром Абдергальдена-Линьяка-Кауфмана, семейный цистиновый диатез, болезнь накопления цистина), которые принципиально отличаются по патогенезу, клиническим проявлениям, тактике лечения и прогнозу.

### **Цистинурия**

**Цистинурия** – наследственное заболевание, обусловленное нарушением мембранного транспорта цистина и диаминокарбоновых аминокислот – аргинина, лизина и орнитина. Тип наследования – аутосомно-рецессивный.

В 1810 году Wollaston первым описал необычную разновидность конкрементов и дал название «cystic oxide» (кистозная окись). В последствие Berzelius выяснил, что на самом деле в состав камней окись не входит, и назвал вещество цистином, т.к. местом происхождения являлся мочевой пузырь. В 1908 г. A. Garrod определил цистинурию, как врожденное нарушение метаболизма серо-содержащей аминокислоты. Данное убеждение сохранялось до середины XX века, пока Dent и Rose не отметили патологическую экскрецию с мочой диаминокарбоновых аминокислот – орнитина, лизина и аргинина у пациентов, страдающих цистинурией, в то время как их сывороточный уровень оставался нормальным. В 1961 году Milne с соавт. отметили снижение абсорбции диаминокарбоновых аминокислот в кишечнике больных данным заболеванием.

Цистинурия распространена с различной частотой, практически, по всему земному шару. Благодаря скрининговым программам новорожденных удалось установить распространенность данного заболевания в различных странах. Так, например, в США она составляет 1:15000, в Австралии 1:4000, в Англии 1:2000. Также достаточно часто цистинурия отмечается у ливийских евреев, живущих в Израиле – около 1:2500. Распространенность по международным данным составляет около 1:7000. Частота цистинурии в детской популяции составляет среди гомозигот 1:20 000, при включении и гетерозигот – частота 1:6000. Биохимическими методами показано, что повышенная почечная экскреция цистина обнаруживается у 1:250 жителей Европы.

Уролитиаз при цистинурии чаще встречается у лиц мужского пола, что связано с анатомическими особенностями строения мочевой системы. Среди больных с МКБ цистиновые камни в почках обнаруживаются примерно у 2% взрослых и 10% детей.

**Патогенез.** В основе заболевания лежит аутосомно – рецессивный дефект, заключающийся в нарушении транспорта цистина и диаминокарбоновых аминокислот: аргинина, орнитина и лизина в проксимальных канальцах и тонкой кишке.

В последние годы все большее внимание уделяется генетическим исследованиям цистинурии.

Данная патология является результатом мутации в любом из двух генов – SLC3A1 и SLC7A9, отвечающих за транспорт диаминокарбоновых аминокислот проксимальными канальцами.

В основе заболевания лежит наследственно обусловленное нарушение транспорта цистина, аргинина, лизина и орнитина, как в проксимальных канальцах почек, так и в кишечнике. Установлено существование двух транспортных систем (I и II) для цистина и двух (II и III) для диаминомонокрбонowych аминокислот. При этом вторая транспортная система, общая для цистина и диаминомонокрбонowych аминокислот, располагается в люминальной (обращенной в просвет канальца) стенке тубулярного эпителия. Именно генная мутация, приводящая к нарушению работы второго транспортного канала обуславливает развитие типичного симптомокомплекса цистинурии. Раздельные транспортные системы (I и III) располагаются в базолатеральных (боковых) мембранах канальцевого эпителия и они обеспечивают, в основном, метаболические потребности самой эпителиальной клетки. При развитии генной мутации I транспортной системы возможно развитие изолированной цистинурии.

Цистинурия является генетически гетерогенным заболеванием, и выделяют 3 клинико-генетических варианта (типа) на основании биоптатов слизистой кишечника гомозигот и экскреции с мочой цистина у гетерозигот:

- I тип – вызван мутациями в обоих аллелях гена *SLC3A1*, который локализован на хромосоме 2p16.3. Отсутствует транспорт цистина и диаминомонокрбонowych кислот в почках и кишечнике. Данный тип – полностью рецессивное заболевание, при котором оба родителя экскретируют нормальные количества цистина (0–100 ммоль/г креатинина). Риск нефролитиаза при данном типе очень высок.

Типы мутаций гена *SLC3A1*: missense мутации, nonsense мутации, сплайсинговые мутации, делеции.

II и III типы цистинурии являются аллельными вариантами одного генного локуса, который расположен на хромосоме 19q13.1 :

- II тип – вызван мутациями обеих аллелей *SLC7A9*. Транспорт цистина в почках снижен наполовину, транспорт диаминомонокрбонowych кислот в почках и кишечнике отсутствует. У гетерозигот обычно отмечается увеличение экскреции цистина и диаминомонокрбонowych аминокислот с мочой.
- III тип – вызывается 1 мутацией в *SLC3A1* и 1 мутацией в *SLC7A9*. Цистинурия смешанного типа может быть вызвана взаимодействием двух мутантных генов, и белка, кодируемого геном 19q непосредственно взаимодействуя с gBAT в сегменте S3 проксимального канальца. Отмечается сниженный транспорт цистина и диаминомонокрбонowych кислот в почках при нормальном – в кишечнике. У гетерозигот обычно отмечается увеличение экскреции цистина и диаминомонокрбонowych аминокислот с мочой.

Наиболее часто встречаются цистинурия I типа и сочетание I и III типов (компаундные гетерозиготы). Обнаружены несколько типов мутаций: 6 типов миссенс-мутаций, наиболее частыми из которых являются мутация мет-467-тре гена *SLC3A1* в западно-европейской популяции и T216M в юго-восточной Евро-

пе, а также делеции, сплайсинговые мутации, нонсенс-мутации и др., которые затрагивают ген, кодирующий транспортный белок для цистина и нейтральных аминокислот, относящийся к классу олигомеров rBAT, семейству мембранных гликопротеинов. Точкой приложения белка являются сегменты S1 и S2 проксимальных почечных канальцев. У ряда больных с цистинурией описаны сбалансированные транслокации хромосом, в частности, хромосом 14q22 и 20p13.

**Морфология.** При цистинурии выявляются кристаллы цистина в почечной ткани, поражение тубулярного эпителия, интерстициальные изменения. У части детей наблюдаются признаки интерстициального нефрита, пиелонефрита, нефросклероза, нефролитиаза.

**Клиника.** Отмечаются различия в клинической картине у гомозигот и гетерозигот. У гомозигот заболевание может проявляться уже на первом году жизни в виде отставания в физическом развитии, связанного с постоянной потерей таких незаменимых аминокислот как аргинин и лизин, и признаками инфекции мочевой системы. У детей наблюдается нарушение мочеиспускания, интоксикация, повышение температуры. В моче часто определяется гематурия, лейкоцитурия и протеинурия. Уролитиаз, часто с характерными приступами почечной колики, чаще всего формируется к 3–5 годам, но может выявляться и раньше. У гетерозигот, особенно у девочек, заболевание чаще всего протекает бессимптомно и заболевание можно заподозрить при выявлении кристаллов цистина в моче. В моче нередко выявляется микрогематурия. Интерстициальный нефрит формируется медленно и обычно диагностируется в подростковом возрасте или у взрослых.

При всех формах цистинурии наблюдается повышенное выделение цистина с мочой, что приводит у части детей к развитию нефроуролитиаза за счет образования цистиновых камней. В физиологических условиях цистин фильтруется в клубочковом аппарате почек и почти 90% его реабсорбируется в почечных канальцах благодаря деятельности активной транспортной системы. Цистин является малорастворимой аминокислотой (концентрация насыщенного раствора цистина при pH 7,0 составляет не более 400 мг/л) и поэтому при высокой концентрации цистина в моче, особенно, в условиях кислой реакции мочи, легко образуются кристаллы, формирующие в последующем цистиновые камни. Считается, что цистиновые камни образуются у 1–3% детей с цистинурией. Выведение цистина с мочой у больных цистинурией в 2–4 раза больше чем в норме и составляет 250 мг/г креатинина. Нормальной считается экскреция цистина с мочой менее 20 мг/24 часа. Максимальный предел растворимости цистина при физиологическом уровне pH мочи составляет около 300 мг/л. Однако, дети могут формировать цистиновые камни уже при экскреции цистина 75 мг/24 часа.

При цистинурии у пациентов отмечаются симптомы, характерные для нефролитиаза. Чисто клинические проявления невозможно отличить от более часто встречающихся оксалатных камней. Именно поэтому тщательный сбор анамнеза может стать первым шагом к постановке диагноза. Наличие повторных, множественных,

камней характерно для цистинурии. Необходимо отметить, что конкременты цистина могут формировать “коралловидные камни”. Данный термин был выбран в связи с тем, что конкременты заполняют собирательную систему и по форме напоминают коралл. Необходимо сказать, что, кроме сходства клинических проявлений цистиновых и минеральных камней, смешанные по составу конкременты могут составлять до половины камней при цистинурии. Так, у пациентов с гомозиготной цистинурией, могут отмечаться камни с преимущественным содержанием оксалатов и меньшим – цистина. В различных исследованиях было показано наличие сопутствующих физиологических нарушений, таких, как гиперкальциурия (5,3–18,3%), гиперурикозурия (7–22%), гипоцитратурия, у пациентов с цистинурией. Инфекции мочевыводящих путей отмечались у 34% больных данным заболеванием.

Диагноз цистинурии может быть заподозрен у любого пациента при наличии камней в почках в анамнезе, с текущими явлениями уролитиаза, отягощенным семейным анамнезом по мочекаменной болезни и специфическом янтарном окрасе камней.

**Диагностика.** У детей с мочекаменной болезнью необходимо исключать цистинурию, так как ее частота составляет по данным разных авторов от 0,7 до 10%. Заболевание диагностируется на основании выявления характерных шестигугольных кристаллов цистина при микроскопическом исследовании мочевого осадка. Однако, при наличии щелочного pH мочи их нахождение затрудняется. К сожалению, кристаллы удается найти лишь у небольшого количества пациентов.

Диагноз становится верифицированным при установлении повышенной экскреции цистина и диаминокарбоновых кислот (аргинина, лизина и орнитина) с мочой методом тонкослойной хроматографии или высоковольтного электрофореза. В норме с мочой выделяется 75–125 мг цистина на 1 г креатинина. Экскреция цистина с мочой более 250 мг/г креатинина обычно свидетельствует о гомозиготной цистинурии. Окончательный диагноз может быть выставлен на основании исследования состава камней.

В биоптатах почечной ткани выявляются кристаллы цистина в интерстиции и эпителии почечных канальцев. Учитывая, что имеется первичная и вторичная формы цистинурии необходимо клинко-генеалогическое исследование семьи.

**Терапия.** Основной целью при терапии цистинурии является снижение уровня цистина ниже 250 мг на 1л мочи. Лечение проводится под контролем уровня цистина в моче (цианиднитропруссидный тест), концентрация которого поддерживается на уровне менее 150–200 мг цистина на 1 л мочи. Необходимо постараться профилактировать формирование новых камней. Эту задачу можно решить двумя путями: снижая концентрацию цистина в моче, или повышая его растворимость.

Подбор диеты является неотъемлемой частью терапии. В ряде исследований отмечалось, что потребление метионина может приводить к высокой экскреции цистина. Метионин является предшественником цистина и содержится во многих продуктах, таких как мясо, соя, яйца, пшеница. Также на экскрецию цистина влияет употребление в пищу солей. Так, например, в исследовании Jaeger P. с соавт. отме-

чается, что при уменьшении потребления в пищу солей натрия отмечалось достоверное снижение экскреции цистина с мочой. К сожалению, эффект от снижения употребления в пищу солей натрия ограничен. Кроме того, данная диета трудно выполнима. Тем не менее, рекомендуется снизить прием солей до 2 г/24 часа.

**ЗАПРЕЩАЕТСЯ** включать в диету белковые продукты, богатые серосодержащими аминокислотами: творог, яйца, рыба. Контролируется количество метионина (предшественник цистина), которое должно не превышать 0,7 г/сут. Такое значительное ограничение незаменимой кислоты проводится 3–4 недели ежеквартально.

**РАЗРЕШАЕТСЯ** в ограниченном количестве: мясо (особенно куриное), язык, печень, почки.

**РЕКОМЕНДУЕТСЯ** включать в питание: молоко, рис, морковь, свеклу, картофель, помидоры, бананы, цитрусовые. Возможно использование картофельно-капустной диеты.

Диета с ограничением метионина до 0,7 г в сутки применяется не более 3–4 недель в квартал и чередуется с “печеночным” столом (стол № 5 по Певзнеру).

Важным является ощелачивание мочи с целью предупреждения кристаллизации цистина, для чего используются щелочные минеральные воды, ощелачивающее обильное питье, натрия гидрокарбонат, блемарен, цитратные смеси.

Самой важной диетической мерой является гидратация, которая приводит к снижению концентрации цистина в моче. Было показано, что адекватная гидратация уменьшала частоту формирования камней у 67% пациентов с цистинурией. Возможен мониторинг гидратации путем определения удельного веса мочи. Рекомендованный удельный вес – 1010. С целью гидратации могут быть использованы различные виды жидкости. Полезным является использование фруктовых соков, таких как апельсиновый, т.к. они ощелачивают мочу.

У детей с цистинурией, осложненной уролитиазом используются препараты D-пенициллинамина, Thiola, купренил и мембраностабилизирующие средства [2, 6]. Первым, из лекарственных препаратов применявшимся для лечения цистинурии является D-пеницилламин – хелатообразующее средство, которое переводит цистин в более растворимую дисульфидную форму [4]. Данный препарат приводит к формированию комплексов в 50 раз более растворимых, чем цистин, однако его применение ограничено, в связи с большим количеством побочных эффектов: желудочно-кишечные нарушения, аллергические реакции с подъемами температуры и кожными проявлениями, артралгии, лейкопения, тромбоцитопения, протеинурия с нефротическим синдромом. Вышеперечисленные побочные эффекты встречаются приблизительно у половины пациентов и, зачастую, становятся причиной прекращения терапии. Для лечения цистинурии используется пеницилламин в дозе 30 мг/кг/сут в 4 приема (в 1 таблетке 250 мг) или артамин (1 капсула содержит 150 или 250 мг пеницилламина). В связи с токсичностью препарата, антиметаболическим действием на пиридоксин используется тактика длительного его назначения в уменьшенных дозах (10–12 мг/кг/

сут в 4–5 приемов). Для уменьшения побочных явлений препарата дополнительно назначают пиридоксин.

В настоящее время препаратом выбора для лечения больных с цистинурией является  $\alpha$ -Меркаптопропионилглицин, который относится к хелатообразующим средствам второго поколения и обладает сходным действием с D-пеницилламином, но имеет значительно меньше побочных эффектов. Стартовая доза составляет 400 мг/24 часа, разделенных на несколько приемов, однако она может быть увеличена до 800–1200 мг/24 часа. Кроме того, может быть применен тиопропин в дозе 20–40 мг/кг в сутки. Терапия хелаторами, в том числе и второго поколения, дает большое количество побочных эффектов, включая тромбоцитопению, агранулоцитоз, токсическое поражение почек. Ожидается, что хелатирующий агент третьего поколения – буцилламин будет более эффективен и менее токсичен, чем используемые до настоящего времени хелаторы.

Каптоприл, также относящийся к группе сульфгидрильных препаратов, предложен в последнее время для лечения цистинурии. Полученные данные относительно эффективности применения препарата очень противоречивы.

В комплексном лечении цистинурии кроме пиридоксина 1–3 мг/кг/сут в течение 2–3 месяцев, используется витамин А 6600 МЕ в сутки в течение 4–5 недель и токоферол 5% раствор по 1 капле на 1 год жизни в течение 4–5 недель. Эти препараты оказывают положительное влияние на обмен солей щавелевой кислоты и улучшают функциональное состояние проксимальных канальцев почек. В качестве альтернативы оперативному лечению и более перспективным считается локальный хемолитиаз, при котором методом чрескожной нефростомии вводят в зону обнаружения конкрементов растворы N-ацетилцистеина или Thiola с последующим чрескожным удалением частиц. В последние годы у детей все чаще стали применять локальную литотрипсию. Необходимо отметить, что при всех видах терапии мочекаменной болезни при цистинурии возможно рецидивирование цистиновых камней, что требует постоянного проведения профилактических мероприятий (диетотерапия, питьевой режим, профилактическое применение препаратов). При выявлении у детей признаков пиелонефрита или интерстициального процесса проводится соответствующая терапия.

**Прогноз.** У детей с цистинурией, особенно осложненной уролитиазом нередко развивается ХПН, связанная с прогрессированием интерстициального процесса.

Профилактика цистинурии базируется на результатах медико-генетического консультирования и определения степени генетического риска повторного рождения больного ребенка. Для раннего выявления заболевания рекомендуется массовое обследование детских контингентов на цистин в моче. При раннем выявлении цистинурии в доклинической стадии рекомендуется диета и наблюдение за детьми в связи с возможностью рецидивирования цистиновых камней и формирования хронической почечной недостаточности.



## *Глава 11.*

### **Эконефропатии у детей**

Проведенные в последние годы эколого-физиологические исследования свидетельствуют о том, что одной из важнейших детерминант, определяющих состояние здоровья, является состояние окружающей среды. На этом основании принято считать, что модель современной медицины, прежде всего – экологическая, так как в 80% случаев болезнь возникает вследствие повреждающего действия окружающей среды.

Состояние здоровья детей является одним из наиболее чувствительных интегральных медико-биологических показателей, характеризующих качественные характеристики среды обитания и степень загрязнения биосферы различными ксенобиотиками Демин В.Ф., 1995, Вельтищев Ю.Е., Фокеева В.В., 1992).

Особенностью современного этапа развития техногенного общества в условиях урбанизированных территорий является многофакторность экопатогенных воздействий на человека. Так, в ряде регионов страны на организм детей оказывают одновременное влияние от 30 до 120 химических вредных веществ, содержащихся в количествах выше 5–10 ПДК. А если учесть влияние в ряде регионов других факторов: радиационных, химических веществ, содержащихся в продуктах питания, воде и др., то крайне сложно вычленить ведущий фактор в том или ином регионе и определить патогенетические механизмы формирования патологии у детей конкретного региона.

Эпидемиологические исследования, проведенные в целях медико-экологической экспертизы конкретной территории, позволяют выявить ведущие медицинские проблемы региона, идентифицировать факторы риска, имеющие значение для формирования патологии, повысить эффективность специальных – клинических, гигиенических, экспериментальных и других исследований, установить наличие причинно-следственных связей между факторами окружающей среды и заболеваемостью (Вельтищев Ю.Е., 2001).

Действующие в условиях экологически неблагоприятной среды факторы (химические, физические, биологические) вызывают отклонения в состоянии здоровья населения в виде соматических нарушений. При этом закономерности возникновения массовой соматической патологии вследствие действия неблагоприятных факторов внешней среды имеют существенные отличия от таковых при инфекционных заболеваниях.

Латентный период массовой неинфекционной патологии под воздействием больших доз ксенобиотиков обычно продолжителен (месяцы, годы), часто неизвестен, значительны индивидуальные колебания по принципу “доза-время-эффект”.

В последние десятилетия обращено внимание на учащение патологии органов мочевой системы в популяции (Игнатова М.С., 1994). Вероятно, что увеличение частоты нефропатий в популяции обусловлено влиянием неблагоприят-

Таблица 11.1

**Механизмы участия почки в выведении токсинов**

<b>Механизм</b>	<b>Уровень включения</b>	<b>Биохимические основы</b>
Внутриклеточный транспорт	Эпителий проксимальных канальцев	Энергозависимый процесс (митохондрии)
Метаболическое разрушение	?	Система оксидаз
Внутриклеточное связывание белками	Эпителий канальцев	Цитоплазматический белок с (металлотионеин)
Реакции мембран и пиноцитоз	Внутриклеточные вакуоли	Лизосомальные ферменты

ных антропогенных факторов внешней среды, в частности, расширением использования в быту и на промышленных предприятиях ассортимента химических веществ, в том числе и тяжелых металлов. С воздухом, водой, пищей они воздействуют на различные системы организма. Однако, основным органом поражения оказываются почки, как орган выводящий экотоксины. Экскретируемые вещества, проходящие путь от клубочкового капилляра до дистального канальца, на каждом этапе могут проявить свое повреждающее действие. Существуют данные о том, что патология почек может служить в качестве "индикатора" вредных воздействий аномальных концентраций тяжелых металлов на организм. В настоящее время известно 4 механизма выведения токсинов почками: клеточный транспорт, разрушение в результате обменных процессов (деградация), внутриклеточное связывание с белками и пиноцитоз (табл. 11.1).

Уязвимость канальцев для нефротоксинов также связана с их естественной нормальной функцией. В мозговом слое почек имеется множество противоточных систем для обеспечения элиминации ненужных продуктов с минимальной потерей воды. Вследствие этого реабсорбируются и рециклируются низкомолекулярные компоненты, особенно мочевины. Однако, нейтральные токсиканты и их метаболиты могут накапливаться в интерстициальной ткани, где, в зависимости от их химических свойств, они могут способствовать развитию воспалительного процесса через активацию медиаторов. Основными механизмами развития патологии почек при воздействии различных нефротоксинов являются прямое воздействие на клубочки, в частности, на мезангиальные клетки и развитие некроза тубулярных клеток.

Считается, что главную роль в токсическом повреждении клеток играют несколько механизмов, в том числе нарушение функции лизосом, изменение мембран и окислительный стресс. В настоящее время общепризнано, что гомеостаз  $Ca^{++}$  в клетке и клеточные функции с участием ионов кальция являются важнейшими мишенями множества самых разнообразных патофизиологических процессов, включая гибель клеток, вызванную токсическими веществами, в том числе и ксенобиотиками. Многие фармацевтические препараты и химикаты (тяжелые металлы, пестициды) нарушают кальциевую транспортную систему. При повреждении клетки, вызванном токсичными химикатами, в ней накапливаются

ся ионы кальция и свободные кислородные радикалы, разрушающие клеточные компоненты, в частности, митохондрии.

Метаболическая деградация или трансформация ксенобиотиков чаще всего происходит в печени. Однако, следует отметить, что и в почках имеется много аналогичных ферментных систем. Метаболизм лекарств и химикатов в почках может приводить к образованию метаболитов, которые более токсичны, чем исходные соединения.

Идентификация нефротоксических агентов важна для диагностики и профилактики развития заболеваний почек, вызванных этими токсическими субстанциями. Экспериментальные модели на животных используются для идентификации потенциальных нефротоксических веществ. Кроме того, используются культуры тканей различных типов клеток нефрона *in vitro*, изолированные органеллы и изучаются ферментные системы. Тем не менее, экстраполяцию результатов, полученных на экспериментальных моделях и *in vitro*, необходимо проводить крайне осторожно. Рутинные лабораторные тесты для измерения почечной функции недостаточно чувствительны для раннего определения повреждения почек нефротоксинами. Для этого необходимо использование специально разработанных методов, позволяющих уже на раннем этапе фиксировать начало патологического процесса в почечной ткани в результате токсического действия ксенобиотиков.

До сравнительно недавнего времени прямую связь между загрязнением внешней среды прослеживали лишь при заболеваниях органов дыхания, кожи, желудочно-кишечного тракта. По-видимому, это обусловлено тем, что указанные органы имеют непосредственную связь с внешней средой. Такое положение объясняется тем, что благодаря большим функциональным резервам почек даже тяжелые повреждения, вызываемые в них различными веществами, могут не сопровождаться клиническими проявлениями. Это в значительной степени маскирует патологические изменения в почках. Химические агенты, поступающие в организм ребенка с воздухом, водой, пищей воздействуют на различные системы организма. Однако одним из основных органов поражения оказываются почки, как орган, выводящий токсические вещества. При этом токсическое вещество может проявить повреждающее действие на всем протяжении нефрона: от клубочкового капилляра до дистального канальца. Дополнительное воздействие на тубулоинтерстициальную ткань почки может произойти путем контакта с ксенобиотиками из сосудистой системы, оплетающей канальцы.

Основные патогенетические механизмы формирования экологически детерминированных заболеваний почек могут быть как опосредованными, в частности, иммунопатологическими, когда тяжелые металлы выступают в качестве гап-тенов, так и прямыми – непосредственное токсическое повреждение отдельных структурных элементов почки: гломерул, канальцев и/или интерстициальной ткани. Попавшие в организм металлы соединяются с белками крови, а затем откладываются в органах и тканях. Почки при этом являются “критичес-

ким" органом, т.е. наиболее подверженным воздействию тяжелых металлов, так как являются основным органом выделения их из организма.

Тяжелые металлы из организма преимущественно выводятся почками во время клубочковой фильтрации, в процессе которой тяжелые металлы оказывают влияние на орган выведения. Одним из механизмов такого влияния может быть мембранотропный эффект, другим – повреждение сосудистой стенки, в результате чего в органе возникает ишемия и, как следствие этого, – склероз и интерстициальный фиброз почечной ткани.

### ***Особенности поражения почек в регионах с высоким уровнем применения пестицидов***

Среди природных и антропогенных неблагоприятных факторов окружающей среды в сельской местности приоритетными признаны пестициды. Несомненно, что токсичность, способность к кумулятивному эффекту и тератогенное действие пестицидов весьма существенно влияют на состояние здоровья детского населения и, в частности, на развитие хронических заболеваний органов мочевой системы.

В настоящее время можно считать доказанным факт влияния неблагоприятных экологических факторов на распространенность болезней органов мочевой системы у детей. Установлено, что частота подтвержденной почечной патологии в сельскохозяйственном регионе с высоким уровнем применения пестицидов (в основном медьсодержащих, хлор- и фосфорорганических) составила 177,4 на 1000 детского населения, что в 3,5 раза выше по сравнению с контрольным регионом, где общая территориальная нагрузка пестицидами была в 30 раз ниже (Османов И.М., 1996). Отличался и характер нефропатий: в загрязненном регионе преобладали болезни с заболеваниями почек, которые клинически протекали как дизметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией. Практически для всех этих детей характерно нарушение антикристаллообразующей функции мочи по отношению к оксалату кальция. Очевидно, это связано с воздействием пестицидов на обмен кальция, что приводит к перенасыщению мочи солями кальция и образованию плохо растворимых кальциевых солей.

Пестициды способствуют образованию кристаллов в мочевых путях за счет развития дефицита ингибиторов кристаллообразования и, прежде всего, дифосфонатов и пирофосфатов. Кроме того, некоторые пестициды и их метаболиты являются активаторами преципитации и роста кристаллов. Однако, выделить влияние одного конкретного пестицида на кристаллообразование не представляется возможным, так как в регионах с повышенным их содержанием используется более десятка различных видов.

Дальнейшее прогрессирование патологического процесса приводит к развитию мочекаменной болезни, обструктивного пиелонефрита, интерстициального нефрита, которые значительно преобладают в структуре заболеваний ОМС у детей в загрязненном пестицидами регионе, по сравнению с контрольным.

Следует отметить, что для нефропатий, обусловленных воздействием пестицидов, характерно раннее нарушение функции почек, в основном – по тубулярному типу. Это проявляется, прежде всего, нарушением ацидификации мочи, снижением концентрационной функции почек, а также нарушением суточного ритма мочеиспускания. Клубочковая фильтрация при этом не снижается. На снижение тубулярных функций почек оказывают влияние, в основном, медьсодержащие, хлор- и фосфорорганические пестициды как за счет блокирования SH-групп, так и в связи с активацией окислительных процессов, что приводит к повреждению цитомембран нефротелия и развитию тубулоинтерстициального процесса в почечной ткани.

У детей с заболеваниями почек, проживающих в регионе с высоким содержанием пестицидов, отмечается высокая частота сочетанной патологии. Особенно часто определяются заболевания желудочно-кишечного тракта (гастриты, гастродуодениты), аллергические заболевания (атопический дерматит, бронхиальная астма, астматический бронхит) и заболевания сердечно-сосудистой системы, преимущественно в виде вегето-сосудистой дистонии.

Учитывая, что одним из важнейших факторов риска формирования заболеваний органов мочевой системы является наследственная предрасположенность был проведен поиск ассоциаций между нефропатиями и генетическими маркерами – полиморфными белками крови. Обнаружено, что наибольший риск формирования дизметаболических нефропатий в регионе, загрязненном пестицидами связан с накоплением генетических факторов риска – аллеля Нр\*2 системы гаптоглобина, неблагоприятных систем трансферрина и третьего компонента комплемента. Вероятно, у детей, имеющих 1 или несколько генетических факторов риска, в условиях повышенного уровня поступления пестицидов в организм легче развиваются метаболические нарушения. Это связано с активацией перекисно-радикальных реакций за счет снижения трансформации ионов железа в деионизированную форму.

Как известно, степень поражения почечной ткани при воздействии ксенобиотиков, в том числе и пестицидов, зависит не только от длительности их воздействия, но и от дозы. Однако, изучение взаимосвязи в системе “доза-эффект” при изолированном и комбинированном действии малых доз медьсодержащих, хлорорганических и фосфорорганических пестицидов на организм в целом или на отдельные системы и функции, возможно лишь в условиях эксперимента. В эксперименте была выявлена зависимость степени выраженности патоморфологических изменений в почечной ткани от суммарной дозировки изолированного, сочетанного или комбинированного воздействия пестицидов. Морфологический анализ гистологических препаратов почек экспериментальных животных выявил широкий спектр изменений, отражающих токсическое воздействие даже низких доз пестицидов на внутриклеточные и внеклеточные структуры. При этом воздействие хлорофоса проявляется преимущественно цитотоксическим действием с признаками выраженной дистрофии и явлениями цитолиза, а также развитием

склеротических изменений в мозговой части почек. При воздействии хлорокиси меди и гексахлорциклогексана преимущественно повреждается сосудистая система почек с нарушением их проницаемости. Отмечено влияние малых доз пестицидов на структуру митохондрий с последующим изменением других компонентов клетки, что, очевидно, лежит в основе изменения почечной ткани за счет нарушения тканевого дыхания. При сочетанном или одновременном применении пестицидов, в частности, хлорофоса и хлорокиси меди наибольшие изменения отмечаются со стороны тубулоинтерстициальной ткани почек.

### ***Особенности поражения почек в регионе, загрязненном тяжелыми металлами***

В одном из промышленных регионов Московской области было обращено внимание на большую частоту поражения почек, которая проявлялась персистирующей гематурией и/или протеинурией. Частота патологии почек у детей в этом регионе (по обращаемости) составила 60 на 1000 детского населения, что почти в 3 раза выше, чем в среднем по России.

Проведенные исследования показали, что в указанном регионе наблюдается высокая частота нефропатий, которая составила 187,6 на 1000 детского населения. При этом ведущее место в структуре нефропатий занимали заболевания почек, проявляющиеся гематурией как изолированной, так и в сочетании с оксалатно-кальциевой кристаллурией, которые практически у всех детей сопровождались выраженными мембранопатологическими изменениями.

В связи с массовостью поражения почек были проведены комплексные экогеохимические исследования водопроводной воды, почвы, донных отложений открытых водоемов, снега и растений, которые выявили загрязнение ряда микрорайонов города солями тяжелых металлов – кадмием, хромом и сурьмой.

Выявлена повышенная экскреция выделения тяжелых металлов (кадмий и хром) с мочой у детей, проживающих в этом регионе (рис. 11.1).

Выявлена высокая концентрация кадмия в почечной ткани детей из региона, загрязненного тяжелыми металлами и погибших от случайных причин. Концентрация кадмия у этих детей в почечной ткани была более, чем в 100 раз выше по сравнению с детьми из другого региона (рис. 11.2). В почечной ткани плодов от матерей, проживающих в регионе, загрязненном тяжелыми металлами, уровень кадмия оказался низким, что указывает на медленное его накопление в течение длительного промежутка времени.

Поражение почек у детей, проживающих в данном регионе, вероятно, обусловлено активацией процессов перекисного окисления липидов солями тяжелых металлов. Данное предположение подтверждает то обстоятельство, что у 2/3 обследованных детей из этого региона отмечается повышенная активность ксантиноксидазы – одного из ключевых ферментов метаболизма пуриновых оснований, которые участвуют в индукции процессов перекисного окисления липидов.

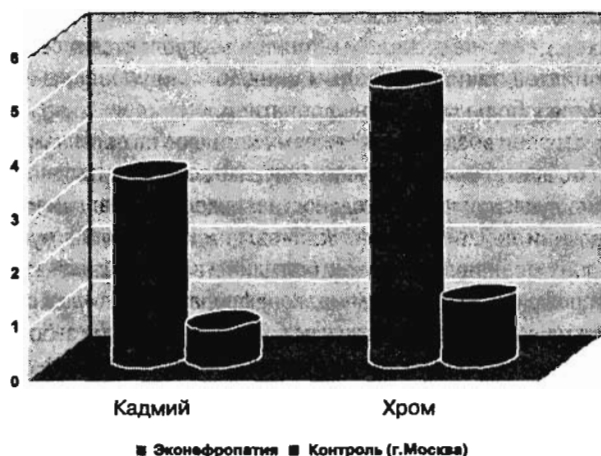


Рис. 11.1. Уровень экскреции кадмия и хрома с мочой (мкг/мл) у детей с эконефропатией

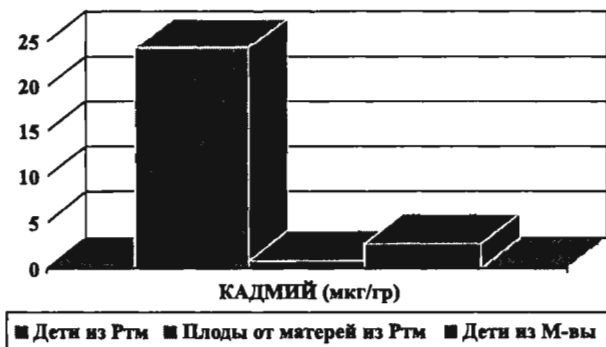


Рис. 11.2. Уровень кадмия в почечной ткани детей, погибших от случайных причин и плодов от матерей из региона, загрязненного тяжелыми металлами (Ртм)

Известно, что многие белки активируются или ингибируются в зависимости от распределения ионов кальция в клетке и поэтому тяжелые металлы, в первую очередь, конкурируют с кальцием и нарушают функцию ферментов. Установлено, что активность кальций-зависимой АТФ-азы у половины детей из региона с повышенным содержанием тяжелых металлов снижена. В то же время отмечена активация процессов пероксидации и фосфолипаз А и С. У этих больных выявлены тяжелые морфологические изменения митохондрий в нефротелии.

Механизм действия тяжелых металлов заключается как в повреждении цитомембран нефротелия в результате токсического влияния на ферментные системы, либо через активацию окислительных процессов, так и в непосредствен-

ном токсическом их влиянии на клеточные компоненты. Следует иметь в виду, что токсическое действие тяжелых металлов усугубляется в связи с недостатком их антагонистов, таких, как медь и цинк, низкий уровень экскреции, которых наблюдается у больных с эконефропатией.

При оценке степени воздействия тяжелых металлов на организм ребенка, в частности, на почки, важно учитывать индивидуальную чувствительность детей. Косвенно об индивидуальной чувствительности к тяжелым металлам можно судить на основании реакции лейкоцитоллиза. Установлена повышенная чувствительность лейкоцитов крови к свинцу и кадмию у большинства детей с эконефропатией.

Среди факторов риска формирования эконефропатий высокую значимость имеют патологическое течение беременности и острые респираторные заболевания матери в период беременности. Кроме того, важным предрасполагающим фактором к развитию нефропатий являются аномалии развития органов мочевой системы.

Установлена значительно более высокая частота аномалий органов мочевой системы у детей с эконефропатией, по сравнению с больными с дизметаболической нефропатией (рис. 11.3).

Можно предположить, что тяжелые металлы могут оказывать в антенатальный период как непосредственное тератогенное действие, так и опосредованное за счет развития вторичного гипоиммунного состояния у матери, сопровождающегося вирусными заболеваниями в период беременности. У детей с аномалиями развития органов мочевой системы нефропатии манифестируют значительно раньше, о чем свидетельствует значительно более высокая частота обнаружения у них мочевого синдрома (более чем в 2 раза), по сравнению с детьми без аномалий органов мочевой системы.

Важным фактором, который может определять повышенную чувствительность детей к воздействию тяжелых металлов, является наследственная предрасположенность. Изучение родословных показало более высокую частоту заболеваний у членов семей детей, проживающих в загрязненном регионе, по сравне-

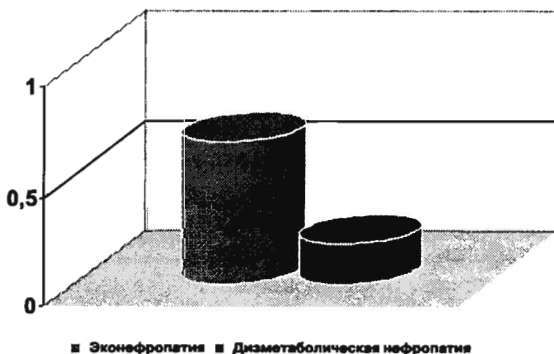


Рис. 11.3. Частота аномалий органов мочевой системы у детей с эконефропатией



нию с контрольной группой, в том числе заболеваний органов мочевой системы, сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта.

Поиск ассоциаций между заболеваниями почек и генетическими маркерами - полиморфными белками выявил достоверные различия по системам трансферина, кислой фосфатазы и третьего компонента комплемента. Редкие варианты трансферина, как указывалось выше, являются неблагоприятным фактором в отношении устойчивости организма к заболеванию. Безусловно, что лишь одна констатация факта наличия экологических вредностей без их расшифровки недостаточна для того, чтобы предпринять меры, направленные на элиминацию вредного агента, а является только началом клинико-экологической диагностики. Сложность выявления повреждающего фактора нередко состоит в том, что отмечается не изолированное, а комбинированное воздействие различных химических соединений. В этой связи чрезвычайно важно вычлнить основное повреждающее вещество.

У детей в загрязненном тяжелыми металлами регионе обнаружен повышенный уровень экскреции с мочой кадмия, мышьяка, сурьмы и хрома в отличие от экологически чистого контрольного региона.

Эконефропатия у детей из региона, загрязненного тяжелыми металлами, имеет свои клинико-морфологические особенности. Для нее характерно постепенное начало заболевания, поэтому нефропатия выявляется обычно случайно и это объясняет существенное различие распространенности заболеваний почек в этом регионе по обращаемости и при клинико-эпидемиологическом исследовании. Впервые заболевание чаще выявляется в дошкольном возрасте и проявляется непостоянной гематурией, изолированной или в сочетании с оксалатно-кальциевой кристаллурией с постепенным снижением тубулярных функций почек. Причем, страдает функция как дистальных, так и проксимальных канальцев. Это проявляется повышенной экскрецией с мочой альбумина, бета-2-микроглобулина, калия, натрия, магния, нарушением концентрационной функции почек, снижением показателей ацидоаммониегенеза. У части детей могут иметь место комбинированные нарушения функции почек в виде снижения клубочковой фильтрации и дисфункции канальцев.

С возрастом выраженность гематурии нарастает. У детей с отягощенной наследственностью по заболеваниям почек и, особенно по мочекаменной болезни, гематурия обнаруживается в более раннем возрасте. Одновременно с гематурией в большинстве случаев определяется гипероксалурия и, реже, уратурия. Помимо мочевого синдрома, определяются признаки нестабильности почечных цитомембран в виде липидурии, этаноламинурии, аминокацидурии, снижения антикристаллообразующей способности мочи. Морфологической основой эконефропатии является тубулоинтерстициальный нефрит с преобладанием склерозирования интерстиция и наличием признаков дизэмбриогенеза почечной ткани в виде "штампованных канальцев" и гроздьевидного расположения гломерул. Электронномикроскопическая картина характеризуется значительно выраженным склеротическим процессом в тубулоинтерстиции с диффузным повреждением митохондрий нефротелия.



**Схема 11.1.** Схема формирования поражения почек в регионе с повышенным уровнем тяжелых металлов

Таким образом, на основании клинической картины эконефропатии, лабораторных признаков, свидетельствующих о выраженности мембранопатологических процессов, а также признаков гипоиммунного состояния разработана гипотеза о формировании экологически детерминированной нефропатии на основе сочетанного мембранопатологического влияния тяжелых металлов, поступающих в небольших количествах, но постоянно в организм детей, проживающих на загрязненной территории.

При этом, в первую очередь заболевание манифестирует у детей, имеющих повышенную индивидуальную чувствительность, что определяется наследственными и семейными факторами риска развития патологии, а также наличием аномалий органов мочевой системы. Предложена схема формирования поражения почек в регионе с повышенным уровнем тяжелых металлов (схема 11.1).

### **Методы реабилитации и лечения эконефропатий у детей**

Функциональная реабилитация детского организма и лечение экологически детерминированных патологических состояний могут быть эффективными лишь при одновременной экологической реабилитации, то есть осуществления мероприятий по прекращению загрязнения окружающей среды. Очень важно защитить беременную женщину и ребенка от контактов с опасными поллютантами, вплоть до рекомендаций семье изменить место жительства. Дети должны быть обеспечены экологически чистым, сбалансированным по возрасту питанием, чистой водой и витаминами.

Комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий должен предусматривать наличие следующих пунктов:

- снижение интенсивности реакций организма в ответ на действие химических агентов;
- повышение общей и иммунологической реактивности организма;

- воздействие на нервно-психические нарушения;
- иммуномодулирующую терапию в случае иммунной недостаточности;
- гипосенсибилизирующую терапию при явных признаках сенсибилизации организма;
- элиминационную (эфферентную, выводящую) терапию;
- специальные методы лечения при хронических формах патологии;
- функциональная реабилитация при наличии стойких нарушений функции органов и систем.

Показания к назначению лекарственных средств определяются выраженностью системно-органной симптоматики или наличием специфических проявлений ксеногенной интоксикации. По мере возможности следует избегать назначения лекарственных препаратов, особенно в комбинации, так как мало известно о их взаимодействии с ксенобиотиками. Вместе с тем, фармакогенетические реакции на лекарственные химиопрепараты имеют много общего с экогенетическими реакциями на ксенобиотики, а подавляющее большинство фармацевтических препаратов сами представляют собой ксенобиотики.

Учитывая, что при эконефропатии основными патогенетическими факторами их развития являются активация процессов перекисного окисления липидов с развитием мембранопатологического процесса и накопление тяжелых металлов в почечной ткани, то лекарственные препараты, в свою очередь, должны обладать мембраностабилизирующими свойствами и способностью выводить тяжелые металлы из организма. Вместе с тем, использование хелаторов, которые выводят тяжелые металлы исключительно через почки нерационально, так как это может способствовать усугублению мембранопатологического процесса за счет повышения концентрации токсиканта в почечной ткани.

Для этой цели предпочтительным является назначение энтеросорбентов, которые выводят тяжелые металлы преимущественно через кишечник (Османов И.М. и соавт., 2000). Из препаратов этой группы у детей с эконефропатиями хорошо зарекомендовали себя препараты альгиновой кислоты: альгинат натрия, альгисорб и др. Это препараты, которые являются комплексонами и практически не всасываются в желудочно-кишечном тракте. В качестве мембраностабилизирующего средства эффективным является назначение ксидифона, который обладает и хелатирующими свойствами, умеренно усиливая выведение тяжелых металлов через почки. Ближайшая эффективность терапии эконефропатии у детей была одинаковой как в случае назначения энтеросорбентов, так и ксидифона. Однако, отдаленная эффективность была гораздо выше при использовании препаратов альгиновой кислоты, по сравнению с ксидифоном. Это проявлялось, прежде всего, снижением или нормализацией уровня оксалатов в моче, исчезновением оксалатно-кальцевой кристаллурии, улучшением мочевого синдрома и функционального состояния почек. У детей, получавших энтеросорбенты, наблюдалось выраженное снижение процессов перекисного окисления липидов и активности ксантиноксидазы, повышение активности АТФ-аз. Параллель-

но наблюдается умеренное повышение (значительно менее выраженное, чем при использовании хелатора- сукцимера) экскреция с мочой тяжелых металлов, особенно, при использовании альгината натрия. При этом не отмечается усиления процессов перекисидации липидов и ухудшения со стороны мочевого синдрома, в отличие от воздействия хелаторов. Наоборот, в большинстве случаев, это способствует снижению выраженности гематурии, вплоть до ее полного исчезновения.

Назначение альгината натрия и ксидифона способствует улучшению функционального состояния тубулярного эпителия в виде снижения выраженности микроальбуминурии, повышения показателей ацидоаммонιοгенеза, что косвенно свидетельствует о выраженных процессах регенерации в почечной ткани.

Альгинат натрия, а также ксидифон и кламин могут быть использованы для профилактики и лечения нефропатий, развившихся у детей, проживающих в регионе с повышенным содержанием солей тяжелых металлов (схема 11.1). Препараты применяются 3-х недельными курсами в дозе: альгинат натрия – 15–20 мг/кг/сутки; ксидифон – 10–20 мг/кг/сутки; кламин – 20–30 мг/кг/сутки по концентрату ламинарии.

С мембранопротекторной целью назначаются также ретинол, рибофлавин, аевит, димефосфон. В качестве иммунокорректоров и адаптогенов – элеутерококк, лизоцим, стимуляторы метаболических процессов – кальция пангамат, липоевая кислота, калия оротат и др.

Длительная свинцовая интоксикация предусматривает назначение несколько иного комплекса препаратов, выбор которых зависит от клинических проявлений патологии у ребенка. В этом случае перечень лекарственных препаратов включает сорбенты – активированный уголь, энтеросорбенты, комплексоны или хелаты – пеницилламин Д, тетацинкальций (ЭДТА), пентацин, унитиол, мембранопротекторы – аевит, гутамевит, димефосфон, янтарная кислота, ретинол, рибофлавин, пиридоксин, стимуляторы метаболических процессов (рибоксин, липоевая кислота, тиамин, кальция пангамат).

Как уже отмечалось, лечение экологически детерминированных заболеваний вообще и эконефропатий, в частности, не может быть эффективным без экологической реабилитации, важным пунктом которой является экологический мониторинг. Экологический мониторинг предусматривает количественный анализ характера и степени влияния вредных веществ, содержащихся в воздухе, воде, продуктах питания на состояние здоровья детского населения и включает в себя следующие мероприятия:

- установление степени и характера загрязненности окружающей среды наиболее токсичными химическими агентами или влияния вредных веществ и выбросов отдельных предприятий на здоровье детей;
- получение интегрального показателя степени загрязнения воздуха, воды и почвы;
- установление зависимости между изменениями состояния здоровья населения при изменении концентрации вредных веществ в окружающей среде.

## *Глава 12.*

# **Мочекаменная болезнь у детей**

В настоящее время понятием уролитиаз объединена большая группа неоднородных по этиологии и патогенезу синдромов и болезней, одним из клинико-морфологических проявлений которых является образование конкрементов в органах мочевыделительной системы.

### ***Распространенность, этиология и патогенез мочекаменной болезни***

Уролитиаз – одно из самых распространенных урологических заболеваний с выраженной эндемичностью. Удельный вес мочекаменной болезни среди других урологических заболеваний составляет 25–45%. Эндемичными районами по мочекаменной болезни являются ряд стран Северной и Южной Америки, страны Африки, Европы, Австралия. Мочекаменной болезнью ежегодно заболевают 0,1% всего населения земного шара. На нашем континенте чаще всего мочекаменная болезнь наблюдается среди населения Казахстана, Средней Азии, Северного Кавказа, Поволжья, Урала, Крайнего Севера. В эндемичных районах наблюдается высокая распространенность МКБ и у детей. По данным многих авторов, МКБ у детей занимает в Таджикистане 54,7% среди всех урологических заболеваний детского возраста, в Грузии – 15,3% от общего числа всех больных с заболеваниями мочевой системы. В Казахстане МКБ у детей составляет 2,6% всех хирургических больных и 18,6% от общего числа урологических больных.

Первое описание МКБ у детей появилось в Венгрии в 1946 г. Но уже в работах Н.И.Мамонтова (1950) были опубликованы данные о 923 случаях камней мочевого пузыря, из которых 77% пациентов составляли дети до 15 лет. О том, что камни могут встречаться у грудных детей, сообщил И.В.Троицкий в 1981 году, опубликовав случай камня мочевого пузыря у ребенка 1 месяца. В 1986 г. появилось сообщение об обнаружении камня в мочеточнике у ребенка на аутопсии.

Мочекаменная болезнь встречается в любом возрасте, но у детей и стариков камни почек и мочеточников отмечаются реже, а камни мочевого пузыря – чаще. Камни локализуются несколько чаще в правой почке, чем в левой; двусторонние камни почек у детей наблюдаются в 2,2–20,2%, у взрослых – в 15–20% случаев. Мочекаменная болезнь регистрируется у детей всех возрастных групп, включая новорожденных, но чаще в возрасте 3–11 лет. У детей уролитиаз в 2–3 раза чаще обнаруживается у мальчиков.

В настоящее время МКБ у детей считается распространенным заболеванием и занимает одно из первых мест по частоте хирургического вмешательства на органах мочевыделительной системы. Отмечается выраженная неравномерность распространения МКБ по всему земному шару. Так, по данным некоторых авторов, в

Китае частота детского уролитиаза достигает 25% (относительно взрослых), в Палестине – 68%. Дагестан также является эндемичным районом по мочекаменной болезни. Приведенные статистические данные свидетельствуют, что в районах с жарким климатом (Средняя Азия, Грузия, Южная Осетия, Азербайджан, Дагестан и др.) уролитиаз у детей достигает 59,5%, тогда как в условиях умеренного и холодного климата (Хабаровск, Амурская обл., Рязань) значительно меньше – 10,6% от общего числа больных МКБ. Важная роль в эндемичном распространении МКБ отводится процессам дегидратации организма, наблюдаемой в условиях сухого и жаркого климата, а также ухудшения экологической обстановки.

Полиэтиологическая природа уролитиаза, сложности в установлении патогенетических основ ее возникновения затрудняют выбор адекватного лечения больных. Этим, по-видимому, можно объяснить высокую частоту (до 80%) рецидивов камнеобразования, что подчеркивает актуальность поиска способов их предупреждения. В современной урологии накоплен огромный положительный опыт лечения больных с уролитиазом, но ряд вопросов этиопатогенеза, профилактики, метафилактики окончательно не выяснены. Особая актуальность этой проблемы у детей заключается в том, что уролитиаз и калькулезный пиелонефрит способствуют быстрому развитию стойких морфологических изменений почечной паренхимы и, как следствие, приводит к хронической почечной недостаточности.

В настоящее время описано около трех десятков синдромов и нозологических единиц, при которых с той или иной частотой выявляется образование мочевого камня.

Камнеобразование в почках – явление чрезвычайно сложное, полиэтиологическое. Правильный диагноз этого заболевания в клинических условиях устанавливается у 25–35% больных. Основной причиной неудовлетворительной диагностики является скудность симптоматики при данном заболевании. Именно этим обстоятельством объясняется стремление многих исследователей найти новые и совершенствовать старые методы диагностики МКБ на ранних стадиях ее развития.

Выделяют общие и местные литогенные факторы.

К числу **общих литогенных** воздействий, обычно характерных для тех или иных очагов эндемии, относят повышенную жесткость воды, сухой и жаркий климат, перераспределение содержания микро- и макроэлементов во внешней среде (недостаток магния, йода, избыток кальция, стронция, а также других элементов и их сочетаний). К этой же группе относят особенности пищевого рациона, в частности, недостаточное потребление витаминов А, В<sub>6</sub>, гипервитаминоз Д, избыточное потребление белка, или же его недостаточное поступление в организм, преобладание в рационе растительной, богатой углеводами пищи.

Важная роль в генезе уролитиаза отводится гиперпаратиреозу, следствием которого является нарушение фосфорно-кальциевого обмена с довольно частым развитием нефрокальциноза и кораллоподобного нефролитиаза. Следует также иметь в виду, что в регуляции водно-минерального обмена важная роль при-

надлежит антагонисту паратиреоидного гормона – тиреокальцитонину (ТКТ). Так, при исследовании содержания ПТГ и ТКТ в сыворотке крови у детей с уролитиазом в очаге эндемической оксалурии обнаружено повышение концентрации ПТГ у 27% и ТКТ у 30% больных. В этой связи, целесообразно определение уровня ПТГ и ТКТ в сыворотке крови у детей с уролитиазом.

Вместе с тем, наличие общих литогенных воздействий не является обязательным условием для развития уролитиаза, хотя литогенность многих из них подтверждена экспериментальными исследованиями. С патогенетической точки зрения общие литогенные влияния объединяют следующие моменты:

- нарушение водно-минерального обмена;
- длительное нарушение химического состава мочи;
- развитие в почках дистрофических изменений и гемо-, лимфодинамических расстройств.

При этом следует отметить такие особенности развития общих патологических процессов у детей, как:

- незрелость и неустойчивость механизмов регуляции (особенно нервной и эндокринной);
- напряженность и лабильность обменных процессов;
- повышенная проницаемость барьерных тканей и незрелость иммунных реакций.

То есть, чем меньше возраст детей, тем шире представлена у них структурно-функциональная основа для развития синдрома дезадаптации и формирования уролитиаза.

Среди местных литогенных влияний у детей отмечают существенную роль воспалительных процессов в мочевой системе, а также нарушения оттока мочи врожденного или приобретенного характера. Установлено, что у детей с уролитиазом удельный вес аномалий развития ОМС, сопровождающихся уростазом, колеблется от 22,9 до 60%. Отмечено также, что хронический пиелонефрит у взрослых осложняется уролитиазом в 30–45% случаев, в то время как у детей частота осложнений варьируется от 50 до 90%. Важно отметить, что у 20% детей с уролитиазом пиелонефрит развивается как осложнение перенесенных инфекционных заболеваний.

Среди большого числа теорий патогенеза уролитиаза сохранили свою актуальность и широко распространены в настоящее время две из них: **физико-химическая (коллоидно-кристаллоидная)** и **теория органической матрицы**.

Известно, что моча в норме представляет собой перенасыщенный солевой раствор, находящийся в состоянии динамического равновесия. Последнее обеспечивается гидрофильными коллоидами, которые представлены главным образом гликозоаминогликанами. В результате в моче создается довольно устойчивая коллоидно-кристаллоидная система, препятствующая кристаллизации солей в определенном интервале температур и pH. Различные литогенные воздействия нарушают динамическое равновесие коллоидно-кристаллоидной сис-

темы мочи, в результате чего происходит изменение агрегатного состояния коллоидов и солей, т.е. происходит их кристаллизация. Считают, что важную роль в этом процессе играет появление в моче гидрофобных коллоидов, минимальные концентрации которых способны провоцировать кристаллизацию солей.

Взгляды на источник появления гидрофобных коллоидов неоднозначны: одни исследователи считают, что они являются следствием изменения структуры гидрофильных коллоидов, всегда имеющих в моче, другие предполагают, что они продуцируются интерстицием почки или нефротелием капсулы клубочка и эпителием канальцев. В любом случае, нарушение физико-химического состояния мочи приводит к изменению морфологии выпадающих в осадок кристаллов солей и к атипичной кристаллизации.

Таким образом, физико-химическая теория связывает развитие мочевых конкрементов с изменением коллоидного состояния мочи и развитием атипичской кристаллизации солей. Мочевым коллоидам при этом отводится роль связующего компонента, благодаря которому происходит агрегация кристаллов и дальнейший рост мочевых камней.

**Теория органической матрицы** ведущую роль в процессе уролитогенеза отводит появлению в моче мукополисахаридного ядра (основы, матрицы), на котором затем происходит кристаллизация солей. Предполагается, что органическая матрица конкрементов имеет как плазменное, так и тканевое происхождение. То есть, теория органической матрицы отличается от физико-химической лишь тем, что вполне обоснованно связывает начало образования мочевых камней с появлением органического ядра, провоцирующего кристаллизацию солей.

Кристаллический компонент примерно 1/3 мочевых камней представлен минералами (т.е. не менее 90% объема конкремента представлено кристаллами какого-либо одного химического вещества, как правило оксалатов), уролиты смешанного состава встречаются в 2 раза чаще.

Среди работ о патогенезе МКБ большого внимания заслуживают исследования, посвященные изучению роли наследственных факторов. Так, среди родственников детей с МКБ (Азербайджан, 96 семей, 837 родственников) частота МКБ более чем в 2 раза выше по сравнению с аналогичными показателями в семьях здоровых детей. У родственников больных детей имелись однотипные нарушения обмена оксалатов и мочевой кислоты. Среди родителей детей с МКБ выявлена значительная частота кровнородственных браков (42,7%), что в 6 раз выше, чем в контрольной группе (7,3%). У братьев и сестер от кровнородственных браков частота МКБ, а также уровень суточной экскреции оксалатов и уратов с мочой оказались достоверно выше, чем у детей от неродственных браков.

Кроме того, показана ассоциативная связь оксалатных нефропатий с антигенами системы HLA-B12, и обнаружено сходство по генетическим факторам между оксалатной нефропатией и мочекаменной болезнью. Изучение гаплотипов HLA в семьях детей с отягощенным анамнезом по МКБ показало, что подверженны-



ми развитию оксалатной нефропатии оказывались дети, унаследовавшие гаплотип родителя (отца или матери), страдающего МКБ, чаще всего содержащего антиген В12. В гаплотипе обследованных здоровых родителей и детей указанный антиген не выявлялся.

В качестве факторов риска развития МКБ ряд авторов указывают на аномалии развития мочевыводящих путей. Среди пороков развития почек фактором риска МКБ чаще всего являются: простая форма гидронефроза, удвоенная почка, гипоплазия почек с дисплазией почечной ткани. При выявлении этиологических факторов камнеобразования у 617 больных со сращенными и дистопированными почками установлено, что нарушение уродинамики при этих аномалиях является predisposing условием образования почечных камней. Этиологическими факторами МКБ являются: эссенциальная гиперкальциурия, истинная и ложная фосфатурия, гиперурикемия и гиперурикурия, первичный гиперпаратиреоз и др.

У больных с анатомическими аномалиями значительно чаще выявляются обменные нарушения и структурные изменения почечной ткани, приводящие к МКБ, чем у больных с нормально сформированными мочевыводящими путями. Так, при изучении методом инфракрасной спектроскопии мукополисахаридных комплексов в сыворотке крови, моче и ткани почек, у 180 больных нефролитиазом установлено нарушение структуры мукополисахаридов, возникающее в области почечных сосочков и приводящее к проникновению в мочу низкомолекулярных белков, расщепленных мукополисахаридов и полиэлектролитов. Это, по мнению авторов, может служить пусковым моментом кристаллообразования и является дополнительным доводом в пользу традиционной матричной (ядрообразование) гипотезы камнеобразования. Авторы считают, что применение инфракрасной спектроскопии позволяет выявить признаки камнеобразования на ранних этапах заболевания. Однако метод не нашел широкого применения из-за отсутствия соответствующего оборудования, а также сравнительной дороговизны и трудности проведения анализа.

Большой интерес представляет также состояние фибринолиза в моче, с учетом роли локального фибринолиза в механизме камнеобразования. Среди многочисленных теорий этиопатогенеза МКБ привлекает внимание гипотеза, согласно которой образованию белковой матрицы с последующим осаждением на нее солей препятствует фибринолитическая активность мочи, обусловленная ферментом урокиназой, а также наличием в моче биокомплексонов. Было показано, что в активной стадии пиелонефрита у детей с МКБ, отмечается повышение уровня продуктов деградации фибриногена и фибрина, растворимых комплексов фибрин-мономера фибрин-стабилизирующего фактора, снижение антитромбина, угнетение фибринолитической активности крови и мочи. Параллельно наблюдается снижение в моче содержания неорганических пирофосфатов, стабилизирующих растворимость ионов кальция. Предполагается, что в основе возникновения мочевых камней лежат два главных фактора риска: недостаточность протеолиза мочи, приводящая к накоплению белковой части мат-

рицы камня, и оптимальные для кристаллизации мочевых солей диапазоны pH мочи, обуславливающие выпадение и формирование кристаллической части камня. Несомненно, эти факторы имеют значение в процессе камнеобразования, но не могут быть основными, так как резкое повышение белка в моче при нефротической форме гломерулонефрита никогда не приводит к образованию конкрементов, несмотря на несравненное превышение количества белка в моче на единицу протеолитической активности мочи.

Гистологические и иммунологические исследования доказали, что изменения в интерстиции почек больных “злокачественной” МКБ чрезвычайно пестры: от умеренных дистрофических до атрофических. Когда регенерация канальцев нарушена, в процесс вторично вовлекаются клубочки. Поражения последних также многообразны – от сегментарного склероза до тотального фиброгалиноза. Наряду с этим выявляются иммунные отложения, возможно как результат иммунопатологической реакции. Имеется ряд работ, посвященных роли нарушения гормональной регуляции функций почек в развитии мочекаменной болезни. На конгрессе Европейского общества нефрологов сообщалось о решающем значении повышенного уровня соматотропного гормона в крови при МКБ, обусловленной идиопатической гиперкальциурией. Повышение уровня этого гормона у больных отмечается как при нагрузке кальцием, так и без нее. Обследование 79 жителей горных районов Киргизии, страдающих МКБ, показало, что у них, независимо от места жительства (разная высота над уровнем моря), отмечается угнетение минералокортикоидной функции коры надпочечников и повышение активности симпат-адреналовой системы. Большое значение придается роли первичного гиперпаратиреоза у больных кораллоподобной мочекаменной болезнью. Высокая частота аденоматозного перерождения паращитовидных желез среди этих больных подтверждает мысль о том, что возможной причиной кораллоподобных камней является первичный гиперпаратиреоз.

В патогенезе МКБ у детей существенное значение имеют нарушения нейроэндокринной регуляции почечных функций по поддержанию кальциевого гомеостаза, а также гистоморфологическая незрелость ткани почек. Так, двусторонний и рецидивирующий нефролитиаз характеризуется диффузными множественными признаками почечного дизэмбриогенеза, кистозными изменениями канальцев, очагами склероза. Односторонний нефролитиаз характеризуется умеренными изменениями почечной структуры, диффузной гиперклеточностью, активацией юктагломерулярного комплекса. Максимальная выраженность и/или сочетание большинства указанных изменений создают высокий риск камнеобразования и исключают возможность удаления конкремента методами, травмирующими обширные участки почечной ткани.

У детей с двусторонним и рецидивирующим камнеобразованием имеется стойкое повышение активности паратгормона (ПТГ) в крови и отсутствие его циркадной периодичности, что наряду с гистологической незрелостью ткани почек ограничи-

вают показания для применения литотрипсии и травматичных операций. При нефролитиазе у детей пре- и пубертатного возраста отмечается выраженное повышение активности и отсутствие циркадной периодичности кальцийрегулирующего гормона щитовидной железы – кальцитонина, что указывает на необходимость медикаментозной коррекции функции щитовидной железы до и после удаления конкремента из мочевыводящих путей. Выявленные изменения дают основание считать, что у детей с МКБ имеют место как врожденные изменения ткани почек, которые можно расценить как тканевой дизэмбриогенез, так и изменения, характерные для хронического воздействия повышенного уровня паратгормона. Возможно, что у этих детей нет истинного гиперпаратиреоза, а аномально развитая почка, не обеспечивая своевременного удаления паратгормона из циркуляции, обуславливает задержку его в крови и развитие вторичного гиперпаратиреоза. Оба указанных фактора (дизэмбриогенез и нарушение регуляции гомеостаза кальция в почках) обуславливают высокий риск камнеобразования и являются объективными показателями, ограничивающими хирургическое лечение МКБ у детей. Выбор хирургического лечения у детей с рецидивирующим камнеобразованием требует тщательного предварительного комплексного обследования.

Взаимосвязь мочекаменной болезни и гиперфункции паращитовидной железы известна давно. Есть доказательства, что нефролитиаз и нефрокальциноз нередко осложняют ХПН в связи со склерозированием почки и прекращением функционирования специальных отделов нефрона, взаимодействующих в норме с паратгормоном. В таких случаях задержка паратгормона на длительное время в циркуляции приводит к выходу кальция из костей и клеток других тканей, повышенной экскреции фосфатов. Было показано, что одним из эффектов паратгормона является выраженная и длительно сохраняющаяся активация ксантиноксидазы – одного из пусковых ферментов процессов пероксидации в организме. Преимущество исследования активности ксантиноксидазы, стимулируемой паратгормоном, очевидно, так как высокое содержание паратгормона в крови может сохраняться в физиологических условиях только в течение нескольких минут. Содержание паратгормона, кальцитонина и активность ксантиноксидазы исследовали у наблюдаемых детей 2 раза в сутки (днем и ночью). Показано, что у основной группы здоровых детей дневная концентрация паратгормона в крови значительно превышает ночную, а концентрация кальцитонина значительно выше ночью, чем днем. Это может быть отражением физиологических процессов, имеющих циркадную периодичность. У детей с МКБ такая периодичность была нарушена, а у больных с двусторонними и коралловидными конкрементами в почках отмечалось отсутствие разницы между дневными и ночными концентрациями паратгормона и кальцитонина, при значительном увеличении концентрации их в крови.

Особое место среди эндогенных факторов, способствующих развитию нефролитиаза, занимает гиперфункция околощитовидных желез (гиперпаратиреоз), вызывающая нарушение фосфорно-кальциевого обмена.

**Гиперпаратиреозидизм** – приобретенное заболевание. Известно, что экскреция фосфатов находится под контролем околощитовидных желез. Паратиреоидный гормон (паратгормон) играет двоякую роль в кальциевом обмене. С одной стороны, он усиливает выделение фосфора и уменьшает его реабсорбцию в канальцах, с другой – усиливает выделение солей кальция из костной ткани. Экскреция фосфатов увеличивается пропорционально повышению уровня паратгормона в крови. Потеря фосфатов приводит к мобилизации из костей соединений фосфора. Поскольку последние являются одновременно солями кальция, происходит освобождение кальция и повышение его концентрации в крови и моче. Появляется фосфатурия.

Различают первичный и вторичный гиперпаратиреозидизм. **Первичный гиперпаратиреозидизм** (аденома околощитовидных желез) характеризуется высоким уровнем кальция в крови и моче, фосфатурией, повышением активности щелочной фосфатазы, полиурией, снижением концентрационного процесса в почке. Частота первичного гиперпаратиреозидизма у больных нефролитиазом невысокая (1–2%). Вторичный, или компенсаторный, гиперпаратиреозидизм является следствием воспалительного процесса в почках. Однако его наблюдают и при асептическом нефролитиазе, а также при тубулопатиях, не сопровождающихся пиелонефритом. Эти поражения почки вызывают нарушение реабсорбции фосфатов и кальция в почечных канальцах, что в свою очередь приводит к компенсаторному усилению функции околощитовидной железы, гормон которой обуславливает вымывание фосфатов и кальция из костей. Вторичный гиперпаратиреозидизм характеризуется гипокальциемией.

Частота вторичного гиперпаратиреозидизма высокая и составляет у больных нефролитиазом около 40%, а при коралловидных камнях почки – около 70%. Вторичный гиперпаратиреозидизм сопровождает тубулопатии у родственников 6% больных.

Повышенное содержание кальция в сыворотке крови возникает также при травме кости, остеомиелите, остеопорозе, периферическом неврите, в связи с чем эти заболевания часто осложняются почечнокаменной болезнью.

МКБ нередко наблюдается при гиперкальциурии. Нормальные механизмы гомеостаза кальция предотвращают гиперкальциемию путем увеличения экскреции кальция с мочой. Таким образом, любое не связанное с почками повышение концентрации кальция в сыворотке вызывает увеличение фильтрации кальция и повышенное его выведение с мочой. Увеличение поступления натрия в петлю Генле и дистальные канальцы также приводит к увеличению экскреции кальция с мочой. У здоровых людей экскреция кальция с мочой возрастает на 1 ммоль/день (40 мг/день) на каждые 100 ммоль/день (100 мЭкв/день) повышения экскреции натрия. Таким образом, показатель экскреции  $\text{Ca}^{++}/\text{Na}^{+}$  составляет около 40 мг/100 мЭкв. При образовании гиперкальциурических камней показатель экскреции  $\text{Ca}^{++}/\text{Na}^{+}$  повышается до 2 ммоль/100 ммоль или 80 мг/100 мЭкв. При стабилизации состояния поступление натрия с пищей эк-

вивалентно его выведению. Таким образом, увеличение натрия до 100 мЭкв (2300 мг) ведет к увеличению экскреции кальция с мочой до 80 мг. Увеличение потребления натрия приводит к увеличению СКФ, снижению реабсорбции натрия, кальция и воды в проксимальных канальцах, к увеличению поступления его в дистальные канальцы и экскреции. Увеличение поступления натрия в дистальные отделы нефрона так же приводит к снижению реабсорбции кальция в петле Генле. Таким образом, ограничение в питании соли имеет важное значение для снижения экскреции кальция с мочой.

Больные с гиперкальцийурией в условиях нормокальциемии относятся к лицам с “**идиопатической гиперкальцийурией**”. Идиопатическая гиперкальцийурия является гетерогенным нарушением, связанным с повышенным выведением кальция с мочой при кишечной гиперабсорбции (абсорбтивная гиперкальцийурия) или сниженной реабсорбции кальция в почечных канальцах (потеря через почки). Идиопатическая гиперкальцийурия относится к наиболее распространенным причинам рецидивного кальций–оксалатного уролитиаза. Выделяют 4 типа идиопатической кальциурии: абсорбирующую гиперкальциурию I типа, II типа и III типа (потеря фосфатов через почки) и почечную гиперкальциурию (табл. 12.1). “Абсорбтивную” гиперкальцийурию связывают с первичным повышением всасывания кальция в тонкой кишке и считают наследственной. “Почечная” гиперкальцийурия связана с канальцевым дефектом, который приводит к неадекватной реабсорбции кальция в канальцах почек и сопровождается избыточным компенсаторным всасыванием его в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ).

Уровень фосфора в сыворотке низкий при абсорбтивной гиперкальциурии III типа в связи с первичной потерей фосфатов через почки. Концентрация

Таблица 12.1

**Идиопатическая гиперкальциурия**

<b>Лабораторные показатели</b>	<b>Абсорбтивная гиперкальциурия I типа</b>	<b>Абсорбтивная гиперкальциурия II типа</b>	<b>Абсорбтивная гиперкальциурия III типа</b>	<b>Почечная гиперкальциурия</b>
Кальций в сыворотке крови	Нормальный	Нормальный	Нормальный	Нормальный
Фосфор в сыворотке крови	Нормальный	Нормальный	↓	Нормальный
Интактный ПТГ в сыворотке крови	Нормальный	Нормальный	Нормальный	
Кальций в суточной моче (при условии, что диета содержит 1 г кальция)	↑	↑	↑	↑
Соотношение кальция и креатинина в моче (с введением 1 г кальция в качестве нагрузки)	↑	↑	↑	↑
Кальций в суточной моче (в диете 400 мг кальция)	↑	Нормальный	↑	↑
Содержание кальция в моче натошак (мг/дл СКФ)	Нормальный	Нормальный	↑	↑

интактного ПТГ при почечной гиперкальциурии высокая потому, что первичное нарушение состоит в снижении реабсорбции кальция, которое вызывает относительную гипокальциемию и стимулирует секрецию ПТГ. У всех больных (табл. 3.2.) имеются повышенная суточная экскреция кальция с мочой при содержании в диете 1 г кальция и высокое соотношение кальция и креатинина в моче (Ca/Cr) после 1-граммовой нагрузки кальцием. При абсорбтивной гиперкальциурии II типа содержание кальция в суточной моче нормальное, как и у больных, находящихся на диете с ограничением кальция (400 мг в день), потому что абсорбционный избыток не столь значительный. Тем не менее, количество кальция в суточной моче при ограничении потребления кальция при абсорбтивной гиперкальциурии I и III типов и почечной гиперкальциурии остаются высокими. При абсорбтивной гиперкальциурии I типа оно повышено из-за заметного увеличения абсорбции кальция, при абсорбтивной гиперкальциурии III типа, так как гипофосфатемия уменьшает реабсорбцию кальция в почечных канальцах, и при почечной гиперкальциурии потому, что снижение реабсорбции в почечных канальцах является первичным нарушением.

Абсорбтивная гиперкальциурия возможна при первичной кишечной аномалии с гиперабсорбцией из-за повышенной реактивности кишки на кальцитриол или повышенного содержания кальцитриола. Повышение концентрации кальцитриола может быть причиной потери фосфатов через почки, что в последующем вызовет их потерю с мочой, уменьшение содержания  $P^{3+}$  в сыворотке, повышенную продукцию кальцитриола, усиление кишечной абсорбции кальция, повышенную концентрацию кальция в сыворотке и гиперкальциурию. Первичная потеря кальция через почки нарушает его реабсорбцию в канальцах и также может вызвать гиперкальциурию. Идиопатическая гиперкальциурия может быть наследственной и встречается у 30–50% людей с кальциевыми камнями.

Развитие МКБ может наблюдаться в случае гипоцитратурии. Идиопатическая гипоцитратурия является первичной, но не единственной причиной гипоцитратурии. Вторичные причины низкого содержания цитрата более распространены и включают метаболический ацидоз, гипокалиемию, тиазидные диуретики, ингибиторы карбоангидразы, дефицит магния, почечно-кальциевый ацидоз и диарею. Цитрат свободно фильтруется клубочками почек, и 75% его реабсорбируется проксимальными извитыми канальцами. Экскреция цитрата небольшая. Большинство вторичных причин приводит к уменьшению выделения цитрата с мочой путем усиления реабсорбции в проксимальных почечных канальцах. Диарея вызывает прямую потерю цитрата и магния через желудочно-кишечный тракт.

К эндогенным факторам, способствующим возникновению мочекаменной болезни, относятся также нарушения нормальной функции желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, колит, язвенная болезнь). Это объясняется влиянием гиперацидного гастрита на кислотно-основное состояние организма, а также уменьшением выведения из тонкой кишки и связывания в ней кальци-

евых солей. Большое значение имеет и нарушение барьерных функций печени. Определенное значение в патогенезе камнеобразования у детей придается желудочно-кишечным заболеваниям, особенно дизентерии и токсической диспепсии, сопровождающихся длительным обезвоживанием организма ребенка. Мочекислый инфаркт новорожденных, при котором соли мочевой кислоты (не успевающие выводиться почками) осаждаются в почечных сосочках, нередко может служить началом образования конкрементов.

Наконец, важную патогенетическую роль при нефролитиазе играют местные эндогенные факторы: изменение нормального состояния почки и мочевых путей, прежде всего факторы, приводящие к застою мочи, нарушению секреции и реабсорбции составных ее элементов, развитию мочевой инфекции.

Ухудшению уродинамики способствуют врожденные аномалии почек (удвоение и дистопия почки, подковообразная почка, неврогенный мочевой пузырь при спинномозговой грыже, первичном и вторичном пузырно-мочеточниковом рефлюксе у детей и т.д.), клапаны и сужения мочеточников, беременность и др. Приобретенные заболевания, вызывающие нарушение оттока мочи из почки (гидронефроз, стриктуры мочеточника, нефротуберкулез и др.), нередко осложняются образованием в ней камней.

Камнеобразованию способствует также замедление почечного кровотока, что обуславливает анексию и некроз почечного эпителия. К этому приводят: травма почки, шок, кровотечение.

Важную роль в развитии почечнокаменной болезни отводят воспалительному процессу в почке. Он способствует возникновению различных изменений функций почечной паренхимы и состояния слизистой оболочки чашечно-лоханочной системы, нарушению поверхностного натяжения между ней и мочой, вследствие чего развивается явление адсорбции. В связи с этим, пиелонефрит, часто наслаивающийся на врожденные и приобретенные тубулопатии (энзимопатии), играет весьма важную роль в камнеобразовании. Это подтверждается исследованиями, в которых установлено наличие бактерий в ядре удаленных у человека мочевых камней. Ряд микроорганизмов (стафилококк, протей, синегнойная палочка) обладает способностью расщеплять мочевины мочи, что приводит к ее ощелачиванию и выпадению в осадок солей – фосфатов. Инфекция способствует образованию камня, особенно в случаях возникновения застоя мочи, обусловленного у детей тугим пеленанием в нефизиологическом положении, обычаями носить за спиной, длительной иммобилизацией при тяжелых ожогах, травмах и т.д.

Таким образом, мочевая инфекция является, несомненно, одним из важных факторов камнеобразования, особенно велика ее роль в образовании фосфатных камней, тогда как в образовании уратных и оксалатных камней почек большое значение имеют общие метаболические нарушения в организме.

На последних этапах патогенеза камнеобразования в почке важное значение имеет характер соотношения кристаллов минеральных веществ и защит-

ных коллоидов в моче. Этот механизм объясним в свете коллоидно-кристаллоидной теории, согласно которой в моче содержатся защитные коллоиды, препятствующие кристаллизации солей. При нарушении функции почечных канальцев в моче появляется большое количество полисахаридов и мукопротеидов, которые нарушают коллоидное равновесие. Накопление находящихся в перенасыщенном растворе мочи кристаллоидов, и выпадение их в осадок с последующей кристаллизацией ведут к образованию камней.

По химическому составу различают: оксалаты, фосфаты, ураты, карбонаты. Реже встречаются цистиновые, ксантиновые, белковые, холестериновые камни. Камни, как правило, слоистые, число камнеобразующих минералов не более трех, остальные минералы могут обнаруживаться в виде примесей. Камень представляет собой смесь минералов с органическими веществами.

Оксалатные камни образуются из кальциевых солей щавелевой кислоты. Эти камни плотные, черно-серого цвета, с шиповатой поверхностью. Они легко ранят слизистую оболочку, в результате чего кровяной пигмент окрашивает их в темно-коричневый или черный цвет.

Фосфатные камни содержат кальциевые соли фосфорной кислоты. Поверхность их гладкая или слегка шероховатая, форма разнообразная, консистенция мягкая. Они белого или светло-серого цвета, образуются в щелочной моче, быстро растут, легко дробятся.

Уратные камни состоят из мочевой кислоты или ее солей. Камни желто-кирпичного цвета, с гладкой поверхностью, твердой консистенции.

Карбонатные камни образуются из кальциевых солей угольной кислоты. Они белого цвета, с гладкой поверхностью, мягкие, различные по форме.

Цистиновые камни состоят из сернистого соединения аминокислоты цистина. Они желтовато-белого цвета, округлой формы, мягкой консистенции, с гладкой поверхностью.

Белковые камни образуются главным образом из фибрина с примесью солей и бактерий. Они небольшого размера, плоские, мягкие, белого цвета.

Хolestериновые камни состоят из холестерина, встречаются в почке очень редко. Они черного цвета, мягкие, легко крошатся.

Камни почки могут быть одиночными и множественными. Величина их самая разнообразная – от 0,1 до 10–15 см и более, масса от долей грамма до 2,5 кг и более. Нередко камень выполняет чашечно-лоханочную систему как слепок с утолщениями на концах отростков, находящихся в чашечках. Такие камни называют коралловидными.

Приведенные данные свидетельствуют, что МКБ у детей – это сложный процесс, включающий целый комплекс нарушений обмена веществ, в итоге приводящий к патологической перестройке мембран клеток с преимущественными изменениями встроенных в эти мембраны ферментов и мембранных фосфолипидов. Если общепринятые методы диагностики МКБ лишь констатируют её наличие, но не дают све-



дений о тяжести и активности процесса камнеобразования. Методы клинической мембранологии позволяют получить данные об активности процесса камнеобразования, выявить случаи наиболее тяжелого течения МКБ, дать характеристику нарушения структуры и функции цитомембран почек и выявить продукты распада мембранных фосфолипидов. У этих детей отмечается выраженное увеличение активности ксантиноксидазы – основного фермента, инициирующего процессы перекисного окисления липидов в мембранах и активирующегося в свою очередь паратгормоном – регулятором внутриклеточного гомеостаза кальция (табл. 12.2).

По своему влиянию на обмен кальция тиреокальцитонин и паратгормон обладают противоположным действием. Вызывая снижение концентрации кальция в крови, кальцитонин стимулирует поступление в кровь паратгормона, который в свою очередь ускоряет всасывание кальция в кишках и его выход из костных депо. Считают, что кальцитонин не только снижает мобилизацию кальция в костях, но и умеренно увеличивает экскрецию кальция и фосфатов почками. При гиперпаратиреозе отмечено не только повышение секреции кальцитонина, но и других тиреоидных гормонов, что может иметь значение при оценке состояния регуляторных механизмов обмена кальция у детей с МКБ.

В течение последних лет интенсивно разрабатываются клинико-биохимические аспекты особого состояния организма, приводящего к МКБ или кальцифика-

Таблица 12.2

**Показатели структурно-функционального повреждения цитомембран почек при МКБ у детей**

№	Группы	Активность АТФаз эритроцитов мкм/л-сек	Фосфолипиды эритроцитов, мкм/10 <sup>12</sup>	Активность ксантиноксидазы сыв., мкм/л-сек	Липиды мочи, ед.	N-ацил этанол-амин, мг/сутки	Фосфолипиды мочи, мг/сутки
1.	Группа сравнения	2,27±0,2	146,6±14,1	90,0±8,1	0	150,0±14,0	0
2.	Посттравматическая стриктура уретры +МКБ	2,2±0,12	110,0±10,3	459,0±39,0	1259,0±100,0	576,0±60,0	следы
3.	Посттравматическая стриктура уретры без МКБ	2,0±0,15	128,0±12,0	162,2±14,0	1022,0±157,0	656,0±52,0	следы
4.	Конкременты мочевого пузыря	2,3±0,15	142,6±11,0	—	265,4±32,0	498,0±51,0	следы
5.	Дизметаболическая нефропатия	1,1±0,03	94,6±9,2	162,0±20,0	213,0±19,0	386,0±40,0	следы
6.	Коралловидные камни почек	0,75±0,03	62,8±8,8	525,0±48,0	820,0±90,0	800,0±75,0	32,0±4,0
7.	Множественные рецидивирующие камни почек	0,49±0,13	24,0±1,2	450,0±41,0	733,0±69,0	776,0±52,0	24,0±3,1

ции мягких тканей – кальцифилаксии (кальцергии). Довольно специфичными оказались биохимические признаки этого состояния: снижение анти-кристаллообразующих свойств мочи, образование агрегированных кристаллов фосфатов, оксалатов кальция или трипельфосфатов. У больных с тяжелыми формами заболевания (рецидивирующее камнеобразование) в моче обнаружены значительные количества фосфолипидов при полном отсутствии их в норме. У всех больных в моче обнаруживаются водорастворимые (полярные) липиды, значительная часть которых осаждается ионами кальция (этаноламиновые мыла). У здоровых людей и у лиц, не имеющих предрасположенности к МКБ, полярные липиды в моче не обнаруживаются, что говорит о высокой специфичности и диагностической ценности метода. По количеству полярных липидов можно судить о тяжести и активности процесса, приводящего к камнеобразованию (кальцифилаксии).

К разряду полярных липидов относятся все метаболиты перекисного окисления липидов, а также побочные продукты, образующиеся при синтезе простагландинов: лейкотриены, тромбоксаны, лизоформы фосфолипидов, а также “кислые” фосфолипиды. Последние могут появляться в биологических жидкостях в результате различных патологических состояний из клеточных мембран (А-авитаминоз, недостаток витамина Е, рахит). Существует мнение, что “полярные” липиды могут быть промотором воспаления и кристаллизации кальция и фосфатов в почке. Появление фосфолипазы С в моче отражает активное камнеобразование и наличие мембранодеструктивного процесса в почечной ткани. Известно, что фосфолипаза С является ферментом, гидролизующим цитомембранные фосфолипиды и тем самым изменяющим структуру и, следовательно, функцию клеточных мембран в целом. Кроме того, при рецидивирующем камнеобразовании в моче больных обнаруживается аминоэтилфосфонат, который в норме распределяется исключительно в наружных клеточных мембранах. Появление его в моче в значительных количествах может быть маркером повреждения наружных клеточных мембран при фосфатно-кальциевом камнеобразовании. Представленные сведения позволили авторам выдвинуть гипотезу первичного нарушения клеточного гомеостаза кальция на уровне плазматических клеточных мембран, обусловленного преимущественным массивным разрушением мембранных фосфолипидов, принимающих участие в клеточном гомеостазе кальция.

По патогенезу различают первичный и вторичный характер мочекаменной болезни. Вторичное камнеобразование отмечается у детей с конкрементами мочевого пузыря и посттравматической стриктурой уретры, осложненной МКБ. Первичное – при коралловидных, рецидивных, множественных и одиночных камнях почек.

В настоящее время используется *минералогическая классификация камней*. Около 60–80% всех мочевых камней являются неорганическими соединениями кальция: кальций-оксалатные (ведделлит, вевеллит), кальций-фосфатные (витлокит, брушит, апатит, гидроксипатит и т.д.). Камни, состоящие из мо-

чевой кислоты (дигидрат мочевой кислоты) и солей мочевой кислоты (урат натрия и урат аммония), встречаются в 7–15% случаев.

Магний–содержащие камни (ньюберит, струвит) составляют 7–10% от всех мочевых камней и часто сочетаются с инфекцией. Камни из смешанной фосфорнокислой соли магния и аммония (струвита) образуются вследствие инфекции, вызванной *Proteus* и *Pseudomonas*. Эти микроорганизмы обладают уреазной активностью, т.е. расщепляют мочевины и способствуют продукции аммония и гидроксильных групп, что приводит к повышению pH мочи. При повышении pH мочи происходит выпадение кристаллов фосфорнокислой соли магния и аммония (струвита).

Содержащиеся в кишечнике бактерии (*Oxalobacter formigenes*) являются важным компонентом в поддержании кальций–оксалатного гомеостаза, и их отсутствие может увеличивать риск образования кальций–оксалатных конкрементов.

Наиболее редкими камнями являются белковые камни – цистиновые (выявляются в 1–3% случаев). В большинстве случаев камни имеют смешанный состав, что связано с нарушением сразу в нескольких метаболических звеньях и присоединением инфекции.

Клинико-лабораторные и биохимические анализы крови и мочи, ультразвуковые, рентгенологические, радиоизотопные исследования показаны всем больным.

### **Клиника мочекаменной болезни**

При общем анализе представленных групп детей выявляется, что камни мочевого пузыря встречаются среди мальчиков в 2 раза чаще, чем среди девочек. В то время как при одиночных, не рецидивных камнях почек и мочеточников, отмечено почти равномерное распределение больных по полу. Среди детей с коралловидными конкрементами и множественными рецидивными камнями 81% составляют мальчики и только 19% – девочки. Преобладание лиц мужского пола в группах больных с коралловидными рецидивирующими конкрементами, несомненно, свидетельствует о роли наследственных факторов в развитии тяжелых форм МКБ.

Почечные камни могут быть бессимптомными и обнаруживаются как случайная находка на рентгенограмме или при ультразвуковом исследовании почек, которое нередко проводится по другим причинам. Они также могут давать знать о себе тупой болью в боку сзади. Однако классическим симптомом почечных камней является мучительная и периодическая боль. Она начинается в поясничной области сзади, затем распространяется кпереди и вниз на живот, в пах, половые органы и медиальную часть бедра. Наблюдаются рвота, тошнота, пототделение и общая слабость. Интенсивная боль может продолжаться несколько часов, за ней следует тупая боль в боку. Пациент с почечной коликой выглядит тяжело больным и беспокойным, поворачивается с боку на бок, пытается облегчить боль. Иногда наблюдаются лихорадка, озноб и гематурия. Объективное обследование позволяет обнаружить болезненность и рефлекторное на-

пряжение соответствующей поясничной области. Глубокая пальпация усиливает дискомфорт больного, но болезненность при внезапном ослаблении давления отсутствует. Возможна инфекция мочевых путей. Обструкция мочевыводящих путей, если она есть, обычно односторонняя. В группе детей с конкрементами мочевого пузыря клиническая картина характеризуется болями в животе, дизурическими явлениями (задержкой мочеиспускания, учащенным и болезненным мочеиспусканием). У 10% детей отмечается самопроизвольное отхождение камней и песка. У большинства детей отмечается бактериурия и постоянная лейкоцитурия. При рентгенологическом обследовании детей с конкрементами мочевого пузыря у части детей выявляется удвоение почки и другие аномалии с нарушением уродинамики. Однако у детей раннего возраста типичная классическая картина почечной колики чаще отсутствует и обычно наблюдается лихорадка, интоксикация, беспокойство и рвота. Диагноз можно поставить после комплексного обследования ребенка.

Конкременты мочевого пузыря чаще бывают фосфатными или смешанными, желтовато-белого цвета. Конкременты мочевого пузыря обычно больших размеров, нередко плотно фиксированы к слизистой мочевого пузыря (лигатурные). При анализе родословных в семьях детей с камнями мочевого пузыря наследственная предрасположенность к заболеваниям почек не выявлена.

### ***Клинико-лабораторная диагностика***

В отличие от дизметаболических нефропатий, уролитиаз у детей характеризуется быстро прогрессирующим поражением почек и органов мочевого выделения. Выраженность клинической картины заболевания у детей в большинстве случаев обусловлена наличием калькулезного пиелонефрита. Обструктивные процессы, обусловленные присутствием камня нередко на фоне различных пороков развития мочевых путей способствуют уростазу и, почти во всех случаях, приводят к развитию калькулезного пиелонефрита. На втором месте по частоте осложнений уролитиаза является калькулёзный гидронефроз, а затем хроническая почечная недостаточность (ХПН).

Клинические проявления уролитиаза у детей весьма вариабельны. В неосложненных случаях они обусловлены прохождением конкремента по мочевым путям, что сопровождается легкими или сильными болями, обусловленными спазмом и выходом камня через естественные пути. Мелкие, единичные конкременты в 3–5% случаев могут отходить самостоятельно. Однако при наличии более крупных камней в мочевых путях клиническая симптоматика нефроуролитиаза в детском возрасте чаще обуславливается не столько обтурацией камнями ЧЛС или прохождением их по мочеточнику, сколько калькулезным пиелонефритом или хронической почечной недостаточностью. Следует отметить, что у детей раннего возраста симптомы уролитиаза затушевываются общей реакцией организма и патологическим общесоматическим фоном. Так, в 98% случаев у детей первых

лет жизни, поступающих с уролитиазом, устанавливают выраженные в различной степени дефицит массы тела, анемию, рахит, гиповитаминоз.

**Болевые ощущения** являются ведущими клиническими проявлениями при уролитиазе у детей. Они могут проявляться по-разному в зависимости от возраста, характера и локализации камней по ходу мочевых путей. Дети первых трех лет жизни на боли, связанные со спазмами мочевыводящих путей в 80% случаев отвечают общим беспокойством, плачем, подъемом температуры тела до 38 °C и выше, иногда дизурией и даже макрогематурией. Более или менее четко охарактеризовать болевые ощущения могут дети лишь старше трех лет.

В возрасте от 3 до 7 лет примерно 40% больных нефроуролитиазом жалуются на боли в животе. Это связано с тем, что в этом возрасте почки располагаются намного ниже, чем иннервация мочевых путей и органов брюшной полости. Отсюда и иррадиация болей в основном в область живота, расстройства функции желудочно-кишечного тракта. В этих случаях пальпация области почки выявляет болезненность и напряжение мышц.

Дети более старшего возраста чаще всего локализуют боль в поясничной области. По характеру боли при нефроуретеролитиазе могут быть различными. Лишь у 12% детей старше 3-х лет они проявляются в виде почечной колики, связанной с обтурацией камнями ЧЛС или мочеточника. Повышение температуры тела при этом свидетельствует о степени активизации пиелонефрита. У детей старшего возраста боль может носить постоянный или волнообразный характер. При обтурации конкрементом нижней трети правого мочеточника боль локализуется в правой подвздошной области, нередко симулируя клинику острого аппендицита.

**Дизурия** при уролитиазе у детей значительно чаще наблюдается в раннем возрасте (58%) и реже у старших детей (15%). Дизурия отмечается при прохождении камня или сгустков фибрина и гнойной мочи по мочеточнику, особенно по нижней его трети и уретре. Дизурические расстройства могут быть также обусловлены выделением с мочой большого количества солей.

**Синдром интоксикации** организма можно считать наиболее характерным клиническим проявлением нефролитиаза в детском возрасте. Острая интоксикация наиболее часто отмечается у детей раннего возраста и, как правило, свидетельствует об остром гнойном осложнении нефролитиаза. Она проявляется сухостью кожных покровов, снижением тургора тканей, анорексией, заостренными чертами лица. В таких случаях, как правило, наблюдается и гипертермическая реакция. Это связано со склонностью детей раннего возраста к генерализации инфекции.

Явления хронической интоксикации при нефроуролитиазе наблюдаются чаще у детей, длительно страдающих этим заболеванием. Они больше характерны для больных с двусторонним поражением почек, сопровождающимся ХПН. Хроническая интоксикация приводит к снижению массы тела, анемии гиповитаминозу, резкому снижению мышечного тонуса, апатии.

Артериальная гипертензия у детей является редким симптомом нефролитиаза (3%). Наиболее часто она наблюдается при ХПН и является неблагоприятным прогностическим признаком заболевания.

Наиболее тяжелое течение МКБ отмечается у детей с коралловидными камнями и множественным рецидивным камнеобразованием в почках. В этих группах преобладают мальчики (4:1). Почти у всех детей конкременты обнаруживаются в дошкольном возрасте при упорно прогрессирующем увеличении размеров камня или количества рецидивов конкрементов в почке. Коралловидное камнеобразование протекает чаще всего бессимптомно, выявляется случайно уже с резким снижением или отсутствием функции пораженной почки. Для всех детей с коралловидными камнями было характерно упорное торпидное малоэффективное лечение пиелонефрита. Нередко у таких детей отмечается наличие ХПН с уменьшением гломерулярной фильтрации на 20–40%. У ряда детей рентгенологически выявляются аномалии строения почек. По данным родословных в 40% случаев отмечается наследственная предрасположенность к МКБ по линии матери.

У детей с одиночными камнями почек и мочеточника конкременты различной локализации и степени плотности хорошо определяются рентгенологически. Конкременты нередко вызывают нарушение функции почек, расширение и деформацию чашечно-лоханочной системы. У детей с одиночными камнями в почках нередко отмечается самопроизвольное отхождение конкрементов. Благодаря эластичности и меньшей ригидности тканей мочевых путей у детей отмечались такие особенности симптоматики как меньшая частота и тяжесть некупирующихся почечных колик и относительно более частое отхождение камней небольших размеров и песка. Конкременты у детей чаще бывают фосфатно-кальциевыми или оксалатно-кальциевыми.

У всех детей в моче обнаруживаются кристаллы оксалатов, фосфатов кальция и трипельфосфатов.

Кристаллы моногидрата оксалата кальция овальной формы и напоминают эритроциты. Кристаллы дигидрата оксалата кальция пирамидной формы и имеют вид конверта. Кристаллы фосфата кальция слишком малы для обнаружения в обычном световом микроскопе и подобны аморфным осколкам. Кристаллы мочевой кислоты также обычно напоминают аморфные осколки, но они имеют характерный желто-коричневый цвет. Несколько реже дигидраты мочевой кислоты могут быть ромбовидной формы или напоминать шестигранные ромбы на колоде карт. В нормальной моче можно обнаружить любой из этих кристаллов, их наличие не является диагностическим признаком болезни. Однако цистиновые кристаллы всегда означают цистинурию. Цистиновые кристаллы – плоские шестиугольные пластинки, подобные бензольным кольцам, но в отличие от них, кольца цистиновых кристаллов могут иметь равные или неравные грани. Кристаллы фосфата аммония с магнием представляют собой прямоугольные призмы, напоминая «крышки гроба».

В большинстве случаев в моче выявляются перекиси и оксипролин. У детей с МКБ активность щелочной фосфатазы в моче была в 2–3 раза выше нормы, а при аномалиях развития почек, напротив, выявлялось даже снижение ее активности по сравнению с нормой. Экскреция оксалатов за сутки в 1,5–2 раза превышает норму. У детей с МКБ отмечается резкое снижение (в 3–5 раз) фибринолитической активности мочи ночью, в то время как днем она бывает снижена в основном при тяжелом течении болезни. В отличие от этого, у детей с поражением почек, но без МКБ, фибринолитическая активность мочи практически не отличалась от нормальных значений. Выявленные изменения фибринолитической активности мочи достоверно подтверждают роль ее снижения в патогенезе МКБ (облегчение образования матрицы для конкремента) и подтверждают необходимость применения средств, повышающих фибринолитическую активность мочи при лечении МКБ, особенно при пиелолитотомии. Активность ксантиноксидазы сыворотки крови у детей с МКБ повышена (в 2–6 раз) по сравнению с нормой. Степень повышения активности ксантиноксидазы зависит от тяжести течения болезни. Отмечается 2–3 кратное повышение активности ЛДГ и щелочной фосфатазы в сыворотке крови у больных с активным камнеобразованием, а также повышение содержания ионизированного кальция на 15–30% от нормы.

**Изменения в клиническом анализе мочи** у детей с уролитиазом являются облигатным признаком. Цвет мочи может быть от мутного до цвета “мясных помоев”. Кислая реакция мочи наблюдается у 80% больных уролитиазом. Она связана с тем, что щавелевокислые камни формируются в кислой среде. Поэтому наличие стойкой кислой среды мочи, особенно если у больного в осадке мочи наблюдаются соли оксалатов, требует настороженности педиатра.

**Лейкоцитурия** – наиболее постоянный признак уролитиаза и инфекции мочевых путей. Ее определяют по общему анализу мочи, пробе Нечипоренко. Решать вопрос о патологии мочевых путей по лейкоцитурии принято только в том случае, когда она оказывается постоянной при трехкратном исследовании мочи, произведенном в динамике.

**Гематурия** при нефролитиазе является важным диагностическим признаком и выявляется более чем у половины больных. В развитии гематурии при уролитиазе имеют значение несколько факторов – это разрыв форниксов вследствие острого нарушения пассажа мочи и повышения давления в мочевых путях, нарушение венозного кровообращения при повышении давления в ЧЛС и, наконец, непосредственная травма слизистой оболочки мочевых путей камнем во время их активного сокращения.

Протеинурия, как правило, не характерна для больных с МКБ и встречается примерно в 1% случаев. Обязательным является бактериологическое исследование мочи.

**При биохимическом исследовании крови и мочи определяют функциональное состояние почек, исследование суточной экскреции метаболитов, ис-**

следование показателей, отражающих признаки нестабильности почечных цитомембран.

Учитывая, что при уролитиазе важная роль принадлежит бактериальным факторам, изучение иммунологического статуса имеет особое значение. При этом наряду с изменением неспецифических факторов иммунной системы (комплемента сыворотки, фагоцитарной активности нейтрофилов, лизоцима бактерицидной активности сыворотки крови) возможны нарушения со стороны гуморального иммунитета в виде селективного дефицита Ig A, играющего важную роль в местной защите слизистых оболочек при воспалительном процессе. В то же время отмечается повышение содержания IgG и Ig M по мере прогрессирования калькулезного пиелонефрита.

При **ультразвуковом исследовании** почек и мочевого пузыря хорошо определяются камни. В этом случае на фоне бедной эхосигналом паренхимы определяется интенсивное уплотнение, создающее ультразвуковую дистальную тень. При этом исследовании возможно обнаружение как рентгенопозитивных, так и рентгенонегативных камней. При пиелонефрите на эхограмме видна деформация ЧЛС. Она выражается в раздробленности единого в норме чашечно-лоханочного эхосигнала. Однако, несмотря на широкое внедрение в клиническую практику современных ультразвуковых аппаратов с высокой разрешающей способностью, рентгенологические исследования по своим информативным возможностям продолжают занимать ведущее место в плане верификации нозологической формы заболевания.

Для диагностики МКБ широко используются рентгенологические методы исследования. Рентгенограммы **почек, мочеточников и мочевого пузыря** выявляют кальциевые камни, но без дифференциации их типов. Рентгенограммы почек, мочеточников и мочевого пузыря в сочетании с томограммами или использованием цифровых методов изображения почек, мочеточников и мочевого пузыря лучше определяют локализацию почечных камней и их идентификацию. Оксалатные камни обычно маленькие, плотные с четкими границами. Цистиновые камни слабо видны, мягкие и восковидные. Струвитные камни (из фосфата магния и аммония) – неправильной формы и плотные. Мочекислые камни прозрачны в рентгеновских лучах и не видны на рентгенограммах почек, мочеточников и мочевого пузыря. **Внутривенная пиелография** поможет выявить локализацию камней в мочевых путях, степень обструкции и функцию почек. Рентгенопрозрачная обструкция, обнаруживаемая на пиелограмме, предполагает наличие мочекислого камня. Однако может потребоваться **неконтрастная компьютерная томографическая сканограмма** для того, чтобы исключить злокачественную опухоль эпителия мочевых путей. При исследовании почечных камней ультразвуковая эхография имеет меньшую диагностическую ценность. Ультразвук может определить обструкцию и дать информацию о размере и расположении более крупных камней.



Цистоскопия показана для выявления и извлечения камней из мочевого пузыря и удаления из мочеточников камней, расположенных вблизи мочеточниково-пузырного соустья.

Для выяснения причин камнеобразования применяется алгоритм диагностики:

На 1 этапе (после выявления камней клинически, или подтвержденных рентгенологически, или с помощью ультразвукового исследования) назначается биохимический анализ крови: определение в крови  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , азота мочевины, креатинина, глюкозы, кальция, фосфора, альбумина, магния и мочево́й кислоты. Проведение этого исследования плюс анализ суточной мочи на креатинин,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , кальций, фосфор, магний, оксалат и цитрат помогут провести скрининг большинства причин нефролитиаза.

На 2 этапе проводится определение содержания интактного ПТГ, 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке, сульфатов и мочевины в суточной моче.

Если диагноз остается под сомнением, то на 3 этапе проводится специальное исследование мочи. После ночного голодания следует определить натощак количество кальция и креатинина в сыворотке крови и кальция и креатинина в 2-х часовой моче. Вслед за этим необходимо исследовать 4-х часовую мочу на содержание кальция и креатинина после приема внутрь 1 г свободного кальция. По этим данным можно вычислить содержание кальция в моче натощак в мг/дл СКФ (в норме  $< 0,11$ ), а абсорбцию кальция определить, рассчитав соотношение кальция/креатинина в моче (мг/кг) (в норме  $< 0,20$ ). Эти измерения могут прояснить причину гиперкальциурии.

Рентгенограммы почек, мочеточников и мочевого пузыря выявляют кальциевые камни, но без дифференциации их типов. Однако их сочетание с томограммами или использованием цифровых методов изображения почек, мочеточников и мочевого пузыря лучше определяют локализацию почечных камней и их идентификацию. Оксалатные камни обычно маленькие, плотные с четкими границами. Цистиновые камни слабо видны, мягкие и восковидные. Струвитные камни (из фосфата магния и аммония) – неправильной формы и плотные. Мочекислые камни прозрачны в рентгеновских лучах и не видны на рентгенограммах почек, мочеточников и мочевого пузыря. Внутривенная пиелография поможет выявить локализацию камней в мочевых путях, степень обструкции и функцию почек. Рентгенопрозрачная обструкция, обнаруживаемая на пиелограмме, предполагает наличие мочекислого камня. Для исключения злокачественной опухоли эпителия мочевых путей может потребоваться неконтрастная компьютерная томографическая сканограмма.

Цистоскопия показана для выявления и извлечения камней из мочевого пузыря и удаления из мочеточников камней, расположенных вблизи мочеточниково-пузырного соустья.

При необходимости прибегают к радионуклидным методам исследования. С помощью этих методов возможно оценить почечный кровоток и плазматок, скорость клубочковой фильтрации, канальцевый транспорт, уродинамику мочевых путей.

## **Лечение мочекаменной болезни**

Лечение и профилактика МКБ у детей и взрослых остается по-прежнему трудной задачей. Лечение больных при почечнокаменной болезни может быть консервативным и оперативным. Как правило, больных подвергают комплексному лечению.

Ввиду того, что многие вопросы этиологии и патогенеза почечнокаменной болезни до настоящего времени не разрешены, удаление камня из почки оперативным путем не означает излечения больного.

Хирургическое удаление конкрементов из органов мочевой системы (рентген-эндоурологические операции, открытые операции, литотрипсия) – является основным методом лечения. Однако с устранением конкремента не устраняется возникший в организме процесс камнеобразования, который без фармакологической коррекции нередко является причиной вторичного и рецидивного нефролитиаза.

Консервативное лечение направлено на коррекцию биохимических изменений в крови и моче, ликвидацию болевых ощущений и воспалительного процесса, на профилактику рецидивов и осложнений заболевания, а так же способствует отхождению мелких конкрементов до 5 мм. Консервативное лечение показано в основном в тех случаях, когда конкремент не вызывает нарушения оттока мочи, гидронефретической трансформации или сморщивания почки в результате воспалительного процесса, например, при небольших камнях в почечных чашечках. Консервативную терапию проводят также при наличии противопоказаний к оперативному лечению нефроуретеролитиаза.

Консервативная терапия состоит из общеукрепляющих мероприятий, диетического питания, медикаментозного и санаторно-курортного лечения. Рациональная диета способствует восстановлению нормального обмена веществ и поддержанию гомеостаза. Ее назначают в зависимости от вида нарушения солевого обмена.

Большое значение в терапии, особенно для профилактики МКБ у детей играет диета, включающая ограничение оксалогенных (лиственные овощи) и содержащих ураты (мясо птицы, шпроты, субпродукты) продуктов и высоко жидкостный питьевой режим (более подробно диету см. в главе 10).

Умеренное гипокальциемическое действие оказывают **витамины А и Е**, которые тормозят процессы перекисного окисления липидов, снижают концентрацию свободных радикалов кислорода, в то время как недостаточность витамина Е усиливает метастатическую кальцификацию аорты, сердца и почек. Витамин РР (никотинамид) в дозе 15–25 мг в сутки (1–2 мес.) оказывает прямой антисклеротический эффект, а также опосредованный – через подавление активности ксантиноксидазы, предупреждая образование свободных радикалов кислорода и избытка мочевой кислоты (уратов).

Глюкокортикоиды также относятся к антагонистам витамина D, и их длительное применение нарушает обмен витамина D и кальция в организме. Введение предни-

золонa уменьшает адсорбцию кальция, тормозит мобилизацию кальция из костной ткани, снижает гиперкальциемию и ускоряет выведение кальция из организма.

В последние годы в качестве факторов, подавляющих резорбцию костной ткани и развитие гиперкальциемии, применяются различные **бисфосфонаты**, которые являются синтетическими аналогами естественных неорганических пирофосфатов, принимающих участие в обмене кальция и фосфора в организме. Было показано, что использование отечественного бисфосфата – ксидифона (K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> – этидроната) приводит к нормализации целого ряда патологических изменений в обмене кальция. Ксидифон при мочекаменной болезни подавляет активность фосфолипаз А и С в моче, повышение которых характерно для интерстициального нефрита и МКБ, снижает повышенную экскрецию оксалатов и фосфатов – основных камнеобразующих анионов, уменьшает кристаллообразование в моче, снижает потерю с мочой неорганических фосфатов, кальция, липидов и их конъюгатов с этаноламином. В крови нормализуется концентрация общего и ионизированного кальция. Ксидифон нормализует содержание паратгормона в крови и активность стимулируемой паратгормоном – ксантиноксидазы.

Свойство ксидифона снижать не только гиперфункцию паращитовидной железы, но и локальные (почечные) проявления этой патологии, было использовано при проведении послеоперационного восходящего литолиза 0,2% раствором ксидифона. Выявлен достоверный локальный положительный эффект ксидифона, выражающийся в снижении патологической энзимии, прекращении кристаллурии, уменьшении слизи в моче, фосфатурии, оксалурии, а также обнаружено нормализующее действие ксидифона на резко сниженную фибринолитическую активность мочи, несомненно ответственную за образование сгустков фибрина и ядра будущего конкремента. Общее (системное) положительное влияние ксидифона в качестве литолитической жидкости выразалось в нормализации количества ионизированного кальция в сыворотке крови, а также в снижении патологически повышенной активности ксантиноксидазы, щелочной фосфатазы, отражающих наличие в организме мембранодеструктивных процессов с нарушением кальциевого гомеостаза. Доказан хороший клинический эффект этого препарата: уменьшилось число заживления ран вторичным натяжением. Ни у одного леченного ксидифоном ребенка не отмечено вторичного и раннего рецидивного камнеобразования по сравнению с 2–6% в других группах детей.

Ксидифон применяется в дозе 10 мг/кг массы 2 раза в день в виде 2% микстуры в течение одного – двух месяцев 2–3 раза в год. Однако прием препарата внутрь в течение длительного времени (до снижения активности камнеобразующего процесса) неудобен и в ряде случаев нежелателен при появлении дискомфорта в желудочно-кишечном тракте. Целесообразнее применять ксидифон в виде 2% крема (КСИКРЕМ Институт РЕФАРМ) для втирания в кожу спины – 1 раз в день по 2–3 мес., меняя места нанесения препарата (воротниковая зона, поясница, крестец). Ксидифон хорошо всасывается через кожу и создает тера-

певтическую дозу в организме в течение 24 часов. Длительность курса лечения и повторное применение такие же, как при приеме внутрь.

Помимо выбора препаратов, позволяющих уменьшить дисфункцию кальций-фосфорного обмена и его осложнений, значительную роль в эффективности этих препаратов играет время суток, в которое они попадают в организм. Как правило, у детей с МКБ наиболее выраженные обменные нарушения отмечаются в ночные часы, что обуславливает необходимость назначения лекарственных средств в вечернее и ночное время.

Практически всегда врач вынужден назначать препарат, или комплекс препаратов, длительное время, не имея сведений об их действии на патологический процесс у каждого из пациентов и по существу не имея конкретных объективных критериев для выбора оптимальных средств лечения больного. Такими критериями может явиться **фармпроба**, проводимая *in vitro* с клетками крови или их ферментами в присутствии того или иного препарата. Целесообразность такого исследования индивидуальной толерантности к назначаемому лекарственному средству объясняется тем, что эффективность лечения зависит от многообразных функциональных, органических, генетических и других факторов в каждом конкретном случае. Наиболее доступным и безопасным для больных способом определения толерантности и эффективности препарата является исследование его активности в условиях краткосрочной "культуры ткани" с клетками крови.

Для индивидуального подбора лекарственных средств у детей с МКБ нами была использована проба с Са-АТФазами эритроцитов больного. Исследовалось действие 1–2-х кратных терапевтических доз препаратов: ксидифона, финоптина, лазикса, эссенциале, адреналина, тахистина. Было показано, что влияние ксидифона и лазикса на активность Са-АТФаз *in vitro* и *in vivo* совпадает, и что эффективность лечения этими препаратами можно прогнозировать по реакции Са-АТФаз *in vitro*. Показано положительное действие эссенциале на активность Са-АТФазы у больных МКБ.

При наличии пиелонефрита применяют антибиотики, уросептики, подобранные с учетом характера высеваемой микрофлоры и ее чувствительности.

В зависимости от патогенеза МКБ, клинических симптомов, используются различные средства лечения и профилактики, суммированные в таблице 12.3.

Особое место в лечении нефроуретеролитиаза занимают мероприятия по купированию почечной колики и литолитические препараты.

Ниже приводятся наиболее часто применяемые препараты для лечения МКБ у детей и взрослых с краткой их характеристикой:

### ***Препараты для растворения (литолиза) мочевых камней и ощелачивания мочи***

Лекарственному литолизу подвергаются уратные и смешанные камни [2, 9]. Учитывая, что уратные камни возникают на фоне снижения pH мочи, для их ра-

Таблица 12.3

### Отдельные патологические признаки и способы их коррекции при МКБ у детей

<b>Нарушения</b>	<b>Признаки</b>	<b>Средства коррекции</b>
<b>Первичный и вторичный гиперпаратиреоз</b> (повышение паратгормона в крови)	Резорбция кости	<ul style="list-style-type: none"> <li>• высокожидкостный питьевой режим</li> </ul>
	Гиперкальциемия Гиперфосфатурия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ксидифон 2% р-р</li> <li>• ксикрем</li> </ul>
	Щелочная реакция мочи	<ul style="list-style-type: none"> <li>• красильная марена</li> </ul>
	Фосфатная кристаллурия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• цистенал</li> </ul>
	Уратная кристаллурия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ограничение мяса птицы, субпродуктов</li> </ul>
<b>Гормональный дисбаланс</b>	Активация ксантиноксидазы с усилением перекисных процессов	<ul style="list-style-type: none"> <li>• никотинамид,</li> <li>• аевит,</li> <li>• рутин,</li> <li>• кверцетин,</li> <li>• эссенциале</li> </ul>
	Снижение синтеза кальцитриола в почках	<ul style="list-style-type: none"> <li>• кальцитриол (витамин D<sub>3</sub>) под защитой ксидифона</li> </ul>
	Нефрокальциноз	<ul style="list-style-type: none"> <li>• спазмолитики</li> </ul>
	Нефролитиаз	<ul style="list-style-type: none"> <li>• противовоспалительные средства</li> <li>• лазикс (осторожно)</li> </ul>
<b>Стрессы (повышение адреналина, паратгормона в крови)</b>	Спазмы сосудов почек с последующей реперфузией, микронекрозами и кальцификатами в мозговом слое почек	<ul style="list-style-type: none"> <li>• обильное питье</li> <li>• спазмолитики</li> <li>• ксидифон и другие бисфосфонаты</li> <li>• транквилизаторы (симптоматически)</li> <li>• лазикс</li> </ul>
	Усиление перекисных процессов с образованием липидных медиаторов воспаления (лейкотриены)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• аевит,</li> <li>• никотинамид,</li> <li>• витамин B<sub>6</sub></li> <li>• витамин D<sub>3</sub> + ксидифон</li> <li>• противовоспалительные средства</li> </ul>
	Оксалатно-кальциевая кристаллурия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ограничение листовых овощей</li> </ul>
<b>Пиелонефрит</b>	Бактериурия, лейкоцитурия, протеинурия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• антибиотики</li> <li>• уросептики</li> </ul>

створения необходимо создание постоянно повышенного значения pH мочи (pH 6,2–6,8), что достигается приемом цитратных смесей. В России применяют следующие цитратные смеси: Блемарен, Уралит У.

**Блемарен** выпускается в виде гранулированного порошка и шипучих таблеток в комплекте с индикаторной бумажкой и контрольным календарем. Блемарен представляет собой буферную систему, в которую входят лимонная кислота и ее трехзамещенные соли – цитрат натрия и цитрат калия. Эта система вслед-

ствие гидролиза соли сильного основания и слабой кислоты определяет ощелачивающее действие данного препарата, создавая повышенную концентрацию ионов натрия и калия в моче. Необходимо помнить о возможности образования фосфатных и оксалатных камней на фоне приема цитратных смесей. Образование фосфатных камней связано с сильным ощелачиванием мочи (при повышении pH более 7), поэтому при  $\text{pH} > 7$  дозу препарата необходимо уменьшить. При увеличении дозы цитратных смесей возможно не только разрушение уратных камней, но и образование на них оксалатных камней. Это связано с тем, что входящая в состав смеси лимонная кислота усиливает образование отдельных соединений (альфа-кетоглутаровой, фумаровой, щавелево-уксусной кислоты и др.), что приводит к росту концентрации щавелевой кислоты в моче и образованию нерастворимых кристаллов оксалатов кальция. Терапия цитратными смесями проводится в течение от 1 до 6 месяцев, при этом растворение камней происходит уже через 2–3 месяца. Критерием эффективности лечения и профилактики является повышение pH до 6,2–6,8 и литолиз конкрементов.

Фармакологические свойства препарата “Уралит У” такие же, как и у Блемарена.

При камнях другой химической структуры лекарственный литолиз является лишь вспомогательным методом лечения (например, для достижения наилучшей дезинтеграции при литотрипсии, отхождения резидуальных фрагментов). Комплексное влияние цитрата на физико-химическое состояние мочи приводит к растворению уратов, микрокальцинатов, в первую очередь, оксалатных камней, смешанных магниевых-аммониево-фосфатных, способствуя торможению камнеобразования. Лечение препаратами цитрата способствует формированию высокорастворимых комплексов с кальцием, увеличивая тем самым ингибирующую активность мочи. Цитратные смеси можно применять в качестве предоперационной подготовки (например, к литотрипсии) при смешанных камнях. Цитратные смеси применяют у больных с кальций-оксалатным уролитиазом при гипоцитратурии.

### **Растительные литолитические препараты**

**Растительные препараты, которые используются при лечении МКБ, обычно обладают комбинированным действием: литолитическим, спазмолитическим, диуретическим и, многие, слабым уросептическим.**

**Гинджалелинг** содержит *Orthosiphonis folium* (27,7%), *Strobilanthes folium* (27,7%), *Phyllanthi herba* (22,3%), *Imperatae rhizoma* (22,3%).

### **Фармакологические свойства**

Лекарственное растение Кеджибилинг (листья Кеджибилинга=*Strobilanthes folium*) давно известно в качестве эффективного средства для растворения, профилактики образования и выведения конкрементов из мочевых путей.

Приведенная комбинация из листьев Кумис-Кучинг (*Orthosiphonis folium*), корня Аланг-аланг (*Imperatae rhizoma*) и листьев Кеджибилинга в виде лекар-

ственной формы (капсулы) позволяет осуществлять растворение конкрементов в почках (nephrolithiasis) и в мочевом тракте (ureterolithiasis и urethrolithiasis). Мениран (Phyllanthi herba), листья Кеджибилинга и корень Аланг-аланг, кроме указанных выше свойств обладают выраженным диуретическим свойством. Данный диуретический эффект делает возможным осуществление быстрой и безболезненной эвакуации мелких конкрементов, в том числе блокирующих пассаж мочи.

Более того, такая комбинация купирует приступы почечных колик и устраняет их развитие.

**Показания к применению:**

- Растворяет камни в почках и мочевых путях, изгоняет мелкие конкременты.
- Купирует возникновение почечных колик.
- Обладает выраженным диуретическим эффектом.

При мочекаменной болезни используется по 2 капсулы 3 раза в день в течение 36 дней (детям по 1 капсуле 2–3 раза в день). Для профилактики развития МКБ – по 1–2 капсулы 2 раза в день 3–4 недели 2 раза в год.

**Цистон** – это комплексный растительный препарат, в состав которого входят 9 компонентов, такие как экстракты двуплодника стебелькового, марены сердцелистной, камнеломки язычковой, сыти пленчатой, соломоцвета шероховатого, оносмы прицветковой, вернонии пепельной, порошки мумие и силиката извести. Комплекс биологически активных веществ, входящих в состав цистона, оказывает литолитическое, диуретическое, спазмолитическое, противомикробное, мембраностабилизирующее и противовоспалительное действие.

**Фармакологическое действие цистона** заключается в снижении активности камнеобразования и уменьшении спонтанной кристаллурии. Благодаря комплексному действию входящих в состав препарата цистон активных веществ, отмечается снижение в моче концентрации элементов, способствующих образованию камней, таких как щавелевая кислота, кальций, гидроксипролин, мочевая кислота, и повышение уровня натрия, магния, калия, которые ингибируют процесс агрегации кристаллов. Под действием препарата цистон происходит стабилизация кристалло-коллоидного баланса, предотвращается аккумуляция частиц и кристаллов вокруг ядра камня, что предотвращает его дальнейший рост. Воздействуя на мукополисахарид муцин, склеивающий кристаллы, препарат цистон способствует дезинтеграции камней и их деминерализации. При курсовом приеме препарата отмечается уменьшение суточной экскреции с мочой оксалатов и уратов, снижение оксалатно-кальциевой, мочеислой, уратной и фосфатно-кальциевой кристаллурии, липидурии, эритроцитурии, что свидетельствует об улучшении обмена веществ и стабилизации клеточных мембран. Применение цистона после сеансов литотрипсии способствует выведению фрагментов конкрементов и предотвращает рецидив камнеобразования. Стимулируя диурез и расслабляя гладкую мускулатуру моче-

вого тракта, цистон способствует выведению оксалатных и фосфатных солей, мочевой кислоты и микролитов из мочевыводящих путей. По результатам клинических испытаний, терапия цистоном в течение 6 недель приводит к исчезновению или значительному уменьшению симптоматики у 86% и к прекращению или снижению активности камнеобразования у 74% больных уролитиазом. Препарат эффективен при всех видах камней, и его литолитический эффект не зависит от pH мочи.

Цистон оказывает также выраженное бактериостатическое и бактерицидное действие, особенно в отношении *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* и других грамотрицательных бактерий. Противомикробный эффект цистона наиболее выражен при pH мочи 6–7, целесообразно его применение, в том числе при резистентности микроорганизмов к антибиотикам.

Таким образом, применение препарата цистон показано как в виде монотерапии, так и в комплексной терапии мочекаменной болезни, обменных нефропатий, инфекций мочевыводящих путей (циститов, пиелонефритов), подагры. В комплексной терапии мочекаменной болезни Цистон назначают по 2 таблетки 2–3 раза в день в течение 4–6 месяцев или до выхода камней; при инфекциях мочевыводящих путей – по 2 таблетки 2–3 раза в день до ликвидации процесса; для предотвращения рецидива после хирургического удаления или выхода камней – в первый месяц по 2 таблетки 3 раза в день, затем по 1 таблетке 3 раза в день в течение 4–5 месяцев. Детям дозировка препарата уменьшается в 2 раза.

**Канефрон Н** – лекарственное средство, содержащее экстракты золототысячника, шиповника, любистока, розмарина и 19об.% спирта. Канефрон оказывает комплексное действие: диуретическое, противовоспалительное, спазмолитическое, антиоксидантное и нефропротективное, уменьшает проницаемость капилляров, потенцирует эффекты антибиотиков. Терапевтические свойства канефрона Н обусловлены входящими в его состав эфирными маслами (любисток, розмарин), фенолкарбоновыми кислотами (розмарин, любисток, золототысячник), фталидами (любисток), горечами (золототысячник), аскорбиновой, пектиновой, лимонной и яблочной кислотами, витаминами. Как известно, основные признаки воспаления связывают с так называемыми медиаторами воспаления (брадикинин, простагландины, гистамин, серотонин и др.). Противовоспалительные свойства канефрона Н обусловлены в основном антагонизмом розмариновой кислоты в отношении медиаторов воспаления. Механизм действия связан с блокированием неспецифической активации комплемента и липооксигеназы с последующим угнетением синтеза лейкотриенов. Широкий спектр антимикробного действия препарата обусловлен фенолкарбоновыми кислотами, эфирными маслами и т.д. Противомикробный эффект фенолкарбоновых кислот опосредован воздействием на бактериальный белок. Липофильные флавоноиды и эфирные масла способны разрушать клеточные мембраны бактерий.



Диуретическое действие препарата определяется в основном сочетанным действием эфирных масел и фенолкарбоновых кислот. Эфирные масла расширяют сосуды почек, что увеличивает их кровоснабжение. Фенолкарбоновые кислоты при попадании в просвет почечных канальцев создают высокое осмотическое давление, что также снижает реабсорбцию воды и ионов натрия. Таким образом, увеличение выведения воды происходит без нарушения ионного баланса (калий-сберегающий эффект). Спазмолитический эффект обусловлен флавоноидной составляющей препарата. Аналогичное действие проявляют фталиды (любисток), розмариновое масло. Слабыми спазмолитическими свойствами обладают фенолкарбоновые кислоты. Обнаружена высокая эффективность флавоноидной составляющей в уменьшении протеинурии (влияние на проницаемость мембраны). Благодаря антиоксидантным свойствам, флавоноиды способствуют защите почек от повреждения свободными радикалами. По клиническим данным, Канефрон увеличивает выделение мочевой кислоты и способствует поддержанию pH мочи в диапазоне 6,2–6,8, что является важным в лечении и профилактике уратного и кальций-оксалатного уролитиаза. Флавоноиды и розмариновая кислота могут связывать кальций и магний в хелатные комплексы, а наличие мочегонной составляющей позволяет быстро выводить их из организма. Также ряд авторов рекомендуют применять канефрон Н для улучшения отхождения фрагментов конкрементов (после литотрипсии). Препарат выпускается в виде капель и драже. Применяют препарат по 2 драже или по 50 капель 3 раза в сутки. Для детей доза препарата уменьшается в 2–3 раза в зависимости от возраста.

**Фитолизин.** В состав входят экстракты корневищ пырея, луковиц лука репчатого, листьев березы, плодов петрушки, золотарника, корней любистока, травы хвоща полевого, травы горца птичьего, масло шалфея, сосны хвои, мяты перечной и апельсиновое масло. Препарат обладает мочегонным, спазмолитическим, противомикробным и противовоспалительным эффектами. Способствует выведению мелких конкрементов. Назначают препарат для улучшения отхождения и предотвращения рецидивов мочекаменной болезни, при инфекции мочевыводящих путей. Способ применения: 1 чайную ложку пасты разводят в 1/2 стакана теплой воды и принимают 3–4 раза в сутки после еды. Для детей доза препарата уменьшается в 2–4 раза в зависимости от возраста ребенка.

**Цистенал** выпускается в виде капель для приема внутрь. В состав цистенала входит настойка корня марены красильной, магний салицилат, эфирные масла. Фармакологическое действие: противовоспалительное, спазмолитическое. Препарат применяют при мочекаменной болезни, сопровождающейся вторичными воспалительными изменениями. Существует комбинированный препарат – **Спазмоцистенал** с выраженным спазмолитическим эффектом. Цистенал применяют внутрь по 3–5 капель на сахаре 3–4 раза в сутки до еды. Курс лечения составляет 3–4 недели.

**Уролесан** – растительный препарат. Применяют при МКБ, калькулёзных пиелонефритах и холециститах, дискинезии желчевыводящих путей (оказывает спазмолитическое действие, способствует отхождению камней, уменьшает воспалительные явления в мочевых путях, усиливает желчеобразование и желчевыведение. Внутрь по 8–10 капель 3 раза в день перед едой. Курс от 5 дней до 1 месяца. При коликах по 20 капель на приём.

**Экстракт марены красильной** (в табл. по 0,25 г) по 2–3 таблетки 3–4 раза в сутки (оказывает диуретическое и спазмолитическое действие, способствует разрыхлению мочевых конкрементов, содержащих фосфаты кальция и магния). Для детей доза препарата уменьшается в 2–3 раза в зависимости от возраста. Марена окрашивает мочу в красноватый цвет, при резком окрашивании в буро-красный цвет — уменьшают дозу или временно прекращают прием препарата. Курс – 20–30 дней (при необходимости повторяют через 4–6 недель).

**Ависан** – растительный препарат, обладает избирательным спазмолитическим действием на гладкую мускулатуру мочеточников, предложен в качестве спазмолитика при почечной колике и спазмах мочеточника, при циститах уменьшает дизурические явления. Применяют внутрь по 1–2 таблетке 3–4 раза в день после еды. Курс лечения 1–3 недели.

**Пинабин** – раствор эфирных масел, полученных из хвои сосны или ели. Оказывает спазмолитическое действие на мускулатуру мочевыводящих путей, обладает некоторым бактериостатическим действием в отношении грамположительных бактерий. При почечной колике и МКБ по 5 капель 3 раза в день на сахар за 15–20 минут до еды. Курс лечения 4–5 недель.

### Спазмолитические препараты

Препараты этой группы применяют в качестве терапии, направленной на устранение приступа почечной колики. Спазмолитики улучшают отхождение мелких конкрементов, уменьшают отек тканей при длительном стоянии конкремента. Учитывая, что воспалительные изменения обычно сопровождаются болью и лихорадкой, целесообразно в ряде случаев комбинировать спазмолитики с нестероидными противовоспалительными препаратами.

В зависимости от механизма действия спазмолитики делятся на 2 группы: нейротропные и миотропные. В лечении мочекаменной болезни применяют как нейротропные, так и миотропные спазмолитики.

**Нейротропные спазмолитики** оказывают спазмолитический эффект путем нарушения передачи нервных импульсов в вегетативных ганглиях или нервных окончаниях, стимулирующих гладкие мышцы. **Миотропные спазмолитики** уменьшают мышечный тонус путем ингибирования фермента фосфодиэстеразы, превращающего цАМФ в цГМФ. Это приводит к снижению поступления в клетку ионизированного кальция за счет увеличения внутриклеточного цАМФ. Наиболее часто в России применя-

ется препарат дротаверин. Дротаверин селективно блокирует фосфодиэстеразу IV, которая содержится в гладкомышечных клетках мочевых путей, вследствие чего повышается концентрация циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Повышение концентрации цАМФ связано с релаксацией мускулатуры, уменьшением отека и воспаления, в патогенезе которых принимает участие фосфодиэстераза IV.

К нейтропным спазмолитикам относятся М-холиноблокаторы. М-холиоблокаторы делятся на третичные (атропин, скополамин), проникающие через гематоэнцефалический барьер, и четвертичные (метацин). Нейротропные спазмолитики применяют редко у больных МКБ ввиду выраженных побочных эффектов и низкой спазмолитической активности.

Наиболее часто используемыми анальгезирующими и противовоспалительными средствами являются **нестероидные противовоспалительные препараты** (НПВП) – кетопрофен, диклофенак, кеторолак и другие.

НПВП оказывают противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие. Препараты этой группы ингибируют циклооксигеназу (ЦОГ), в результате чего блокируются реакции арахидонового цикла, и нарушается синтез простагландинов, ответственных за экссудативную и пролиферативную стадию воспаления. Недостатком НПВП является ulcerогенность. Ингибирование только одной разновидности ЦОГ, а именно ЦОГ-2, позволяет избежать этого побочного эффекта при сохранении противовоспалительного. Созданы препараты (мелоксикам и др.), избирательно угнетающие ЦОГ-2 без повреждения слизистой оболочки желудка.

Для лечения идиопатической гиперкальциурии применяются тиазидные диуретики.

**Тиазидные диуретики** (гипотиазид, индапамид) подавляют реабсорбцию ионов натрия и хлора в проксимальных канальцах почек. В дистальном извитом канальце существует также активный механизм реабсорбции для ионов кальция, регулируемый паратгормоном. Тиазиды увеличивают реабсорбцию кальция в дистальных извитых канальцах, но механизм до конца не ясен. Предполагают, что он связан со снижением концентрации натрия в клетке из-за блокады входа натрия под влиянием тиазидов. Снижение уровня внутриклеточного натрия может усилить натрий-кальциевый обмен в базолатеральной мембране, а это способствует реабсорбции кальция. Необходимо помнить о возможности возникновения гипокалиемии, гиперурикемии. При приеме всех этих препаратов возникают проблемы, связанные с потерей калия. Так как гипокалиемия может вызвать гипоцитратурию, то прием цитрата калия является вполне приемлемой заместительной терапией. Критерий эффективности лечения – снижение или нормализация суточной экскреции кальция. Из тиазидных диуретиков применяют гидрохлортиазид, 25–50 мг 2 раза в день; трихлортиазид, 2–4 мг 4 раза в день; индапамид, 2,5–5 мг 4 раза в день; хлорталидон, 25–50 мг 4 раза в день. Триамтерен не следует назначать из-за его возможной роли в камнеобразовании. Однако можно использовать амилорид, 5 мг в день.

**Цитрат калия** снижает насыщение мочи солями кальция, связывая кальций и уменьшая концентрацию ионов кальция. Благодаря этому ощелачивающему эффекту, он также повышает диссоциацию мочевой кислоты, снижая количество труднорастворимой недиссоциированной кислоты, и уменьшает склонность к образованию уратных камней. Снижение содержания кальция в моче в начальном периоде лечения представляет многообещающее дополнительное преимущество этого препарата. Цитрат калия предпочтительнее цитрата натрия в предотвращении уrolитиаза. Последний снижает скорость образования камней, как было показано в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 18 больных с низкой экскрецией цитрата, получавших цитрат в дозе 45 мЭкв/сут в течение 3 лет. Однако побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как боли в эпигастрии, вздутие живота и диарея, встречались достаточно часто. В целом цитрат калия представляет собой наиболее подходящий препарат для неселективной терапии МКБ, поскольку он показан при гипоцитратурии, гиперкальциурии, гиперурикозурии и ренальном тубулярном ацидозе.

### **Ошибки при лечении МКБ**

Для увеличения растворимости твердых веществ при лечении мочекишечных и цистиновых камней рекомендуется подщелачивание мочи. Однако использование бикарбоната натрия усиливает экскрецию натрия, а значит и кальция. Повышенное содержание кальция и щелочей может увеличить образование кальциевых камней. Цитрат калия является лучшим подщелачивающим средством потому, что он усиливает действие ингибитора цитрата без увеличения содержания натрия в моче и кальциевой нагрузки. Поэтому следует начать лечение тиазидами и цитратом калия; а магний восполнять по мере надобности.

Ограничение кальция может уменьшить гиперкальциурию; однако оно может снизить связывание оксалата в кишечнике, увеличить его абсорбцию, что приведет к гипероксалурии и будет способствовать образованию оксалатных камней.

Тиазидные диуретики уменьшают гиперкальциурию, но могут вызвать гипокалиемию и гипоцитратурию. Калий следует восполнить введением цитрата калия, а для оценки эффекта произвести определение его содержания в моче через 2 месяца после лечения. Тиазидные диуретики – метод выбора для терапии гиперкальциурии, так как они увеличивают проксимальную (косвенно) и дистальную (прямо) канальцевую реабсорбцию кальция. Исследования показывают, что увеличение реабсорбции кальция является устойчивым эффектом. В связи с этим, препарат применим для длительной терапии. Тиазидные диуретики в дозе 50 мг дважды в день и менее вызывают гипокалиемию и гипоцитратурию. Для коррекции этих дефектов применяется цитрат калия. Для оценки эффективности терапии следует провести контрольное исследование мочи через 2–6 месяцев в зависимости от начальной симптоматики и ответа на лечение.

Лечебные мероприятия при мочекаменной болезни должны заключаться не только в удалении камня (или его самостоятельного отхождения), но и в проведении в дальнейшем **противорецидивного лечения**. Это связано с тем, что по данным некоторых авторов, рецидивы заболевания, в зависимости от той или иной формы МКБ, возникают у 10–40% больных без противорецидивного лечения [9].

Разнообразие причин и клинических форм МКБ делает **противорецидивное лечение** сложной задачей, которая должна быть максимально индивидуализирована в зависимости от клинической формы заболевания, химического состава мочевых камней, выявленных изменений в лабораторных показателях и т.д.

Противорецидивное лечение основывается на диетических рекомендациях, коррекции биохимических изменений, применении мембраностабилизирующих препаратов, проведении лекарственного литолиза (по показаниям) и т.д.

Контроль эффективности противорецидивного лечения в первый год наблюдения проводят через каждые 3 месяца. В последующем контроль осуществляется 1 раз в 6 месяцев. В комплексный контроль входит выполнение общего и биохимического анализов крови и мочи, УЗИ мочевой системы, рентгенологического исследования и т.д. При хроническом пиелонефрите 1 раз в 3 месяца проводят бактериологический посев мочи. Контроль за проведением профилактического лечения проводят в течение 5 лет после выявления МКБ [9]. В случае необходимости возможна корректировка медикаментозного лечения.

Немаловажное значение в комплексном лечении больных мочекаменной болезнью имеет **санаторно-курортное лечение**. Однако к назначению минеральных вод надо относиться осторожно, так как чрезмерное их употребление может ухудшить течение заболевания. Минеральные воды повышают диурез, позволяют изменять pH мочи, ее электролитный состав и кислотно-основное состояние. Санаторно-курортное лечение целесообразно рекомендовать после отхождения камня или его удаления оперативным путем при удовлетворительной функции почек и достаточной динамике опорожнения лоханки и мочеточника. Для больных с мочекислым и кальций-оксалатным уrolитиазом при кислой реакции мочи показано лечение минеральными водами на курортах Железноводск (Славяновская, Смирновская), Ессентуки (№ 4, 17), Пятигорск и других курортах со слабуминерализованными щелочными минеральными водами. При кальций-оксалатным уrolитиазе также показано лечение на курорте Трускавец (Нафтуся), где минеральная вода слабокислая и слабоуминерализованная. При кальций-фосфатном уrolитиазе, вызванном нарушением фосфорно-кальциевого обмена и, как правило, щелочной реакцией мочи, показаны курорты Пятигорск, Кисловодск, Трускавец и др., где минеральная вода носит слабокислый характер. При цистиновых камнях показаны курорты Железноводск, Ессентуки, Пятигорск. Лечение на курортах возможно в любое время года. Прием аналогичных бутилированных минеральных вод не заменяет пребывания на курорте. Их прием с лечебно-профилактической целью возможен не более 0,5 л в сутки под строгим лабораторным контролем показателей обмена камнеобразующих веществ.

## Глава 13.

### Тубулоинтерстициальный нефрит

**Терминология.** Понятие “тубулоинтерстициальные нефропатии” в широком смысле слова включает в себя воспалительные, метаболические или токсические заболевания почек, протекающие в отличие от гломерулярных болезней с первичным и преимущественным поражением канальцев и межуточной ткани почек. В более узком смысле слова к тубулоинтерстициальным нефропатиям относят метаболические и токсические поражения интерстициальной ткани почек без выраженного воспалительного компонента. При наличии воспалительных или иммуновоспалительных поражений тубулоинтерстициальной ткани почек используют термин – тубулоинтерстициальный нефрит или интерстициальный нефрит. Помимо ТИН как самостоятельной нозологической формы, может быть выделен тубулоинтерстициальный компонент при ряде гломерулярных поражений почек.

Термин ИН существует с середины XIX века, но на протяжении полутора веков включал в себя различные понятия. Вначале под термином “хронический ИН” понимали поражение почек при гипертонической болезни – нефроангиосклероз. Затем в эту группу стали включать вторично сморщенную почку и хронический нефрит гипертонического типа. Со времен Фольгарта и Фара понятием “интерстициальный нефрит” пользовались для определения хронически текущего пиелонефрита. В настоящее время признается существование абактериального острого и хронического ТИН, как самостоятельного заболевания. Возрождению этого понятия в его сегодняшнем представлении способствовали работы Н. Zollinger, который на основании клинико-морфологических исследований показал возможность развития абактериального интерстициального нефрита различного генеза.

Н. Zollinger дает следующее определение интерстициального нефрита: “Интерстициальный неструктивный нефрит – это острое или хроническое воспалительное, локальное абактериальное негнойное и негрануломатозное изменение интерстиция без воспалительных изменений клубочков и сосудов с одной стороны, и без существенных тубулярных повреждений – с другой. Это так называемая “чистая форма” ИН. В других случаях речь идет о сопутствующем ИН. В любом случае ИН может осложниться гнойным воспалением, в таком случае мы имеем дело с пиелонефритом”.

В настоящее время определение ИН сводится к следующему: интерстициальный нефрит – это острое или хроническое абактериальное неспецифическое воспаление межуточной ткани почек, сопровождающееся вовлечением в воспалительный процесс канальцев, кровеносных и лимфатических сосудов почечной стромы.

### **Этиология и патогенез**

В настоящее время ТИН относят к заболеваниям с генетической предрасположенностью, в развитии, которого имеет значение влияние таких неблагоприятных факторов, как внутриутробная гипоксия, оказывающая токсическое или тератогенное воздействие на организм плода и предрасполагающая к развитию мембранопатологического процесса. Причинами возникновения абактериального ТИН могут быть химические (в том числе и лекарственные), физические, аллергические, токсико-аллергические, вирусные, и так называемые урологические (нефролитиаз, гидронефроз и другие аномалии почек) факторы. К сожалению, даже обнаружив непосредственный провоцирующий фактор возникновения ТИН, нефрологи и патоморфологи не могут выяснить значения отдельных патогенных факторов.

Среди факторов, вызывающих интерстициальное воспаление ткани почек Н. Zollinger особенно выделяет "первичные нарушения обмена веществ", среди которых чаще встречается токсическое воздействие "денатурированными" собственными или инородными белками, когда токсические вещества (не обязательно "токсины" в узком смысле слова) попадают в почку гематогенным путем. По мнению автора, эти вещества после фильтрации в клубочках частично реабсорбируются в клетках канальцев, попадают в капилляры и интерстиций, а затем переносятся лимфой либо поступают в перитубулярные капилляры. Нарушение лимфооттока может быть одной из причин ТИН.

Различают **острый** и **хронический** ТИН. В конце XIX столетия стало известно, что чаще всего острый ИН у детей наблюдается после скарлатины, дифтерии, брюшного тифа, стрептококковых ангин, при септических и гнойных процессах, при лептоспирозе, менингококковой инфекции, инфекционном мононуклеозе, псевдотуберкулезе, микоплазменной инфекции, при болезни легионеров. Обнаруживаемый при этом клеточно-периваскулярный тип изменений рассматривается как пример острого воспаления, когда наряду с лимфогистиоцитарной инфильтрацией в очаге воспаления практически отсутствуют полинуклеары. Идентичные очаги воспаления обнаруживаются в печени, миокарде, мозговом слое надпочечников. Предполагается, что при этих заболеваниях поражение почек носит токсико-аллергический характер. Среди причин, вызывающих острое абактериальное повреждение межпочечной ткани почек, определенное место занимают отравления, ожоги, гемолиз и травмы, при которых ведущим является токсико-резорбтивный процесс. Не исключается роль сосудистых расстройств (шок, коллапс) в возникновении остро развивающегося процесса.

В многочисленных работах развитие острого ТИН связывается с приемом лекарств. При этом весьма частой причиной считается применение ампициллина и метициллина, аминогликозидов (гентамицин), рифампицина, сульфаниламидов, барбитуратов, карбамазепина, циметидина, аллопуринола, месалазина, пранлукаста и др.

Возможной причиной ТИН, сопровождающегося прогрессирующим фиброзом межуточной ткани, оказывается прием азатиоприна, анальгетиков (фенацетин, пирамидон и др.), нестероидных противовоспалительных препаратов (аспирин, парацетамол, индометацин, напроксен и др.). Установлено, что для развития ТИН важна не столько доза препарата, сколько длительность его приема и повышенная к нему чувствительность больного.

Отдельные авторы связывают развитие острого ТИН с введением рентген-контрастных препаратов. Острый ТИН токсического генеза может развиваться при отравлении солями тяжелых металлов (хром, стронций, свинец, кадмий, ртуть, мышьяк). В эпидемиологических исследованиях, проводимых сотрудниками Института в регионе загрязненном тяжелыми металлами, кадмий и хром были основными веществами, вызывающими ТИН у детей.

Существует также идиопатический и аутоиммунный ТИН. Этиология заболеваний, как правило, неизвестна. Выделяют первичные и вторичные формы. К первичному ТИН относят заболевания, связанные с образованием аутоантител к БМ канальцев и клубочков. Первоначально эти больные отвечают на гормональную терапию, но впоследствии у них развивается гормонорезистентность с прогрессированием заболевания вплоть до развития ХПН. Описаны семейные случаи мембранозного ГН с аутоантителами к канальцевой базальной мембране. При вторичном ТИН наблюдается образование иммунных комплексов, которые вызывают вторичное поражение тубулоинтерстиция. Это наблюдается при СКВ, смешанной криоглобулинемии, бактериальном эндокардите, мембранозном ГН, болезни Берже и др.

Имеются описания у детей сочетания острого ТИН и увеита, названные ТИН-увеит-синдромом. Этиология этого заболевания чаще всего невыяснена, но предполагается роль хламидийной инфекции и токсоплазмоза. ТИН при этом синдроме обычно носит обратимый характер, а увеит чаще всего рецидивирует. Чаще заболевание встречается у девочек от 11 до 18 лет и характеризуется астенией, анорексией, потерей в весе, азотемией, полиурией, глюкозурией, гипераминоацидурией, азотемией, иногда бывает сыпь. Увеит может возникнуть через несколько месяцев после клинических проявлений ТИН.

**Хронический ТИН** – гетерогенная полиэтиологическая группа заболеваний. Хронический ТИН может развиваться, как исход острого, если сохраняются условия для его развития или может развиваться самостоятельно, без предшествующего острого периода. Важным фактором для развития ТИН может быть наличие предшествующей функциональной неполноценности почки или наличие элементов дисплазии в почечной ткани. Имеются многочисленные работы, указывающие на воспалительные изменения в интерстициальной ткани при аномалиях развития почек, некоторых вариантах дисплазии почечной ткани (нефронофтизе), канальцевых энзимопатиях и метаболических расстройствах (нарушениях обмена мочевой и щавелевой кислот, триптофана и др.). В качестве эндемичного ТИН токсического характера рассматривается балканская нефропатия.



В развитии ИН у детей значительную роль играют респираторные вирусные инфекции (грипп, парагрипп, аденовирусная инфекция и др.). Л.С.Лозовская и соавт. высказывают предположение, что клинические проявления абактериального ТИН связаны, главным образом с активацией врожденной Коксаки-вирусной инфекции, персистирующей в тканях мочевой системы. Немаловажное значение в развитии ТИН играет персистенция герпес-вирусной инфекции: ВПГ, ЦМВ, ВЭБ.

Развитие ТИН возможно при воздействии радиации на организм ребенка. При хроническом воздействии малых доз радиации развивается ТИН метаболического генеза, при этом большую роль играют нарушения пуринового обмена. Для ТИН радиационного генеза характерным является наличие более выраженной изолированной протеинурии.

Формированию хронически текущего интерстициального процесса способствуют различные предрасполагающие факторы. Например, абактериальное воспаление в интерстициальной ткани почек, определяющее характер нефропатии, может развиваться при гипоиммунном состоянии, атопических реакциях, нарушении стабильности цитомембран, дисплазии почечной ткани, аномалии мочевых путей. Длительное время эти состояния могут существовать без видимых признаков повреждения почек. В детском возрасте хронический ТИН метаболического генеза чаще является следствием нарушения обмена щавелевой кислоты и, реже, пуринов.

Таким образом, ТИН с этиологической точки зрения является заболеванием, развитие которого может обуславливаться многочисленными причинами экзогенного и эндогенного характера.

**Патогенез ТИН** неоднозначен при различных этиологических факторах. Отдельные авторы рассматривают ТИН, как аллергический процесс. Приверженцы этой теории считают, что инфильтраты являются следствием реакции «антиген-антитело» (аллергические инфильтраты), однако Н. Zollinger и соавт. (1972) не смогли вызвать аллергическим путем воспаление такого рода в почках животных. Локально возникающие инфильтраты, по мнению авторов, являются выражением местного образования антител. При остром развитии ТИН свидетельством аллергического компонента являются полиморфные кожные высыпания, эозинофилия и наличие эозинофилов в клеточных инфильтратах почечной ткани. Исследованиями ряда авторов показано значительное повышение IgE в крови параллельно развитию ИН. IgE присутствует в диффузно- и периваскулярно расположенных в интерстиции плазматических клетках. У некоторых больных вдоль базальной мембраны канальцев выявляются линейно расположенные отложения IgG, увеличение проницаемости базальных мембран канальцев, капилляров клубочков.

Экспериментальные данные свидетельствуют о повреждении интерстициальной ткани и почечных канальцев в результате действия аутоантител про-

тив базальных мембран канальцев, иммунных комплексов, а также клеточных медиаторов.

Исследования функционального состояния макрофагально-фагоцитирующей и лимфоидной систем позволяют считать, что формирование ТИН, наблюдаемое чаще у детей с генетической предрасположенностью, происходит в силу изменений иммунологической толерантности и/или нарушения функций макрофагально-фагоцитирующей системы, играющей ведущую роль в элиминации антигенов при хроническом воспалении. При различных вариантах ТИН снижается фагоцитирующая функция нейтрофилов и активность внутрилейкоцитарной абактериальной системы. Особенно выраженное снижение фагоцитоза определяется у больных ИН, развившимся при респираторной вирусной инфекции, гистологической и анатомической аномалиях почечной ткани. Несколько реже функция нейтрофилов снижается при ТИН, связанном с метаболическими нарушениями, проявляющимися уратурией, гипероксалурией. У больных ИН, в первую очередь, отмечено нарушение захватывающей и переваривающей способности нейтрофилов. Снижение элиминирующей функции нейтрофилов в отношении различных антигенов, токсинов, иммунных комплексов приводит к их персистенции в организме больного, что может способствовать повреждению цитомембран циркулирующими иммунными комплексами и сенсибилизации клеток в организме в целом. Подтверждением хронического характера воспаления является повышенная альтерация нейтрофилов почечным антигеном, обнаруживаемая у большинства больных ИН. Нарушение функционального состояния нейтрофилов у больных ИН сочетается с повышенной активностью макрофагов, что является неотъемлемой частью воспаления на иммунной основе.

Участие лимфоидной системы в развитии ТИН подтверждается нарушением функциональной активности Т-лимфоцитов и снижением количества В-лимфоцитов при метаболических нарушениях, дизэмбриогенезе почечной ткани, при вирусных воздействиях. Наряду с нарушением функциональной активности Т-лимфоцитов, выявляется их сенсибилизация к почечному антигену, что является свидетельством развития гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ).

Наконец, отложение иммунных комплексов на БМ канальцев определяет иммунокомплексный характер ТИН. Механизм формирования иммунного ответа у больных с различными вариантами ИН неоднозначен и зависит, видимо, от преморбидного состояния организма, частоты и длительности воздействия одного и того же или разных антигенов и генетических особенностей макроорганизма.

У детей с гипопластической дисплазией почечной ткани ИН обуславливается персистенцией незрелых структур в условиях парциальных иммунных нарушений.

О токсико-аллергическом характере ИН можно думать при развитии заболевания в результате приема различных лекарственных препаратов, отравлении солями тяжелых металлов (ртуть, свинец, кадмий, хром). ТИН токсико-аллергического генеза развивается при тубинфицированности у детей. У детей, инфи-

цированных микобактериями туберкулеза, не выявляются специфические признаки поражения почек (нет гранулем, и не выявляются микобактерии), но отмечается поражение тубулоинтерстициальной ткани в виде очаговой лимфоидно-макрофагальной инфильтрации, дистрофических изменений эпителия проксимальных и дистальных канальцев, развитием интерстициального склероза. У части детей наблюдается очаговый склероз клубочков и умеренная мезангиальная пролиферация.

Дизметаболический вариант ТИН развивается вследствие нарушения метаболизма оксалатов, уратов, цистина, метаболическом ацидозе, дефиците калия, натрия, магния, нарушении обмена кальция.

Состояние гипоксии почечной ткани, венозный и лимфотический внутривисочечный стаз, которые наблюдаются при некоторых аномалиях ОМС (патологическая подвижность почек, добавочные внутривисочечные сосуды, неправильное отхождение мочеточников, дистопия, удвоение почки и др.), могут привести к развитию ТИН циркуляторного характера.

Признавая целесообразность подобного разделения ИН, необходимо отметить определенную его условность в силу возможности сочетания нескольких причин, ведущих к развитию заболевания или последовательную их смену.

При многих других заболеваниях почек отмечается развитие интерстициального синдрома, нередко определяющего прогрессирование функциональных нарушений. Наиболее часто интерстициальный синдром развивается при таких заболеваниях, как СА, ГН (в таких случаях говорится о гломерулонефрите с тубуло-интерстициальным компонентом), ревматизм, СКВ, геморрагический васкулит, туберкулез, цитомегалия, сепсис, ОПН.

## **Морфология**

При изучении анатомо-гистологической картины в большинстве случаев выявлено увеличение веса почки, однако, нередко наблюдается их сморщивание с уменьшением веса. В последнем случае, как правило, имеются симптомы почечной недостаточности. При микроскопии на первый план выступает картина диффузного поражения всей почки: отек интерстиция, инфильтрация сосудов ткани в корковом веществе почки и, особенно на границе с мозговым слоем. Клеточный состав инфильтратов, в основном, лимфо-гистиоцитарный, иногда отмечается выраженная эозинофильная инфильтрация. Фиброзная ткань отсутствует, нет пролиферации фибробластов. Волокна соединительной ткани резко утолщены и гиалинизированы. БМ канальцев слегка утолщены и гиалинизированы. Эпителий канальцев атрофирован, особенно в области петель Генле и имеет признаки белковой дистрофии, отмечается стаз мочи, зоны некроза с незначительной воспалительной реакцией. В клубочках обычно отмечается ишемия с последующей гиалинизацией петель капилляров. При тщательном исследовании в поляризованном свете, обнаруживаются практически во всех случаях в канальцах кри-

таллы оксалата кальция, более всего – в проксимальных канальцах. При ИН, в отличие от пиелонефрита, лоханки, чашечки, перигилусная ткань не изменены. Вследствие интерстициальной инфильтрации и циркуляторных расстройств часто наблюдаются некрозы сосочков и гипоксия в корковом веществе почки.

На основании данных биопсии установлено, что клеточная инфильтрация интерстиция может носить фокальный или диффузный характер. Изучение характера морфологических изменений в почечной ткани при ТИН различного генеза позволило установить, что общими гистологическими признаками заболевания, независимо от его природы, является лимфоидная или макрофагальная инфильтрация межтубулярной ткани почек, локализуемая чаще всего вокруг сосудов и перигломерулярно. Почти с такой же частотой определяется выраженная дистрофия и атрофия эпителия проксимальных и дистальных канальцев, пролиферация эндотелия почечных сосудов и утолщение их стенки. В клубочках может наблюдаться минимальная или умеренно выраженная мезангиальная пролиферация, носящая вторичный характер.

Наряду с этим при различных вариантах ИН определяются некоторые особенности. Установлено, что для ИН вирусного генеза характерен геморрагический некроз почечной паренхимы вокруг сосудов, периваскулярный отек и лимфоидная, а иногда фибробластная, инфильтрация, наряду с дистрофией эпителия проксимальных канальцев.

Для ИН дизметаболического генеза с гипероксалурией и/или уратурией типична умеренная диффузная интерстициальная лимфо-макрофагальная инфильтрация. В отличие от этого, у детей с аномалиями мочевой системы нередко определяются инфильтраты, состоящие из лимфо-гистиоцитарных элементов, формирующих вторичные лимфоидные фолликулы в интерстициальной ткани почек. Хроническое воспаление в интерстиции у этих больных протекает с формированием рыхло-волокнистого склероза и гиалиноза гломерул. У больных ИН, развившимся на фоне дисплазии почечной ткани, клеточная пролиферация имеет очаговый характер и отмечается формирование участков грубоволокнистого склероза. При всех вариантах ТИН в межтубулярной ткани определяется большое количество коллагеновых волокон на фоне признаков активации фибробластов. К особенностям морфологической картины ИН у детей следует отнести значительную частоту признаков незрелости клубочков, их гиалиноз и недостаточную структурную дифференцировку канальцев.

Таким образом, при ТИН различной этиологии характер интерстициальной клеточной и сосудистой реакции является морфологическим выражением воспаления на иммунной основе. Воспалительная реакция развивается в ответ на постоянное антигенное эндогенное или экзогенное воздействие и реализуется через факторы клеточного иммунитета. Изменения в почечной ткани зависят не столько от характера повреждающего фактора, сколько от индивидуальных особенностей почечной ткани и реактивности ребенка в данный возрастной период.

## **Клиническая картина**

### **Острый интерстициальный нефрит**

**Острый ИН** имеет четко очерченное манифестное начало и, как правило, циклическое течение. Заболевание развивается часто вследствие аллергической или токсико-аллергической реакции организма на лекарственные, химические, белковые, вирусные, бактериальные и другие антигены. В большинстве случаев прекращение воздействия этиологических факторов сопровождается ликвидацией абактериального воспаления в почечной ткани. Однако у части больных возможно последующее длительное течение патологического процесса, т.е. формирование хронического интерстициального воспаления.

При остром ИН может наблюдаться развитие олигурии или анурии и повышенный уровень остаточного азота и креатинина в крови. В отличие от ОПН при остром ИН наблюдается гипостенурия. Незначительную альбуминурию Н. Zollinger рассматривает как следствие поражения клубочкового аппарата, которое возникает одновременно с поражением интерстиция почек. У 70% больных острым ИН гибель наступает вследствие метаболических расстройств и гиперкалиемии с сердечно-сосудистыми нарушениями. Одним из обязательных симптомов при остром ИН является, в той или иной мере выраженная, артериальная гипертензия. Диагноз острого ИН устанавливается относительно легко в связи с наличием экстренных тяжелых состояний (шок, ожоги, острые отравления тяжелыми металлами, ионизирующая радиация и др.).

Для диагностики острого лекарственного ИН важным являются внепочечные признаки, чаще аллергической реакции: лихорадка (возможно в виде повторной волны), кожные высыпания (чаще типа крапивницы), артралгии, лекарственные поражения паренхиматозных органов (гепатит) и др. Из лабораторных показателей характерны анемия, повышение СОЭ, гиперпротеинемия, гипергаммаглобулинемия. Характерна гематурия, протеинурия редко превышает 2 г/24 часа.

Тареева И.Е. критериями диагностики острого лекарственного ТИН считает:

- временную связь с приемом лекарств;
- умеренный мочевого синдром с преобладанием гематурии;
- развитие неолигурической ОПН разной степени выраженности, не сопровождающейся гиперкалиемией и артериальной гипертензией;
- большая частота канальцевых нарушений, особенно нарушение концентрационной функции;
- белковые сдвиги – увеличение СОЭ, гиперпротеинемия, гипергаммаглобулинемия;
- развитие анемии;
- внепочечные проявления в виде лихорадки, кожного синдрома, а также поражения печени.

Острые лекарственные нефриты обычно имеют циклическое течение. Случаи хронизации редки, хотя период обратного развития может быть очень длительным.

Иногда (особенно при длительном, беспорядочном лечении антибиотиками или анальгетиками) острый лекарственный ИН может принимать хроническое течение.

Среди вирусных острых ИН наибольшее значение имеет геморрагическая дальневосточная лихорадка с почечным синдромом, которая чаще всего отмечается в эндемичных регионах. В России природные очаги отмечаются на Дальнем Востоке, в Башкирии, на Урале. Заражение людей происходит от инфицированных грызунов. Заболеваемость обычно отмечается в весенний и осенний периоды. Болезнь начинается лихорадкой, недомоганием, выраженной интоксикацией, затем появляются кровоизлияния на слизистых и коже. С 5–7-го дня развиваются мочевого синдром и олигурическая ОПН с выраженными электролитными нарушениями и гиперволеемией. В крови тромбоцитопения, нарушение свертываемости крови, что проявляется выраженным диссеминированным внутрисосудистым свертыванием с развитием кровоизлияний в различных органах (желудочно-кишечном тракте, органах дыхания, сердечно-сосудистой системе). Морфологически характерны множественные кровоизлияния в почках, особенно в лоханке и признаки интерстициального нефрита.

Острый ИН может наблюдаться и при других инфекционных заболеваниях – инфекционном мононуклеозе, болезни Кавасаки, иерсиниозе, риккетсиозе.

**Болезнь Кавасаки** – системный васкулит детского возраста, поражающий, преимущественно, мелкие и средние артерии, является самой частой причиной приобретенных сердечно-сосудистых заболеваний у детей. При болезни Кавасаки наблюдается развитие почечного васкулита, который проявляется в виде интерстициального нефрита, абактериальной лейкоцитурии, острой почечной недостаточности, аневризм и стенозов почечных артерий. Выделяют следующие стадии болезни Кавасаки:

### **1. Ранние стадии:**

- острая и подострая (0–1,5 месяца);
- стадия реконвалесценции (1,5–3 месяца).

### **2. Хроническая стадия** (при сохранении симптомов более 3 месяцев).

По данным Кондратьевой Т.Г. почечный васкулит встречается у 62% детей с поражением сердца при болезни Кавасаки и проявляется, в первую очередь, симптомами острого и хронического интерстициального нефрита (78% из всех случаев почечного васкулита), в том числе у 1/5 в сочетании с абактериальным циститом и уретритом. Реже наблюдается острый гломерулонефрит с нефритическим синдромом (14%), острый канальцевый некроз, гемолитико-уремический синдром и аневризмы почечных артерий (по 3%). Поражение ОМС чаще имеет благоприятный прогноз и редко является причиной смерти.

Наиболее высокий относительный риск развития хронического интерстициального нефрита при болезни Кавасаки отмечается у детей с тяжелым поражением сердечно-сосудистой системы, при наличии рецидивирующего течения заболевания и отсутствия или позднего начала патогенетической терапии (табл. 13.1).

Таблица 13.1.

## Относительный риск развития хронического интерстициального нефрита при болезни Кавасаки [6]

Показатели	RR
От тяжести поражения сердечно-сосудистой системы	5,7
От наличия рецидивов болезни Кавасаки	30,8
От поздней или отсутствия патогенетической терапии болезни Кавасаки	18,9

Патогенетическая терапия ранних стадий болезни Кавасаки: в тяжелых случаях применяется **внутривенный иммуноглобулин** в комбинации с **аспирином** (30–100 мг/кг/24 ч) и **пентоксифиллином** (10–15 мг/кг/24 ч). При легких и средне-тяжелых вариантах применяется длительно аспирин и пентоксифиллин в тех же дозах.

При рецидивах хронической стадии болезни Кавасаки используется аналогичная терапия в зависимости от тяжести поражения сердечно-сосудистой системы. Кроме того, при тяжелом течении болезни Кавасаки в комплексе терапии может применяться **плазмаферез**. В случае хронической стадии болезни Кавасаки вне рецидива используется **аспирин** в поддерживающей дозе длительно (5–15 мг/кг/24 ч).

**Бактериальный острый ИН** чаще полностью соответствует острому пиелонефриту, который может быть первичным, возникшим вследствие гематогенного проникновения инфекции в интерстициальную ткань, или же вторичным, развившимся при наличии факторов, способствующих фиксации инфекции в почке.

Среди паразитарных инфекций **острый ИН** чаще всего развивается при лептоспирозе. Для **лептоспироза** характерна тяжелая интоксикация, лихорадка, головная боль, тахикардия. На 3–4-й день болезни, часто одновременно с желтухой и гепатолиенальным синдромом, появляется мочевого синдром: протеинурия, гематурия и лейкоцитурия, развивается картина олигурической ОПН. Морфологически в почках, особенно в клетках и просвете канальцев обнаруживается большое количество лептоспир; интерстиций инфильтрирован лимфоцитами, моноцитами, нейтрофилами и плазматическими клетками. В большинстве случаев признаки поражения почек постепенно исчезают. Лишь в особо тяжелых случаях возможна смерть от уремии.

Острый ИН может развиваться при **системных заболеваниях** – СКВ, синдроме Шегрена, васкулитах, саркоидозе, а также в трансплантированной почке.

Имеются описания олигурической ОПН при СКВ с выраженными тубулоинтерстициальными изменениями при умеренном поражении гломерул и отложении IgG и комплемента вдоль канальцевой базальной мембраны. J.Rayadurg и соавт. описали острый ИН с ОПН у нескольких больных с первичным синдромом Шегрена. У всех пациентов отмечалась нормализация функции почек после курса стероидной терапии.

В ряде случаев генез острого ИН установить не удастся – в этих случаях говорят об идиопатическом остром ИН.

### ***Хронический интерстициальный нефрит***

Н. Zollinger характеризует **хронический ИН** как вялотекущий симптоматический процесс: в моче чаще находят следы белка, реже – цилиндры и эритроциты, эпителиальные клетки. Многие авторы отмечают у больных ИН полиурию с гипостенурией, более или менее выраженный метаболический ацидоз. Ацидоз расценивается как функциональная недостаточность дистальной части тубулярного аппарата. При этом характерно появление в моче кристаллов оксалата кальция, что считается специфичным для ацидоза при интерстициальном нефрите, так как при самом тяжелом диабетическом ацидозе кристаллы подобного рода не обнаруживаются.

При хроническом ИН артериальная гипертензия, как правило, отсутствует и является только в терминальной стадии ХПН.

**Дифференциальный диагноз** хронического ИН и пиелонефрита достаточно труден даже при проведении почечной биопсии, так как морфологические различия между ними зачастую минимальны. Особенно труден диагноз в далеко зашедших случаях, когда возможно наложение одного заболевания на другое. Часто пиелонефрит при хроническом интерстициальном нефрите бывает вторичным, что подчеркивается многими исследователями.

Частота ИН, таким образом, практически незначительно отличается от частоты пиелонефрита, что и определяет актуальность выяснения патогенетических механизмов развития первичной патологии интерстиция. Указание Н. Zollinger на преимущественное поражение функции и структуры дистальных канальцев при различных формах ИН обуславливает необходимость особенно тщательного исследования их функциональных характеристик. Это еще обусловлено тем, что эпителий дистальных канальцев, помимо обеспечения концентрационной и ацидогенетической функций почек, принимает наиболее активное участие в реабсорбции кальция – основного кристаллообразующего катиона.

Первые симптомы ТИН выявляются часто случайно в 3–4 летнем возрасте. Нередко заболевание обнаруживается уже на первом году жизни. Клинически ИН мало манифестен. Его развитие сопровождается появлением симптомов интоксикации, артериальной гипотонии, болей в животе или пояснице. Для мочевого синдрома характерно сочетание гематурии и протеинурии и/или абактериальной, преимущественно мононуклеарной лейкоцитурией. В период выявления заболевания в моче чаще обнаруживается микропротеинурия (0,033–0,099 г/л) и различной степени выраженности гематурия. На определенных этапах развития заболевания мочевого синдром может быть представлен изолированной протеинурией, гематурией или их сочетанием с лейкоцитурией.

Своевременной диагностике интерстициального нефрита способствует, в первую очередь, анализ родословной, позволяющий обнаружить значительную час-



тоту разнородных нефропатий у родителей и ближайших родственников. У детей с метаболическими нарушениями должно быть обращено внимание на своеобразие спектра соматических заболеваний в семье, свидетельствующего об обменных нарушениях, патологии желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, наличие аллергических заболеваний. Для диагностики ИН, связанного с дизметаболическими нарушениями, важным оказывается выявление у больного аллергического диатеза, дизурических расстройств с раннего детского возраста, высокой удельной плотности мочи, оксалатной кристаллурии и повышенной экскреции оксалатов с мочой. При этом варианте экстраренальные признаки характеризуются повышенной потливостью, болевым синдромом в виде дизурических расстройств, болей в животе и пояснице, почечной коликой. У каждого пятого больного определяется избыточный вес. Нередко обращают внимание на уменьшение объема мочи в течение суток и насыщенный ее характер.

Интерстициальный нефрит у детей с врожденными и наследственными аномалиями мочевой системы (удвоение, патологическая подвижность, стеноз мочеточников и др.) может длительное время проявляться лишь микрогематурией, болями в животе и пояснице, реже – почечной коликой.

У детей с гипопластической дисплазией почечной ткани и ИН рано выявляются симптомы интоксикации, часто – отставание в весе и большое количество внешних и соматических малых аномалий развития (более 5).

Диагностика поствирусного ИН основывается на выявлении частых ОРВИ в анамнезе, особенно на первом году жизни ребенка, развитие нефропатии на фоне или вскоре после перенесенного ОРВИ, наличия эритроцитурии, нередко – макрогематурии, наряду с абактериальной лейкоцитурией. Диагностике помогает обнаружение персистенции в организме больного респираторных вирусов (чаще вирусов парагриппа, аденовирусов, а также герпес-вирусов: цитомегаловируса, вируса Эпштейн-Барр, вируса простого герпеса и некоторых других).

При ИН, связанном с дизметаболическими нарушениями, аномалиями мочевой системы и дисплазией почечной ткани среди лейкоцитов мочевого осадка обнаруживается значительный процент эозинофилов (до 4%) и/или лимфоцитов (до 50%).

Исследование функционального состояния почек позволяет выявить значительную частоту тубулярных нарушений при всех вариантах ИН, что объясняется, видимо, однотипным характером гистологических изменений почечной ткани, лежащих в основе изучаемого процесса. Функциональные нарушения характеризуются снижением секреторной и экскреторной функции канальцев, удельной плотности мочи, титруемой кислотности, экскреции аммиака с мочой. У детей с ИН при дизметаболических нарушениях определяется неселективная гипераминоацидурия, иногда сочетающаяся с нарушением транспорта отдельных аминокислот (цистина, глицина, серина, гистидина). Дисфункция канальцев нередко проявляется повышенной экскрецией натрия и калия.

При анализе экскреторных урограмм больных ИН обращает на себя внимание большая частота аномалий мочевой системы, которые в достаточно большом проценте случаев, не сопровождаются нарушением уродинамики и рассматриваются как соматические признаки дизэмбриогенеза. У большей части больных обнаруживается изменение размеров почек и рено-кортикального индекса. При динамическом проведении планиметрии почек в течение нескольких лет у части больных отмечается отставание роста почечной паренхимы, особенно заметное при ИН, развившемся на фоне дисплазии почечной ткани. Увеличение и уменьшение размеров почек, обнаруживаемое в различные периоды болезни, может быть свидетельством существования латентно текущего воспалительного процесса в почечной паренхиме.

Н.А. Коровиной предложена классификация ИН (табл. 13.2).

Различные варианты ИН могут иметь острое, латентное или волнообразное течение. Острое течение с манифестным началом чаще наблюдается при токсико-аллергическом, поствирусном и аутоиммунном вариантах ИН, которое в последующем может принять длительное волнообразное течение. Латентное течение, обычно наблюдающееся при развитии ИН на фоне дизметаболических, циркуляторных, гистологических нарушений, характеризуется случайным обнаружением изменений мочевого синдрома при диспансеризации, эпидемиологических исследованиях или при обследовании детей в связи с заболеванием какого-нибудь из членов семьи. Волнообразное течение болезни может наблюдаться при всех вариантах ИН. Оно характеризуется периодическим появлением экстраренальных симптомов, ухудшением мочевого синдрома и тубулярных функций почек. В детской практике чаще наблюдается хроническое (латентное, волнообразное) течение ИН (хронический ИН), характеризующееся нередко длительным латентным периодом до появления изменений в моче. При этом варианте ИН не удастся обнаружить острого периода болезни. Волнообразное, прогрессирующее течение ИН обычно наблюдается в тех случаях, когда причи-

Таблица 13.2

**Классификация тубулоинтерстициального нефрита у детей**  
(Н.А.Коровина, 1980, 2003) [7, 9]

Варианты ТИН	Стадия заболевания	Характер течения	Функция почек
ТИН токсико-аллергический ТИН метаболический ТИН поствирусный ТИН при дизэмбриогенезе почечной ткани ТИН при микроэлементозах ТИН радиационный ТИН циркуляторный ТИН аутоиммунный	Активная  Неактивная (клинико-лабораторная ремиссия)	Острое Хроническое: а) манифестное б) волнообразное в) латентное	1. Сохранена 2. Снижение тубулярных функций <sup>*</sup> а) асимметричное; б) симметричное 3. Парциальное снижение тубулярных и гломерулярных функций 4. ХПН 5. ОПН

ной его развития служат различные врожденные и наследственные факторы (нарушение стабильности цитомембран, метаболические расстройства, гипоиммунное состояние и т.д.).

### **Диагностика**

Одной из причин редкой диагностики ИН является ошибочная интерпретация его клинико-лабораторных признаков, рассматриваемых часто в качестве симптомов пиелонефрита, ГН или наследственного нефрита, либо в качестве признаков заболевания, на фоне которого развивается вторичное повреждение почечной ткани. Клиническая картина ИН определяется часто теми факторами, которые служат основой его развития (метаболические расстройства, наличие элементов дизэмбриогенеза в почечной ткани, персистенции вирусной инфекции). Несмотря на различие причин ИН, которые определяют особенности клинической симптоматики, имеются общие черты заболевания, характерные для всех его вариантов.

В связи с неспецифичностью клинической картины в клинической практике нередко наблюдается как гиподиагностика, так и гипердиагностика ТИН. Нередко это связано с тем, что при многих заболеваниях почек наблюдается развитие тубулоинтерстициального синдрома, который характеризуется абактериальным воспалением в межпочечной ткани почек, дистрофическими изменениями эпителия канальцев, вторично развивающихся при различных заболеваниях: ГН, геморрагическом васкулите, наследственном нефрите, СКВ и многих других заболеваний. При этом клиническая картина определяется как первичным почечным процессом, так и поражением тубулоинтерстиция, что значительно затрудняет диагностику основного заболевания. Поэтому для верификации диагноза ТИН необходимо проводить биопсию почечной ткани. Показаниями для проведения нефробиопсии являются: протеинурия более 1 г/24 ч, эпизоды макрогематурии, прогрессирующее снижение функции почек и некоторые другие.

Диагностика различных форм ИН требует изучения анамнестических данных, родословной, применения рентгенорадиологических, биохимических и иммунологических исследований. Важным является выяснение спектра соматических заболеваний в семье, наличие нефропатий, обменных нарушений, что позволяет определить дальнейшие пути и методы диагностики ИН. Кроме анализа генеалогических данных, для выяснения причин ИН обязательным является определение суточной экскреции оксалатов, уратов, цистина и других аминокислот, кристаллов с мочой, выяснение характера и степени бактериурии. Для определения степени активности воспалительного процесса в почечной ткани, кроме динамического исследования мочевого осадка, выявления экстраренальных признаков заболевания, используется определение показателей белкового, липидного и углеводного обмена.

Функциональное состояние почек оценивается по уровням креатинина, мочевины, мочевой кислоты, электролитов в крови, экскреции титруемых кислот,

аммиака и бикарбонатов с мочой, а также определения концентрационной и разводящей функции почек (осмолярность крови и мочи, проба Зимницкого, проба на разведение и концентрацию). В сомнительных случаях диагноз ИН должен быть подтвержден результатами морфологического исследования почечного биоптата.

**Дифференциальную диагностику** ИН необходимо проводить с пиелонефритом, ГН, наследственным нефритом. Большое значение для подтверждения диагноза абактериального ИН имеет исключение бактериурии и повышения титра антител к аутоштаммам бактерий. Необходимы повторные исследования флоры мочи на обычных и специальных средах для выявления L-форм бактерий. Для абактериального ИН характерна мононуклеарная лейкоцитурия, часто сочетающаяся с эритроцитурией.

Сложен дифференциальный диагноз ИН и гематурической формы ГН. Здесь важны данные анамнеза, касающиеся клинко-лабораторной симптоматики начального периода заболевания, который при ГН характеризуется отеками, гипертензией, мочевым синдромом и изменением спектра белковых фракций и липидов. У детей с ИН чаще заболевание выявляется случайно в первые 3 года жизни, тогда как гематурическая форма ГН развивается преимущественно у детей школьного возраста обычно через две-три недели после интеркурентного заболевания. При ИН крайне редко наблюдается снижение клубочковой фильтрации, что чаще наблюдается при гематурической форме ГН. Одним из наиболее важных дифференцирующих симптомов является выявление типа протеинурии. Для ИН характерен тубулярный тип (неселективная протеинурия), а при гематурической форме ГН типична гломерулярная протеинурия (чаще селективная).

Значительные трудности представляет дифференциальный диагноз между ИН, связанным с метаболическими нарушениями и наследственным нефритом. Только детальный анализ данных клинко-лабораторного, генеалогического, аудиометрического и, нередко, морфологического исследования позволяют разграничить эти заболевания.

## **Лечение**

В связи с отсутствием в настоящее время методов патогенетической терапии ТИН предлагается этиологический подход при выборе лечебных мероприятий у больных ИН. Общие принципы терапии должны предусматривать:

1. Воздействие на этиологический фактор с целью прекращения его влияния на почечную ткань.
2. Организацию общего и двигательного режимов, направленных на уменьшение функциональной нагрузки на почечную ткань.
3. Рациональную, щадящую диетотерапию, целью которой является уменьшение нагрузки на транспортные системы почечных канальцев.
4. Уменьшение абактериального воспалительного процесса.

#### 5. Предупреждение снижения почечных функций в связи со склерозированием почечной ткани.

С этими целями в лечении больных ИН необходимо использование диетического питания, направленного на коррекцию обменных нарушений, противовоспалительной терапии и восстановление функций почек. Больным с дисметаболическим вариантом ИН могут быть полезна антиоксалурическая диета, при которой широко используется картофель, капуста, кабачки, тыква и другие нелиственные овощи. Исключаются мясные бульоны, крепкий чай, какао, шоколад. Ограничиваются продукты, содержащие большое количество натрия и кальция (творог, молоко, рыба). Мясо рекомендуется в отварном виде. Вводится большое количество фруктов (груши, абрикосы, курага), фруктовых и овощных соков. Подобную диету целесообразно сочетать с назначением повторных курсов **пиридоксина** в течение 3–4 недель каждого квартала в дозе 20–60 мг/24 ч (в первую половину дня) до снижения оксалурии. В период применения пиридоксина назначается **витамин А** (после еды, из расчета 1 капля 3,44% раствора на год жизни в течение 2-х недель), **витамин Е** (1–2 мг/кг/24 ч в течение 3–4 недель). Применяются также **соли магния** (отвар пшеничных отрубей, панангин, окись магния в дозе 0,15–0,20 г/24 ч), и 2% раствор **ксидифона** в дозе 3 мг/кг/24 ч в 1–2 приема за 30 минут до еды прерывистыми курсами по 1–3 месяца.

У больных с ТИН целесообразно использовать препараты, нормализующие энергетический обмен в клетках – **карнитин (элькар)**, **цитомак**, **коэнзим Q**, **янтавит** и др.

При поствирусном ИН необходимо цикловое использование противовирусных препаратов с учетом выявленного типа вируса. При ИН, связанном с воздействием респираторных вирусов (парагрипп, аденовирусная инфекция и др.) используется **интерферон** (в виде ингаляций или капель в нос) в течение 3–4 недель. Это способствует элиминации вирусных антигенов из организма и уменьшению их цитопатического действия.

Снижение функционального состояния нейтрофилов и Т-лимфоцитов у детей с различными вариантами ИН, а также снижение местного иммунитета у части больных, служит основанием для использования в лечении средств, оказывающих влияние на состояние клеточного и гуморального иммунитета. С этой целью может быть использован **лизоцим** (из расчета 2 мг/кг в/м 2 раза в день в течение 10 дней), который способствует улучшению фагоцитирующей функции нейтрофилов. Улучшению функционального состояния лимфоцитов способствует **левамизол** в дозе 1–1,5 мг/кг 3-х дневными курсами с 4-х дневным перерывом, всего проводится 2 курса. Однако, при его применении необходимо контролировать содержание лейкоцитов, лимфоцитов и тромбоцитов в периферической крови, так как большие дозы **левамизола** могут угнетать лейко- и тромбопоэз.

**Ликопид** – полусинтетический мурамил-дипептид гликопептид-компонент стенки условно-патогенных и других бактерий. Стимулирует процессы фагоцитоза, повы-

шает синтез интерлейкина 1, гамма-интерферона, фактора некроза опухолей, анти-тел. Показан для лечения хронических вяло текущих и рецидивирующих микробно-воспалительных заболеваний разной локализации, но главным образом кожи и органов дыхания. Применяется также для профилактики частых ОРВИ.

При персистирующей герпес-вирусной инфекции (цитомегаловирус, вирус Эпштейн-Барр, вирус простого герпеса I типа) применяется поэтапная терапия: на 1 этапе применяется **ацикловир**, а лучше **валацикловир (валтрекс)** в течение 10 дней по 250–500 мг 2 раза в день; на 2 этапе используются свечи **виферон** в дозе 25000 Ед/кг/24 ч 10 дней, затем 12500 Ед/кг/48 ч в течение 2 месяцев. При цитомегаловирусной инфекции больший эффект оказывают препараты **ганцикловир (цимевен)** 5 мг/кг ежедневно. Препарат довольно токсичен и рекомендован для использования детям старше 12 лет. Менее токсичен **ванганцикловир (вальцит)**. При тяжелой цитомегаловирусной инфекции используется индукционная доза по 900 мг 2 раза в сутки (до 3-х недель) и, затем, поддерживающая (половина индукционной дозы). При персистирующей инфекции доза препарата ниже – 900 мг/24 ч в 1 прием в течение 3 недель. У этих больных при явлениях почечной недостаточности доза препарата корректируется, начиная с клубочковой фильтрации (КФ) менее 59 мл/мин: КФ 40–59 мл/мин – 450 мг/24 ч; КФ 25–39 мл/мин – 450 мг/48 ч; КФ 10–24 мл/мин – 450 мг 2 раза в неделю.

Выявленные иммунологические нарушения при ИН оправдывают иногда применяемую в остром периоде заболевания глюкокортикоидную терапию, с целью уменьшения воспалительного процесса и предупреждения склероза. **Преднизолон** назначается в дозе 0,5–1,0 мг/кг/24 ч в утренние часы в течение 10–14 дней.

В качестве противовоспалительных и антисклеротических средств могут быть использованы препараты хинолинового ряда (**плаквенил** или **делагил** в дозе 5–10 мг/кг/24 ч). Курс лечения составляет 3–6 месяцев под контролем анализов крови и состояния глазных сред. В качестве противовоспалительного препарата у детей с ТИН используется **продектин (пармидин)**. Препарат лучше применять в период стихания активности воспалительного процесса в дозе 0,25 г в три приема у детей старше 7 лет и в два приема у детей до 7 лет в течение 3–6 месяцев. Для улучшения почечного кровотока и коррекции микроциркуляторных нарушений детям с ТИН показано назначение вазоактивных препаратов: **эуфиллин**, **агапурип (трентал)**, **курантил** (5–6 мг/кг/24 ч), **циннаризин (стугерон)**, **димефосфон** (30–50 мг/кг/24 ч).

Наряду с этим показана фитотерапия (мать-и-мачеха, череда, мята, брусничный лист, зверобой, почечный чай) по 2–3 недели каждого месяца для уменьшения асептического воспаления и улучшения уро- и лимфодинамики, регенераторных процессов в канальцах, уменьшение экскреции оксалатов и уратов.

У больных с ТИН с нарушениями внутривисцеральной гемодинамики, выраженной протеинурией, системной артериальной гипертензией целесообразно использовать иАПФ. Ингибиторы АПФ блокируют стимуляцию роста мезангиальных кле-

ток, тормозят продукцию ими коллагена и эпидермального фактора роста почечных канальцев, оказывают воздействие на ростовые факторы, задействованные в пролиферации интерстициальных клеток и накоплении матрикса. Нефропротективное действие иАПФ обусловлено их тормозящим влиянием на синтез ангиотензина II, что приводит к угнетению образования факторов роста в сосудах почек. Это препятствует развитию эластофиброза и гиалиноза в сосудистой стенке, улучшению кровенаполнения сосудов почки, увеличивает кровоток в перитубулярных капиллярах и препятствует прогрессированию нефросклероза. Из иАПФ предпочтение отдается длительно действующим. Резкие колебания артериального давления в течение суток, особенно, при использовании препаратов с коротким гипотензивным действием, могут оказывать неблагоприятные эффекты на частоту развития осложнений гипертонии, развитие патологических изменений в органах-мишенях и ухудшать прогноз заболевания. Прием иАПФ длительного действия приводит к снижению артериального давления без нарушения нормального циркадного ритма его колебаний на протяжении суток: снижения в ночные часы и повышения в утренний период. Из иАПФ длительного действия в педиатрии чаще всего используется **эналаприл**, но возможно применение так же и **рамиприла, периндоприла, цилазиприла, трандолаприла** и некоторых других. **Эналаприл (алкадил, вазолаприл, ренитек, эднит, энам, энап)** используется в дозе 0,1–0,3 мг/кг/24 ч в 2 приема 3 и более месяцев. Доза препарата, особенно у детей с Арг подбирается индивидуально.

В случае развития острого лекарственного ИН требуется немедленная отмена лекарственного препарата, приведшего к поражению почек. При отсутствии эффекта через 2–3 дня назначаются **глюкокортикоиды** в дозе 1–2 мг/кг/24 ч. При явлениях ОПН проводится диализная терапия (гемодиализ, у детей, особенно раннего возраста предпочтителен перитонеальный диализ).

Таким образом, лечение детей с ТИН комплексное с учетом этиологических факторов и патогенетических механизмов, что значительно повышает эффективность терапии. Диспансерное наблюдение предполагает контроль за активностью заболевания, динамикой мочевого синдрома и функциональным состоянием почек. Этапность лечения предполагает лечение в условиях стационара и поликлиники, а так же санаторно-курортное лечение с лечебными минеральными водами.

## Глава 14.

### Гемолитико-уремический синдром

В настоящее время *гемолитико-уремический синдром* (ГУС) является основной причиной острой почечной недостаточности (ОПН) у детей младше 5 лет. ГУС характеризуется триадой симптомов: неиммунная гемолитическая анемия (Кумбс-негативная), тромбоцитопения и ОПН (Noris M., Remuzzi G., 2005). Прошло более 50 лет с тех пор как Gasser V.C. et al. (1955) описал ГУС, однако, внимание исследователей к проблеме не угасает. Это объясняется ростом заболеваемости, высокой вероятностью летального исхода, отсутствием специфических методов профилактики, ограниченными терапевтическими возможностями и высоким риском развития в дальнейшем хронической почечной недостаточности (ХПН).

Без диализной терапии погибает 30%-90% детей с ГУС от перегрузки организма жидкостью, тяжелых метаболических нарушений и уремии. По данным различных центров, летальность в остром периоде синдрома достигает 12%. В 2–5% случаев исходом ГУС становится тХПН. В отдаленном анамнезе еще у 25% детей выявляются нарушения функции почек вплоть до развития тХПН.

Патоморфологической основой ГУС является тромботическая микроангиопатия, когда в результате поражения эндотелиальных клеток происходит механическое повреждение эритроцитов, активация агрегации тромбоцитов с образованием тромбов в микроциркуляторном русле, особенно в почках. Анемия при ГУС микроангиопатическая по природе, со шлемовидными эритроцитами (шизоциты), с циркулирующим свободным гемоглобином, ретикулоцитозом, высоким уровнем лактатдегидрогеназы в сыворотке крови. Тромбоциты в большинстве случаев составляют менее 60000/мм<sup>3</sup>.

### Классификация

Отчетливое различие в прогнозе и тактике лечения позволило разделить ГУС на постдиарейный (D+) или типичный (90–95%) и, протекающий без предшествующей кишечной инфекции, (D–) или атипичный (5–10%). В настоящее время более точным является деление ГУС на Shiga-like toxin-ассоциированный ГУС (Stx-ГУС), когда причиной болезни является *E.coli*, продуцирующая Shiga-like toxin (Stx) и не Stx-ассоциированный ГУС (не-Stx-ГУС). По литературным данным до 25% Stx-ГУС развивается без диареи (D–).

**Клиническая классификация ГУС** основана на определении тяжести синдрома (Kaplan B.S. et al., 1971).

#### I. Легкая форма:

А. Триада симптомов (анемия, тромбоцитопения, азотемия).

В. Указанная триада, осложненная судорожным синдромом или артериальной гипертензией.



## II. Тяжелая форма:

- А. Триада в сочетании с анурией длительностью более суток.
- В. Указанная триада при наличии анурии в сочетании с АГ и/или судорожным синдромом.

Эта классификация удобна тем, что в какой-то степени определяет лечебную тактику и ближайший прогноз. Так, показанием к диализу является постановка диагноза: легкая форма ГУС-В. Ближайший прогноз очень серьезен при тяжелой форме ГУС-В.

В 2006 г. Европейская педиатрическая исследовательская группа по ГУС (*European Paediatric Research Group for HUS, 2006*) представила обзор, где предлагается новый вариант классификация ГУС согласно этиологической структуре:

### **Классификация ГУС (этиология установлена)**

1. Инфекционнообусловленный:
  - а) Шига- и веротоксин продуцирующие бактерии: enterohemorrhagic *E.coli* (EHEC), *Shigella dysenteriae* type 1, *Citrobacter*
  - б) *Streptococcus pneumoniae*, продуцирующий нейраминидазу и Т-антиген
  - в) Другие инфекции.
2. Нарушение регуляции комплемента:
  - а) Генетические нарушения регуляции комплемента
  - б) Приобретенные нарушения регуляции комплемента.
3. Дефицит протеазы фактора фон Виллебранта, ADAMTS 13:
  - а) Генетические нарушения ADAMTS 13
  - б) Приобретенный дефицит ADAMTS 13 (аутоимунный, индуцированный лекарствами).
4. Дефектный метаболизм кобаламина
5. Лекарственноиндуцированный (Quinine)

### **Клинически ассоциированный ГУС: этиология неизвестна**

1. ВИЧ.
2. Злокачественные опухоли, химиотерапия рака, ионизирующая радиация.
3. Ингибиторы кальцинейрина и трансплантация.
4. Беременность, HELLP синдром и оральные контрацептивы.
5. Системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром.
6. Гломерулопатии.
7. Семейный, не включенный в часть 1.
8. Неклассифицируемый.

## **Этиология**

В 70% случаев в Северной Америке и Западной Европе Stx-ГУС вторичен к инфекции *E.coli* O157:H7. Однако вызывать Stx-ГУС могут и другие серотипы *E.coli* – O111:H8, O103:H2, O121, O145, O26, O113 [NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease Evaluation Classification Stratification].

Не-Stx-ГУС (D-) – гетерогенная группа состояний, где исключается роль Stx-продуцирующей *E.coli* в развитии синдрома. Эта группа включает спорадическую или семейную форму ГУС, встречающуюся в 25% случаев (сibsы, родители, бабушки и дедушки имеют заболевание, т.е. когда более 1 члена семьи страдали не-Stx-ГУС). Причём, неотягощенный семейный анамнез не исключает возможности генетической передачи заболевания. Только лишь половина носителей мутации в семье в течение жизни имеют манифестацию ГУС. Атипичный ГУС является следствием нарушения регуляции системы комплемента. Отдельные редкие случаи у младенцев являются результатом наследственной аномалии внутриклеточного метаболизма коболамина (витамин B12) (метилмалоновая ацидемия).

Потенциально, запустить развитие ГУС могут любые факторы, способные вызвать массивное повреждение эндотелия: различные лекарственные средства или инфекционные агенты, системные заболевания или онкологические болезни. Такими свойствами обладают Shiga-like toxin (или веротоксин – VT), нейраминидаза, липополисахариды, митомицин-С и ЦсА

В педиатрической практике наибольшее значение представляют различные варианты кишечных инфекций, приводящих к развитию типичной формы ГУС (D+).

Некоторые бактерии не образуют шигоподобный токсин, тем не менее, им часто приписывается роль в развитии ГУС – это *Salmonella typhi murium*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Pseudomonas*, *Bacteroides*. В 10% случаев причиной ГУС считают вирусы: *Influenza*, *Epstein-Barr*, *Coxsackie*, *Echo*-, *Adeno*-, *Rotoviruses*, *HIV*. Возможно их прямое воздействие на эндотелиальные клетки.

*Escherichia coli* O157:H7 иногда находят в кишечнике крупного рогатого скота и домашних животных. Отсюда возможно загрязнение мяса во время или после убоя животных. Бактерии находят в молоке, молочных продуктах и фруктовых соках, которые не были пастеризованы, а также в хлорированной воде.

## Эпидемиология

В 90-е годы XX века в разных странах мира отмечены эпидемические вспышки кишечной инфекции, вызванные *E. coli* O157:H7. Частота этой инфекции в развитых странах варьирует из года в год и в зависимости от сезона составляет от 1 до 30 случаев в год на 100000 населения и наиболее часто встречается у детей младшего возраста в теплое время года. После инфицирования Stx-продуцирующей *E.coli* у 38–61% развивается геморрагический колит. Заболевание прогрессирует до ГУС у 3–9% больных при спорадической инфекции и до 20% при эпидемических вспышках.

Общая частота Stx-ГУС в развитых странах составляет 2,1:100000 населения в год, пиковая частота 6,1:100000 в год наблюдается у детей младше 5 лет. В Аргентине и Уругвае частота Stx-ГУС достигает 10,5:100000 в год. В нашей стране также регистрировались отдельные вспышки ГУС (район Поволжья, Тульский и Московский регионы). Наиболее низкий показатель – 0,5:100000 в год – отмечен среди взрослых 50–59 лет (Noris M., Remuzzi G., 2005). В Индии наиболее

частой причиной развития ОПН у детей младше 5 лет является *Shigella dysenteriae* тип 1. У больного с ГУС в этом случае отмечается лейкоцитоз до  $70-80 \times 10^9/\text{мл}$ .

Диагностика Stx-связанного ГУС сложна, так как *Stx-E.coli* может составлять только 0,3% энтеритической флоры. Строение веротоксина (Stx) установлено на молекулярном уровне. Это бифункциональный протеин – экзотоксин с массой 70 кД, состоящий из двух частей, действующих на ферментативном и рецепторном уровнях.

Энзиматически активная «А»-подъединица (М-32 кД) имеет в составе 293 аминокислоты, рецепторсвязывающая «В»-подъединица – 69 аминокислот. «А»-подъединица ингибирует удлинение пептидной цепи и, таким образом, приводит к блокаде синтеза белка.

На современном этапе изучения ГУС выделены два серологически отдельных веротоксина: ВТ 1 и ВТ 2 (Stx-1 и Stx-2), участвующих в развитии патологии у человека и различающихся аминокислотным составом «В»-подъединицы.

## Патогенез

Ведущим пусковым механизмом развития тромботической микроангиопатии, составляющей сущность синдрома, является воздействие веротоксина (Stx). Токсин присоединяется к гликолипиду (Gb3-глоботриаозилцерамид) – рецептору на поверхности клетки. Stx-рецепторы обнаружены в эндотелии почек, кишечника, ЦНС, в нейтрофилах, моноцитах, на поверхности эритроцитов и лимфоцитов, но наибольшее скопление рецепторов отмечено в эндотелии, в мезангии гломерул, эпителии почечных канальцев (Patricio E., 2001).

Stx-E.coli достигает кишечника и плотно прилипает к эпителиальным клеткам посредством белка интимина. Затем *Stx-E.coli* захватывается поляризованными гастроинтестинальными клетками и путем трансклеточного переноса попадает в циркуляцию крови. Возможно, это обусловлено трансмиграцией нейтрофилов, повышающих межклеточную проницаемость.

Каким путем Stx попадает из кишечника в почки и другие органы-мишени? В эксперименте *in vitro* показано, что Stx связывается эритроцитами, нейтрофилами и активированными моноцитами. Stx переносится к гломерулярным клеткам на мембранах нейтрофилов и легко присоединяются к рецепторам в почках, так как они обладают в 1000 крат большим сродством к Stx, чем рецепторы на мембране нейтрофилов. В клетках гломерулярного эндотелия, экспрессия Gb3 и токсичность Stx возрастает после экспозиции FNO-β, который высвобождается моноцитами, нагруженными Stx. После попадания в клетку Stx блокирует синтез белка, вызывая деструкцию эндотелиальных клеток. Stx-1 и Stx-2 также вызывают эндотелиальный апоптоз и, в то же время, тормозят апоптоз нейтрофилов (Ergonul Z. et al., 2003).

Эндотелий микроциркуляторного русла за счет высокой экспрессии Stx-рецепторов более чувствителен к Stx-индуцированной активации тромбоцитов и тромбозу. Это вероятное объяснение микрососудистой природы изменений, наблюдаемых при ГУС.

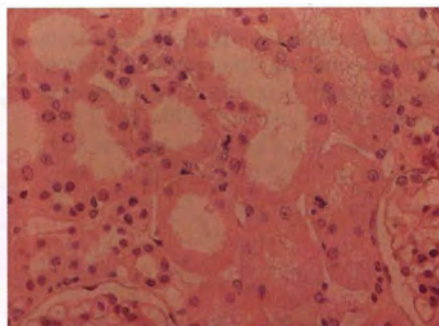
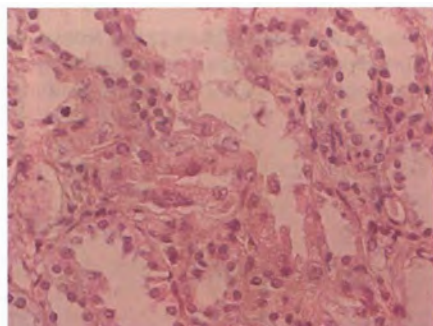
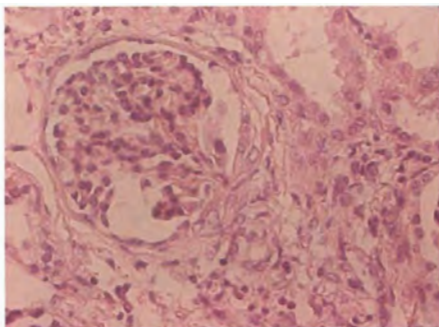
Активация системы комплемента – важная составляющая часть патогенеза ГУС. Низкий уровень С3 компонента комплемента при ГУС предполагает плохой исход заболевания. Гипокомплементемия характерна для спорадической и семейной форм ГУС. При типичной и спорадической формах ГУС комплемент возвращается к норме во время ремиссии, тогда как при рецидивирующих и семейных формах ГУС, гипокомплементемия персистирует даже между обострениями. При активации комплемента образуется конвертаза  $C3bBb$ , превращающая С3 в  $C3b$ . Активация и депозиция  $C3b$  на поверхности микробов приводит к формированию мембраноатакующего комплекса, лизирующего микробные клетки. На поверхности клеток хозяина данный процесс находится под контролем ряда регуляторов: комплементарного фактора H (CFH), фактора I (CFI) и CD46 или MCP (не циркулирующий протеин, закрепленный на поверхности клеток). Мутации этих белков лежат в основе развития атипичного ГУС, так как утрачивается способность связывать полианионы,  $C3b$  на поверхности эндотелиальных клеток (Manuelian T. et al., 2003). Также, выявлена связь между семейными случаями ГУС с хромосомой *1q32*, содержащий кластер генов, регулирующих активность комплемента (Warwicker P. et al., 1998). Анализ семейных случаев ГУС показал, что низкий уровень С3 повышает риск развития ГУС внутри семьи в 16,6 раз. Следует отметить, что атипичный ГУС ассоциируется с мутациями CFH у 20–25% пациентов, MCP приблизительно у 15% и около 10% при мутациях CFI и C3. Приблизительно 10% детей имеют сочетанные мутации.

Нарушения коагуляционного статуса характеризуется повышением уровня протромботических веществ и недостаточностью в антитромботической системе. Повышение тромбксана сочетается с ростом активности тромбоцитов. Активация тромбоцитов может персистировать в течение недель после того, как число их вернулось к норме. Активация тромбоцитов может снижать локальный гломерулярный фибринолиз, продуцируя ингибитор тканевого активатора плазминогена-1, который играет важную роль в прогрессировании почечного фиброза.

Хотя главным органом-мишенью при ГУС являются почки, изолированного их поражения практически никогда не бывает. Тромботическая микроангиопатия поражает кишечник, головной мозг, легкие, печень, сердце (Ruggenenti P. et al., 2001).

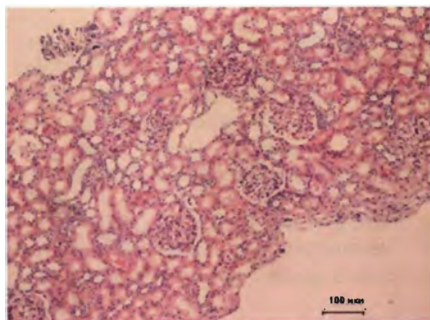
Иммунокомплексный ГУС возникает при системных заболеваниях (СКВ, РА, васкулит), при ГН и после вакцинации живыми аттенуированными вирусами. Особенностью является вовлечение в патологический процесс не только капилляров, но артериол и артерий, что проявляется выраженной злокачественной АГ. Пусковым моментом развития этой формы ГУС служат ИК, которые вызывают внутрисосудистую активацию тромбоцитов. Поствакцинальный ГУС как осложнение прививок против ветряной оспы, кори, полиомиелита возникает спустя несколько дней после вакцинации. В данной ситуации происходит повреждение эндотелиальной клетки комплексом антиген-антитело с последующей внутрисосудистой агрегацией тромбоцитов.

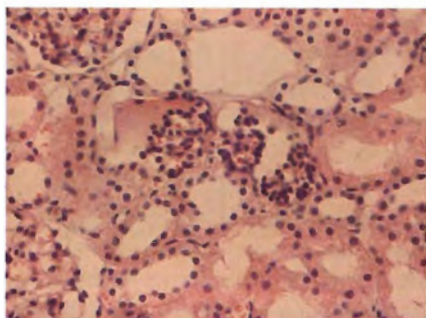
**Рис. 4.1. Ребенок Л., 1 год 7 мес. Диагноз: мезангиопролиферативный гломерулонефрит. Световая микроскопия. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 150$ . Фетальная гломерула с подоцитами, в основном расположенными по периферии её. Особенности строения, свойственные данному возрасту**



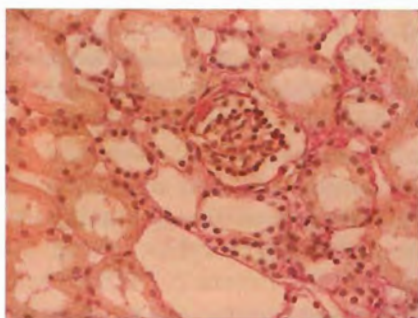
**Рис. 4.10-4.11. Ребенок Л., 1 год 7 мес. Диагноз: мезангиопролиферативный гломерулонефрит. Световая микроскопия. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 150$ . Незаконченность дифференцировки структур почки; большое количество кистозно-трансформированных канальцев. Митозы в нефроцитах канальцев, свойственные данному возрасту**

**Рис. 4.13. Ребенок М., 4 года 6 месяцев. Наблюдение из практики 1. Световая микроскопия. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 75$ . Мультигломерулярность, свойственная данному возрасту**

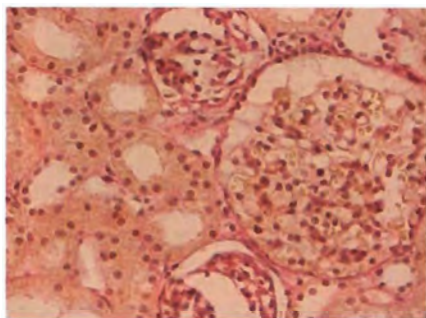




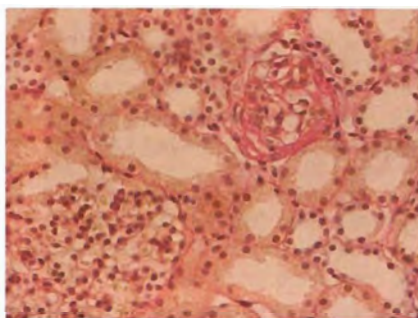
**Рис. 4.14. Ребенок М., 4 года 6 месяцев. Наблюдение из практики 1. Световая микроскопия. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 150$ . Две фетальные гломерулы, свойственные раннему периоду внутриутробного развития**



**Рис. 4.15. Ребенок М., 4 года 6 месяцев. Наблюдение из практики 1. Световая микроскопия. Окраска пикрофуксином по Ван Гизон. Увеличение  $\times 150$ . Фетальная гломерула с начальными признаками мезангиального склерозирования**

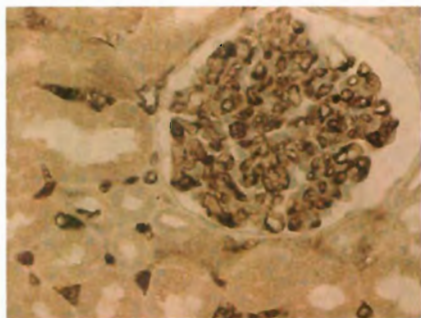


**Рис. 4.16. Ребенок М., 4 года 6 месяцев. Наблюдение из практики 1. Световая микроскопия. Окраска пикрофуксином по Ван Гизон. Увеличение  $\times 150$ . Две фетальные гломерулы с признаками фибропластического процесса в мезангии**

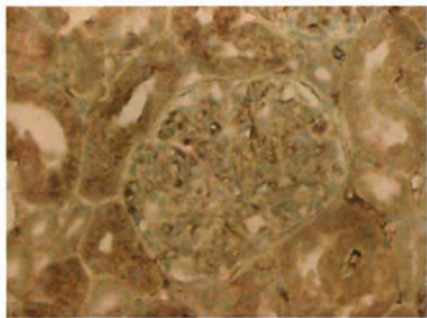


**Рис. 4.17. Ребенок М., 4 года 6 месяцев. Наблюдение из практики 1. Световая микроскопия. Окраска пикрофуксином по Ван Гизон. Увеличение  $\times 150$ . Резко выраженный мезангиальный склероз в фетальной гломеруле**

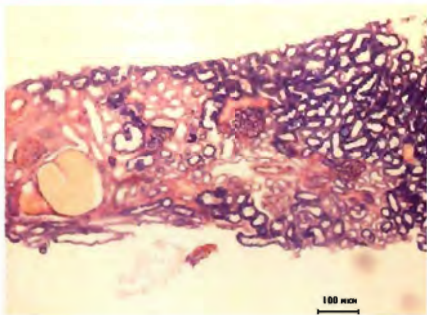
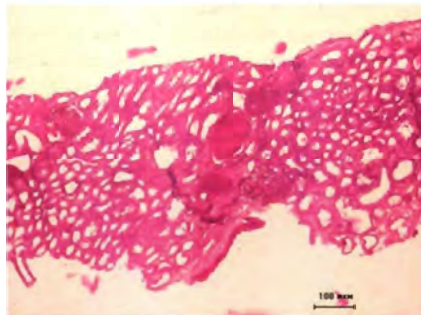
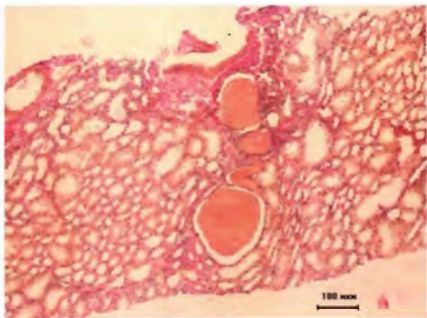
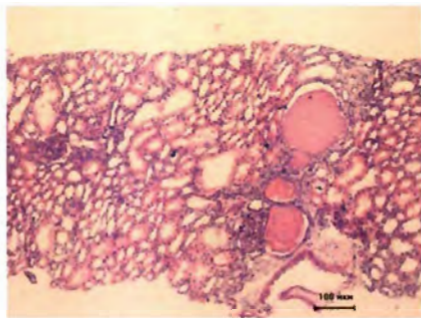




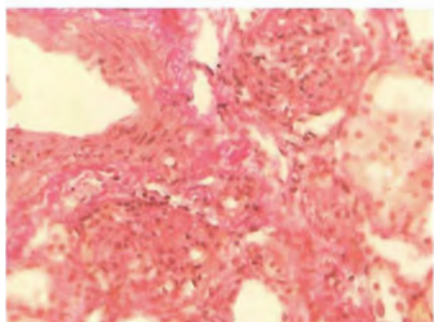
**Рис. 4.18. Ребенок М., 4 года 6 месяцев. Наблюдение из практики 1. ИГХ реакция, непрямой иммунопероксидазный метод. Увеличение  $\times 200$ . Положительная реакция IgM в мембране и мезангии гломерулы**



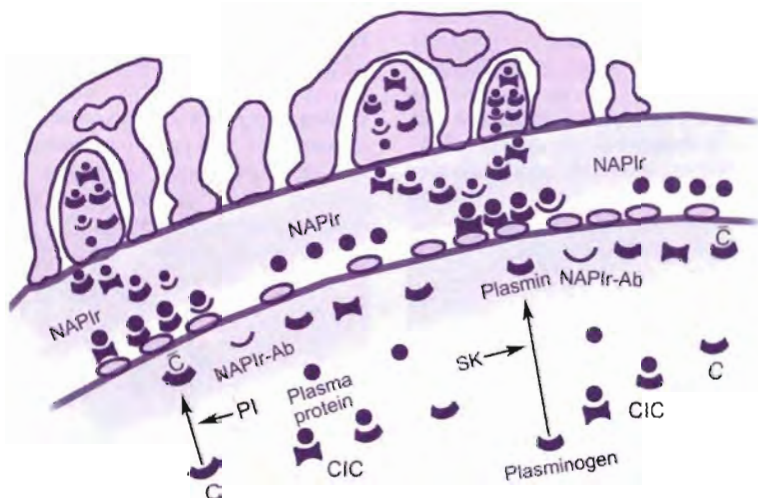
**Рис. 4.19. Ребенок М., 4 года 6 месяцев. Наблюдение из практики 1. ИГХ реакция, непрямой иммунопероксидазный метод. Увеличение  $\times 200$ . Слабо положительная реакция C3 фракции комплемента**



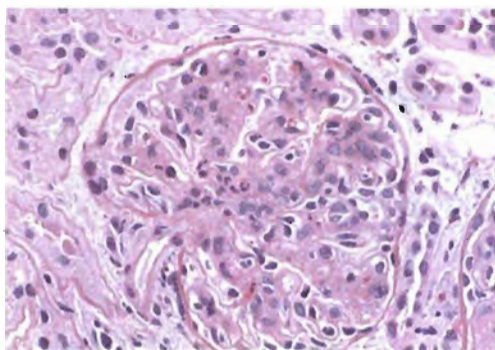
**Рис. 4.20-4.23. Ребенок М., 2 года 11 месяцев. Наблюдение из практики 2. Световая микроскопия. Окраска гематоксилином и эозином (рис. 4.20), пикрофуксином по Ван Гизон (рис. 4.21), ШИК-реакция (рис. 4.22), окраска фосфорно-вольфрамовой кислотой и гематоксилином (рис. 4.23). Увеличение  $\times 75$ . Кистозная дисплазия. Содержимое кист имеет сложный биохимический состав при разных методах окрашивания препаратов**



**Рис. 4.24.** Ребенок М., 2 года 11 месяцев. Наблюдение из практики 2. Световая микроскопия. Окраска пикрофуксином по Ван Гизон. Увеличение  $\times 150$ . Периадвентициальный и интерстициальный фиброз и гломерулосклероз

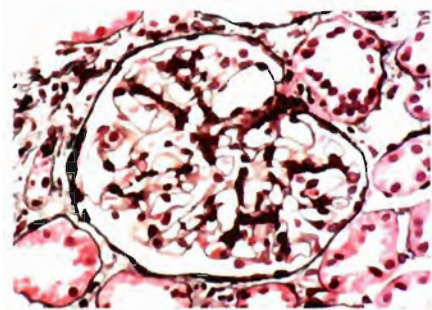


**Рис. 15.1.** Схематическое изображение предлагаемого механизма острого постстрептококкового гломерулонефрита. С – активированная система комплемента; PI – плазмин; NAPlr – нефритогенный плазмин-связывающий белок; SK – стрептокиназа; CIC – циркулирующие иммунные комплексы

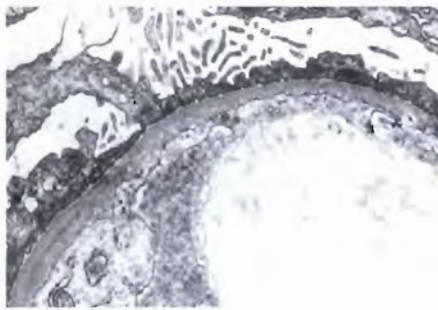


**Рис. 15.2.** Диффузный пролиферативный постинфекционный гломерулонефрит



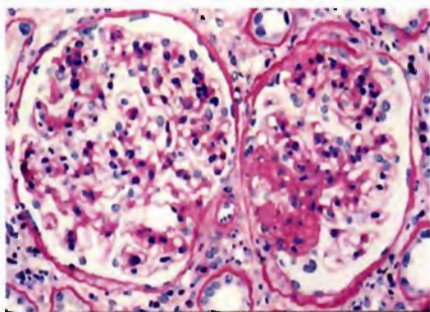


*а*

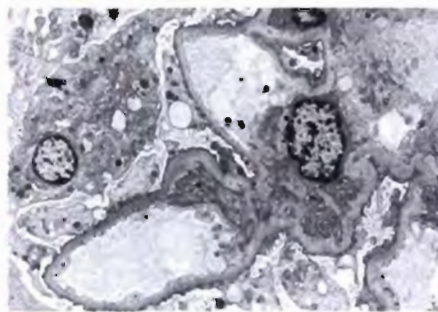


*б*

Рис. 15.3. Световая (*а*) и электронная (*б*) микроскопия ткани почек больного с НСМИ

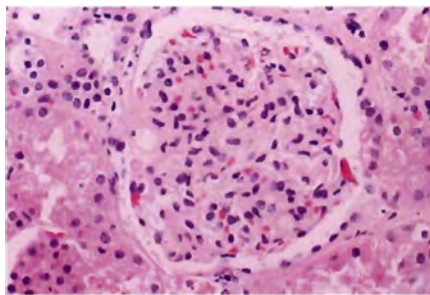


*а*

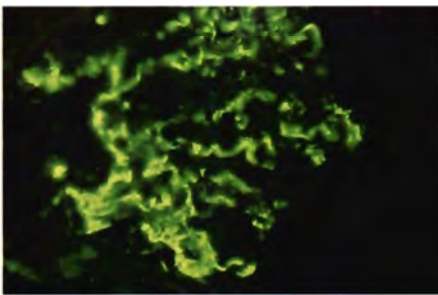


*б*

Рис. 15.4. Световая (*а*) и электронная (*б*) микроскопия ФСГС

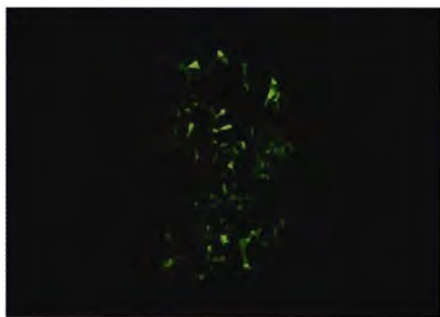


*а*

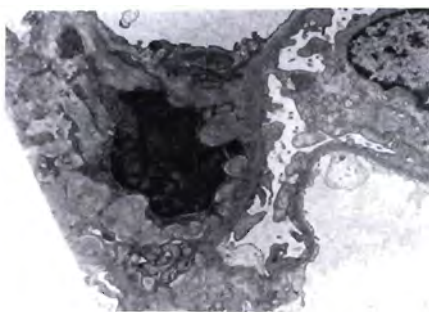


*б*

Рис. 15.5. Световая (*а*) и иммунофлуоресцентная (*б*) микроскопия IgA-нефропатии

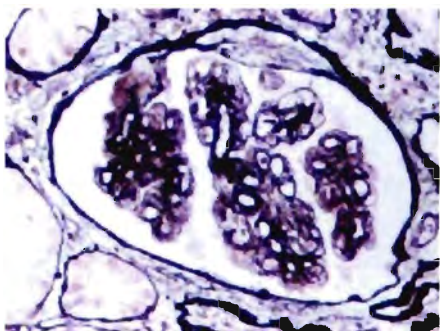


*а*

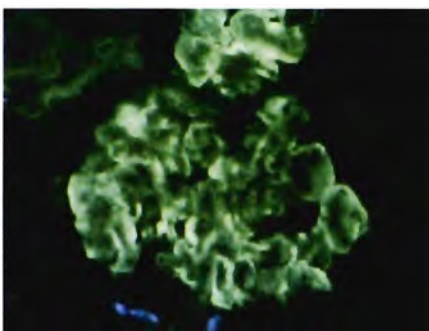


*б*

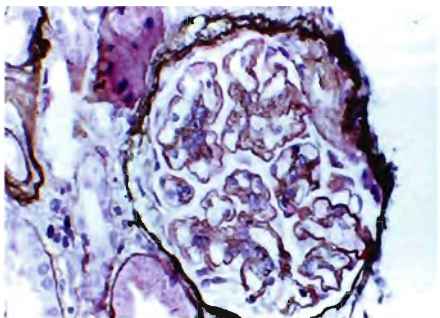
Рис. 15.6. Иммунофлуоресцентная (*а*) и электронная (*б*) микроскопия IgM-нефропатии



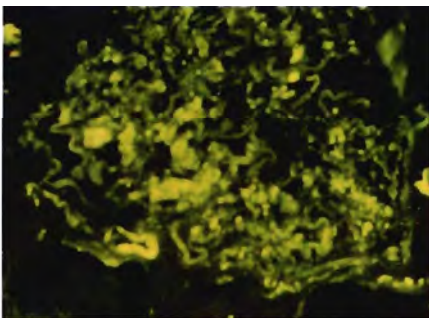
*а*



*б*

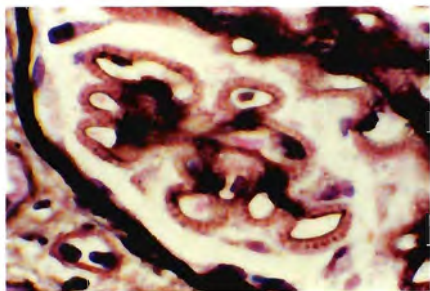


*в*

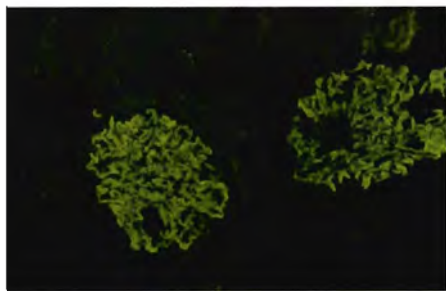


*г*

Рис. 15.7. Световая (*а*) и иммунофлуоресцентная (*б*) микроскопия мембранопролиферативного (МПГН) гломерулонефрита типа I; *в* – световая микроскопия, *г* – иммунофлуоресцентная микроскопия МПГН II типа



*а*



*б*

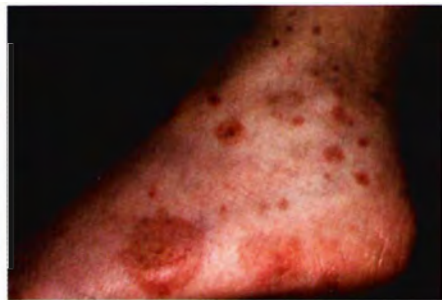
Рис. 15.8. Световая (*а*) и иммунофлюоресцентная (*а*) микроскопия МН 2–3 стадии заболевания



Рис. 15.9. Симптом "бабочки" у больного с СКВ



*а*



*б*

Рис. 15.10. Кожный синдром у больного с геморрагическим васкулитом



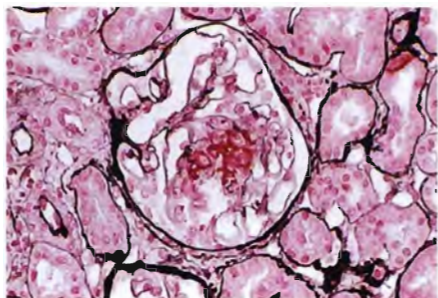


Рис. 15.12. Световая микроскопия некротизирующего нефрита у пациента с гранулематозом Вегенера

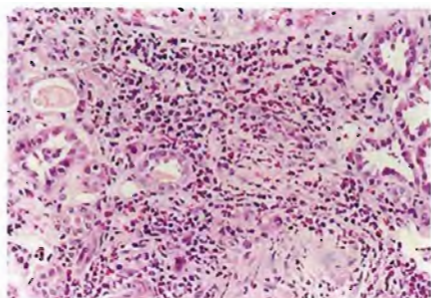


Рис. 15.13. Эозинофильные гранулемы у больного с синдромом Чарга-Стросса

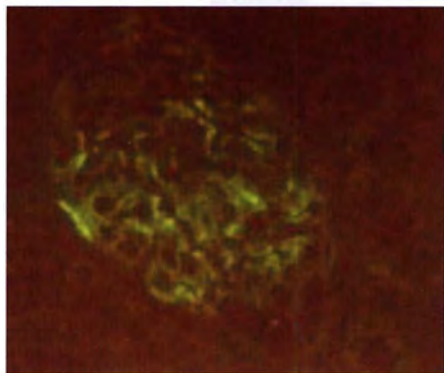


Рис. 15.14. Линейное отложение IgG вдоль базальной мембраны клубочка у ребенка с болезнью Гудспачера



а



б

Рис. 16.9. Строение наружных половых органов у пациентки с мужским псевдогермафродитизмом, кариотип 46,XY (пенисообразный клитор, мошонкообразные половые губы, урогенитальный синус)

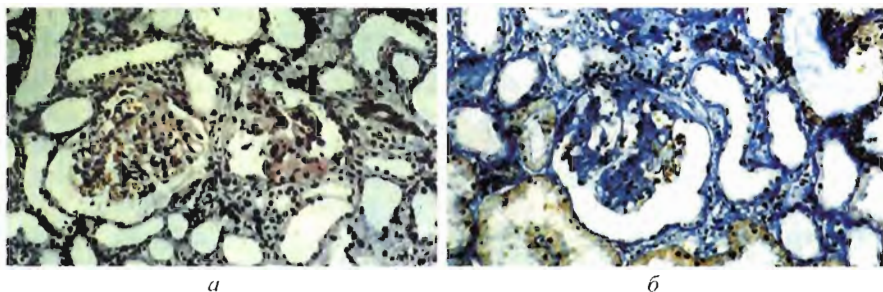


Рис. 16.11. Данные нефробиопсии больной А. (пациент № 1). Диагноз: фокально-сегментарный гломерулосклероз: *а* – гематоксилин-эозин: 10×40; *б* – Masson: 10×40

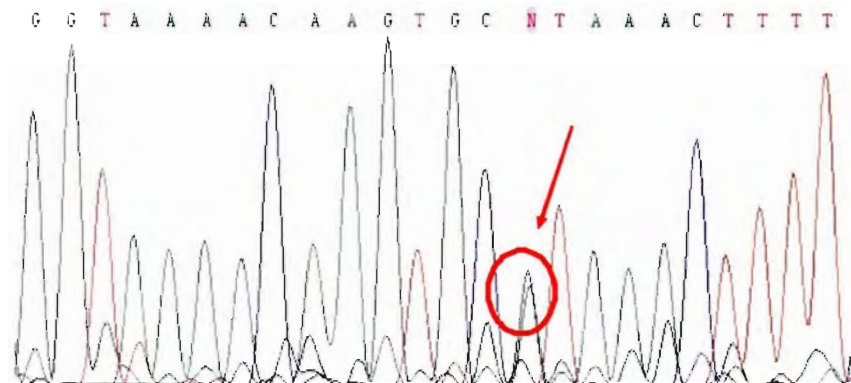


Рис. 16.12. Фрагмент гена WT1 больной А. (пациент № 1). Стрелкой указана замена гуанина на аденин в положении (+5) интрона 9

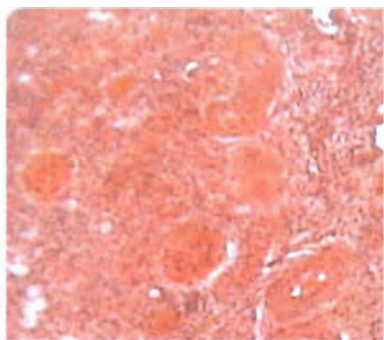


Рис. 16.13. Морфологическое исследование почечной ткани после нефрэктомии, проведенной перед трансплантацией почки (тотальный склероз и гиалиноз гломерул) больной А.

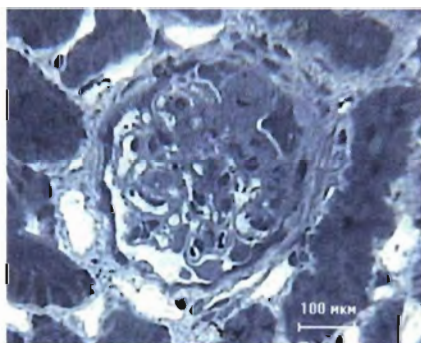


Рис. 16.14. Данные нефробиопсии больной О. (пациент № 2). Диагноз: диффузный мезангиальный склероз (полутонкие срезы)

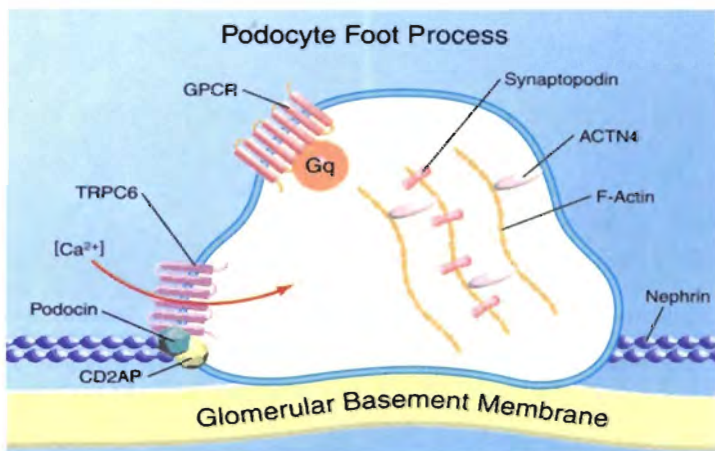


Рис. 16.15. Схема строения ножки подоцита, основных подоцитарных белков и TRPC6, участвующих в формировании нефротического синдрома (М.Р. Winn et al., 2006)



Рис. 23.1. Стимуляция Т-лимфоцитов антигенпрезентирующими клетками. Стимуляция В-лимфоцитов Т-клетками-помощниками (Камкин А.Г., Каменский А.А., 2004)

### **Клиническая картина**

Течение ГУС характеризуется вовлечением в процесс большинства органов и систем, что приводит в конечном итоге к полиорганной недостаточности с нарушением витальных функций.

Манифестация типичного ГУС отмечается в основном в возрасте до 3–5 лет и редко – до 6 мес. При атипичном ГУС имеет место очень раннее начало (возможно даже в периоде новорожденности), связанное с мутациями CFH и CFI (средний возраст 6 мес. и 2 мес. – соответственно). При мутации MCP ГУС всегда начинается в возрасте старше 1 года. Кроме того, этиологически неизвестные варианты атипичного ГУС могут реализоваться в любом возрасте.

В продромальной фазе типичного ГУС (Stx-ГУС) у 90–95% отмечается диарея, рвота в 30–60% случаев и абдоминальный синдром. У 70% детей с кишечной инфекцией через 1–2 дня появляется кровь в стуле. Через 2–14 дней (в среднем через 6) начинается манифестация ГУС. Появляется пастозность век, голеней. Иногда выявляется геморрагический синдром в виде петехиальной сыпи, экхимозов, носовых и желудочных кровотечений, гемоколита. В этот период снижается диурез. У всех детей отмечается гепатоспленомегалия, часто выраженный абдоминальный синдром, являющийся причиной неоправданных лапаротомий. Изредка хирургическое вмешательство бывает необходимым из-за развития язвенно-некротического энтероколита с некрозом стенки кишки. Ухудшение общего состояния ребёнка, нарастание вялости, бледности кожного покрова, изменение поведения, небольшая желтушность, уменьшение количества мочи после гемоколита, должны насторожить врача в отношении ГУС.

Практически у всех больных (75%) в той или иной степени отмечаются нарушения со стороны ЦНС. Одной из причин является отек мозга, зачастую развивающийся на неблагоприятном преморбидном фоне (внутричерепная гипертензия, гидроцефально-гипертензионный синдром) и в результате плохо контролируемой инфузионной терапии. Иногда судороги бывают первым признаком ГУС. Второй немаловажной причиной энцефалопатии является артериальная гипертензия которая в сочетании с коагулопатией потребления может привести к геморрагическому инсульту. Нарушения со стороны ЦНС в 20% случаев могут быть причиной летального исхода еще до развития ОПН. Если ГУС развивается в связи с вирусной инфекцией или после вакцинации, то возможно развитие энцефалита.

Одним из неблагоприятных признаков течения ГУС является артериальная гипертензия (у 72% больных по нашим наблюдениям). Артериальная гипертензия при ГУС отличается упорным течением и трудно поддается традиционным методам терапии. В начальной стадии ОПН артериальная гипертензия связана с гипергидратацией и после её ликвидации несколько снижается. Второй подъём артериального давления отмечается в стадии восстановления функции почек и связан с выбросом ренина (Зверев Д.В., Тебloeва Л.Т., 2005).

Нарушение гемодинамики при ОПН, как правило, обусловлено двумя видами сердечной недостаточности: гемодинамической в результате перегрузки и вследствие токсического миокардита, миоперикардита. В плане профилактики сердечной недостаточности необходим тщательный контроль за артериальным давлением и центральным венозным давлением.

Нередко артериальная гипертензия сопутствует синдрому дыхательных расстройств. Дыхательная недостаточность имеет немаловажное значение в развитии критического состояния у больных с ОПН. Причиной её является микротромбы в сосудах малого круга кровообращения, ведущие к возникновению альвеолярных шунтов, увеличению альвеолярного «мертвого пространства», что ведет к образованию булл в части легкого, лишенного кровообращения. Вследствие этого может развиваться пневмоторакс с формированием обширных бронхолегочных свищей.

Клинически дыхательная недостаточность проявляется нарушением механики дыхания, одышкой, высоким центральным венозным давлением, тахикардией, нарушением ритма сердца. Отмечается дыхательный алкалоз с гипокапнией.

Основным синдромом легочной недостаточности почти у всех больных, поступающих с внеклеточной гипергидратацией, является синдром «ригидного легкого» – интерстициальный отек, который требует ИВЛ. Однако состояние большей части этих больных улучшается после двух-трех ультрафильтраций, что позволяет быстро перевести их на самостоятельное дыхание.

### **Алгоритм диагностики ГУС**

Дети раннего возраста с кишечной инфекцией, протекающей с гемоколитом и абдоминальным синдромом, составляют группу риска. Резкая бледность, отечность, снижение диуреза, появление неврологической симптоматики у этих больных заставляет заподозрить ГУС. В связи с этим, для уточнения диагноза срочно должны быть проведены необходимые лабораторные исследования и, в случае развития олигоанурии ребенок должен быть помещен в отделение, где доступны все методы поддерживающей терапии и диализные технологии. Выявление триады симптомов: гемолитической анемии, тромбоцитопении и азотемии делает диагноз ГУС бесспорным.

Тяжесть состояния при ГУС определяется не столько выраженностью его основных признаков (анемия, тромбоцитопения), сколько глубиной структурно-функциональных нарушений в почках, наличием неврологических и септических осложнений.

### **Диагноз и рекомендуемые клинические исследования**

Лабораторная диагностика ГУС основана на выявлении признаков микроангиопатической неиммунной гемолитической анемии, тромбоцитопении и азотемии.

Для анемии характерно внезапное начало, быстрое снижение Hb до 60–80 г/л, а иногда до критических цифр – 30–40 г/л. При микроскопии находят фрагментированные эритроциты в виде “яичной скорлупы”, выраженный анизоцитоз. От-



мечается ретикулоцитоз, присутствие в сыворотке свободного Hb, высокий уровень лактатдегидрогеназы и отрицательный результат прямого и непрямого теста Кумбса. Выраженность этих изменений часто не соответствует тяжести ОПН.

Тромбоцитопения отмечается у всех больных на разных этапах заболевания. В общих анализах крови часто отмечается нарастание лейкоцитоза, причем степень его повышения прямо коррелирует с плохим прогнозом. По данным биохимического исследования крови повышаются уровни мочевины, креатинина, калия, ТА, снижается содержание натрия, кальция, может отмечаться умеренная и транзиторная гипербилирубинемия за счет непрямого билирубина.

В периоде анурии до начала лечения отмечаются характерные изменения в системе гемостаза: умеренное понижение содержания фибриногена, резкое повышение содержания продуктов деградации фибрина в плазме, снижение фибринолитической активности плазмы, ослабление Хагеман-зависимого фибринолиза, дефицит плазминогена, понижение уровня АТ-III.

Изменения в анализах мочи проявляются протеинурией от десятых до 10 г/л, а также эритроцитурией вплоть до макрогематурии.

При типичном ГУС (STEC инфекции) выявляется ген шигатоксина в стуле методом ПЦР, или, реже, определяется IgM антител к липополисахариду наиболее часто встречающихся серогрупп микроорганизма в сыворотке крови.

При УЗИ динамике развития болезни у всех больных выявляется увеличение размеров почек с повышением эхогенности паренхимы и отеком в области верхушек пирамид. При доплерографии в стадии анурии отмечается отсутствие кровотока в кортикальном слое почки, и часто кровоток отсутствует в более крупных сосудах, вплоть до магистральных. По мере восстановления диуреза сохраняется увеличение размеров почек и повышение эхогенности паренхимы, восстанавливается кровоток, но в последнюю очередь в кортикальном слое (Зверев Д.В., Теблосева Л.Т., 2005).

**Дифференциальный диагноз.** Нет полной ясности в дифференциальном диагнозе и патогенезе таких клинически трудно различимых заболеваний как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) и атипичный ГУС (Ruggenti P. et al., 2001). ТТП характеризуется микроангиопатическим гемолизом и агрегацией тромбоцитов в гиалиновые тромбы. Их формирование не связано с активацией свертывающей системы. Преобладают тромбоцитарные микротромбы; они образуются во всем теле, приводя к частичной окклюзии сосудов на фоне чрезмерной пролиферации эндотелиальных клеток. Развивается органная ишемия, тромбоцитопения, и шизоцитоз. Особенно уязвим к ТТП эндотелий почек, мозга, сердца, поджелудочной железы, селезенки, и надпочечников. Как полагают, причиной семейного и приобретенного идиопатического ТТП является недостаточное разрушение необычно больших мультимеров фактора фон Виллебранда, которые разрушаются металлопротеазой ADAMTS-13. Было предположено, что недостаток её активности вызван или её серьезным дефицитом, или продукцией аутоантител при идиопати-

ческом ТТП, чего не найдено при ГУС, и при ГУС имеется достаточное количество неингибированных протеаз.

### **Принципы лечения ГУС**

Комплекс лечебных мероприятий при ГУС можно разделить на патогенетическую, симптоматическую и заместительную терапию. Последние два подхода являются общими для всех видов ОПН.

Полного согласия по вопросу о необходимости применения антибиотиков для лечения инфекции, вызванной *Stx-E. coli*, до сих пор не достигнуто. Так, C.S. Wong и соавт. показали, что антибиотикотерапия на стадии гастроинтестинальной инфекции *Stx-E. coli* повышает приблизительно в 17 раз риск развития развернутого ГУС. Поэтому, повреждение мембраны бактерий, индуцируемое антибиотиками, может способствовать острому выделению токсина в больших количествах. Однако недавний метаанализ данных 26 отчетов не подтвердил увеличения риска развития ГУС, связанного с применением антибиотиков.

К патогенетическим лечебным мероприятиям относят:

- использование дезагрегантов – курантила 5 мг/кг/24 ч;
- коррекцию антиоксидантного статуса с помощью витаминов Е и А;
- гепаринотерапию – рекомендуется многими авторами в остром периоде (по нашим данным нет достоверного различия с/без использования) в дозах 300–500 Ед/кг, необходимо добиться удлинения времени свертывания в 3 раза превышающее норму;
- коррекцию недостаточности АТ-III инфузией свежезамороженной плазмы (10–20 мл/мин), учитывая, что при этом повышается и собственная фибринолитическая активность крови больного.

Эффективность перечисленных методов лечения подвергается сомнению с позиции доказательной медицины. В развитии синдрома играют роль, как дефицит одних факторов, так и появление различных ингибиторов и накопление крупномолекулярных продуктов обмена. Удаление одних и восполнение других способствовало бы разрыву порочного круга, усилению фибринолитических свойств крови. Проведение плазмафереза, в какой-то мере способно решить эти проблемы. При подозрении на атипичную форму ГУС проводится плазмаферез на ранних этапах заболевания. При типичных формах, для которых характерен благоприятный исход, плазмаферез проводится при длительности анурии более 2 недель или при тяжелых осложнениях со стороны ЦНС, легких.

В процессе дифференциального диагноза и при лечении возникает много общих ситуаций с тромботической ТТП. Если диагноз склоняется к ТТП, то терапией выбора для лечения ТТП является ПА. Его эффективность можно объяснить поставкой ADAMTS-13 и удалением anti-ADAMTS-13 аутоантител и “необычно больших” мультимеров фактора фон Виллебранда. Последние годы плазмаферез дополняют пульс терапией метилпреднизолоном для предотвращения повышения уровня антител послеэпа-

ного переливания плазмы. Важно начать плазмаферез в первые две недели от начала заболевания и не прекращать до стабилизации клинической картины крови.

Недавно были опубликованы рекомендации по лечению атипичной формы ГУС. Высокая эффективность плазмафереза продемонстрирована в основном у пациентов с мутацией CFH. Хотя, через несколько месяцев или лет не исключается развитие вторичной резистентности к терапии СЗП, что ограничивает ее эффективность. Для пациентов с анти-CFH антителами заменное переливание плазмы является методом выбора.

### **Рекомендуемые режимы терапии СЗП при ТМА:**

#### **Инфузии СЗП:**

- В течение 24 ч от начала.
- СЗП 10 – 20 мл/кг.

#### **Плазмаферез:**

- 1,5 объема плазмы (60–75 мл/кг) с замещением СЗП.
- Первые 5 дней ежедневно.
- 2–3 неделя – 5 сеансов в неделю.
- 4–5 неделя – 3 сеанса в неделю.

После месяца лечения частота проведения процедур и общая продолжительность лечения определяются индивидуально (Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D et al. 2009; Guidelines of the European Pediatric Study Group for HUS, 2008–2009).

В настоящее время разрабатываются технологии, направленные на получение рекомбинантных человеческих антител для инактивации Stx-токсинов, создания экспресс-диагностики для определения токсинов и эффективного, недорогого терапевтического препарата для предупреждения ГУС.

## **Прогноз**

Одной из важных клинических проблем является определение критериев прогноза заболевания. К благоприятным прогностическим факторам относят раннюю диагностику ГУС и начало диализной терапии. Неблагоприятными прогностическими признаками в течении ГУС являются (Зверев Д.В., Тебloeва Л.Т., 2005; Noris M., Remuzzi G., 2005):

- возраст до 6 месяцев и старше 5 лет (и в том и в другом случае это связано с высокой вероятностью развития атипичных форм ГУС);
- анурия > 8 дней;
- необходимость диализа > 4 недель;
- нейтрофильный лейкоцитоз >  $20 \times 10^3$ /мкл;
- поражение ЦНС (судороги, кома, инсульт);
- атипичные формы ГУС;
- артериальная гипертензия;
- ишемический колит;
- анемия > 30 дней.

В большинстве случаев при типичном ГУС в течение менее чем 1–2 недель исчезают гемолитическая анемия и тромбоцитопения, восстанавливается диурез.

Летальность острого периода даже при своевременном применении диализа при тяжелых формах сохраняется около 12%. Причем, смертность в острой стадии атипичного ГУС составляет 5–10%. В 2–5% случаев исход ОПН – ХПН, через 5–7 лет после острого периода у 5% выживших больных развивается ХПН, и ещё у 10% т ХПН наступает через 10–15 лет. Однако, приблизительно в 50% случаев при атипичном ГУС в течение 1 года от начала манифестации развивается терминальная ХПН.

У 25% детей, восстановивших функцию почек, в дальнейшем обнаруживаются снижение СКФ, протеинурия, стойкая артериальная гипертензия. Восстановление функции почек у детей, перенесших ГУС, тем более отсрочено, чем продолжительнее была анурия. При легкой и среднетяжелой формах ГУС, восстановительный период продолжается до 2-х лет. При тяжелых формах, когда анурия длится до 3-х недель возможно медленное, но верное развитие ТИН.

Для атипичного ГУС характерно рецидивирующее течение, но чаще у пациентов с мутацией МСР. Временно интервал между рецидивами может колебаться от нескольких недель до многих лет. Известно, что наиболее благоприятный прогноз отмечается при наличии МСР мутации, неблагоприятный – при CFH и сочетанных мутациях. Так, летальный исход или развитие терминальной ХПН в течение менее чем 1 года от начала манифестации ГУС отмечены у 60% с мутацией CFH, в 37% случаев при мутации CFI, 33% – мутации C3, 60% при комбинированных мутациях, у 32% при неустановленной этиологии и 0% с мутацией МСР.

В случаях развития терминальной ХПН при типичном ГУС после трансплантации почки риск развития возвратного Д+ ГУС отсутствует. Циклоспорин в качестве иммуносупрессивной терапии для предупреждения отторжения трансплантата не противопоказан. В то же время, при атипичном ГУС рецидив сразу после трансплантации чрезвычайно высок у пациентов с мутациями CFH (~80%), CFI и C3 (> 50%). Так как, трансплантированная почка не содержит мутированного МСР белка, то возврата атипичного ГУС при ее мутациях не происходит или отмечается крайне редко. В связи с тем, что CFH, CFI, CFB и C3 синтезируются в печени, в качестве одного из вариантов терапии можно рассматривать комбинированную трансплантацию печени и почки, либо изолированную трансплантацию печени в случае сохранной функции почек.

Таким образом, при типичном ГУС требуется проведение своевременной диагностики, эффективной симптоматической и этиопатогенетической терапии. Понимание механизмов развития атипичного ГУС позволяет предполагать новые пути терапевтических подходов. Так, начиная с 2009 г. проходят испытания ряд препаратов, блокирующий систему комплемента, eculizumab, человеческие моноклональные антитела к C5. Предварительные результаты терапии пациентов с атипичным ГУС с помощью eculizumab весьма обнадеживающие.

## Глава 15.

### Гломерулонефриты

#### *Первичные гломерулонефриты*

##### *Острый постстрептококковый гломерулонефрит*

**Острый постстрептококковый гломерулонефрит (ОПГН)** – иммунокомплексное заболевание с циклическим течением, этиологически связанное с бета-гемолитическим стрептококком группы А, клинически характеризующееся острым нефритическим синдромом. Острый постстрептококковый гломерулонефрит чаще диагностируют в возрасте 5–12 лет, а также у подростков и лиц молодого возраста. Мальчики болеют чаще девочек.

**Этиология.** Заболевание возникает после стрептококковой инфекции: ангины, скарлатины, острой инфекции дыхательных путей. Возможно развитие острого постстрептококкового гломерулонефрита после отита, остеомиелита или кожных поражений (например, импетиго, рожи). Заболевание вызывают нефритогенные штаммы  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы А (штамм 12), о чём свидетельствует высокий уровень у больных антистрептолизина-О, антистрептогиалуронидазы, антистрептокиназы, титра антител к М-протеину стрептококка. Известно, что штаммы 1, 2, 4, 12, 18, 25, 49, 55, 57 и 60 по М-антигену наиболее часто ассоциированы с постстрептококковым гломерулонефритом.

**Патогенез.** Большинство форм острого постстрептококкового гломерулонефрита опосредованы иммунологическими процессами. Оба, как клеточный так и гуморальный, виды иммунитета играют важную роль в патогенезе острого гломерулонефрита. Роль гуморального иммунитета при остром гломерулонефрите заключается в синтезе нефритогенных антистрептококковых антител с образованием циркулирующих иммунных комплексов. Наиболее широко распространенная версия развития постстрептококкового гломерулонефрита, основана на перекрестной реакции антистрептококковых антител с антигенами клубочка, имеющие антигенное сродство с некоторыми антигенами стрептококка. Образованные иммунные комплексы запускают систему комплемента по классическому пути, что приводит к генерации дополнительных медиаторов воспаления и привлечения провоспалительных клеток.

Два основных нефритогенных антигена были идентифицированы: предшественник экзотоксина В, также известный как белок ассоциированный с нефритогенным штаммом (NSAP), и нефритогенный плазмин-связывающий белок (NAPlr). NSAP имеет антигенные, биохимические и структурные сходства с стрептокиназой из группы С стрептококковых организмов, и может связываться с плазмином и активатором плазминогена. Были выделены и очищены молекулы NSAP, имеющие молекулярный вес 46kDa.

Yoshizawa и др. выдели  $\text{NAP}^{\text{I}}\text{r}$  и выявили 100% присутствие данного белка в клубочках больных острым постстрептококковым гломерулонефритом.  $\text{NAP}^{\text{I}}\text{r}$ -белок массой 43kD, аминокислотная последовательность, которого гомологична последовательности аминокислот плазминового (PLR) и глицерин-3-фосфатдегидрогеназе стрептококка группы А. Механизм развития острого постстрептококкового гломерулонефрита основан на образовании антител к растворимому  $\text{NAP}^{\text{I}}\text{r}$ , которые взаимодействуют с образованным под действием стрептокиназы плазмина (PI) из плазминогена. В дальнейшем происходит формирование иммунных комплексов – Анти- $\text{NAP}^{\text{I}}\text{r}$ -PI, причем с  $\text{NAP}^{\text{I}}\text{r}$ -локализованным в базальной мембране. Следующим этапом иммунного воспаления является активация системы комплемента. Ранее описанные механизмы могут привести к прямому разрушению клубочка, а также активировать прокоагулянтную систему и другие матричные металлопротеиназы  $\text{NAP}^{\text{I}}\text{r}$  также могут активировать альтернирующий путь системы комплемента, ведущий к накоплению полиморфноядерных клеток и макрофагов, с развитием местного воспаления. Кроме того, локально сформированные и циркулирующие иммунные комплексы могут легко проходить через измененную гломерулярную базальную мембрану накапливаться в субэпителиальном пространстве как горбы. Механизм острого постстрептококкового гломерулонефрита, предложенный Yoshizawa показан на рисунке (рис. 15.1, см. цв. вкл.).

Помимо иммуннокомплексного механизма, лежащего в основе патогенеза острого гломерулонефрита рассматриваться и другие механизмы. Поврежденные эндотелиальные клетки становятся продуцентами многих провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  и др.) и хемокинов (MCP-1, RANTES), обуславливающих инфильтрацию гломерулы полиморфноядерными лейкоцитами и моноцитами. Макрофаги являются эффекторными клетками, которые вызывают клеточную пролиферацию. Инфильтрация макрофагами в клубочках также опосредовано комплемент-индуцированным хемотаксисом.

Во-вторых, стрептококковые М белки и пирогенные экзотоксины могут выступать в качестве суперантигенов, активизирующие Т-лимфоциты, также экспрессирующие провоспалительные цитокины.

В-третьих, в острый период постстрептококкового гломерулонефрита отмечается образование ауто-IgG антител, с формированием ревматоидного фактора и криоглобулинов, которые также наряду с стрептококковыми суперантигенами играют роль в патогенезе постстрептококкового гломерулонефрита

**Морфология.** Наиболее часто морфологической основой острого постстрептококкового ГН является диффузный эндокапиллярный пролиферативный ГН (ЭГН). Для ЭГН характерно вовлечение всех почечных клубочков, изменения в которых вначале носят экссудативный характер с набуханием эндотелиальных и мезангиальных клеток и инфильтрацией полиморфно-ядерными лейкоцитами, выраженность которой зависит от степени иммунокомплексных отложений (рис. 15.2, см. цв. вклейку). При электронной микроскопии и иммуногистохи-

мическом исследовании выявляются депозиты IgG и преимущественно С3-фракции комплемента на эпителиальной стороне ГБМ (субэпителиальные депозиты). Это сопровождается изменением ГБМ вплоть до ее разрывов.

В дальнейшем в патоморфологической картине начинают преобладать процессы пролиферации, особенно мезангиоцитов и эндотелиоцитов, тогда как количество инфильтрирующих клеток постепенно снижается. Иногда при ЭГН могут пролиферировать эпителиальные клетки капсулы, создавая картину “полулуний”. Также в некоторых клубочках отмечаются синехии между капиллярными петлями и капсулой.

Клубочковые изменения при ЭГН могут сохраняться довольно длительно после клинического выздоровления (несколько месяцев или лет) в виде увеличения мезангиального матрикса, неравномерной плотности и неправильного контура ГБМ, синехий.

При ЭГН всегда имеют место изменения канальцев и интерстиция, но выраженные в меньшей степени, характеризующиеся дистрофией эпителия канальцев и обтурацией их цилиндрами (реже – некроз канальцевого эпителия и разрывы стенок), отеком и инфильтрацией интерстиция, плазматическим пропитыванием стенок артериол и артерий.

Исход ЭГН благоприятен и в 90% случаев заканчивается полным клиническим выздоровлением. Незначительные морфологические изменения могут сохраняться довольно длительно. Допускается трансформация ЭГН в другие формы (мезангиопролиферативный, мезангиокапиллярный).

**Клиника.** В типичных случаях острый постстрептококковый гломерулонефрит развивается через 1–3 нед после перенесённой ангины или другой стрептококковой инфекции дыхательных путей либо через 3–6 нед. после импетиго. Возможно два варианта течения заболевания: типичное и атипичное.

В *типичных случаях острый гломерулонефрит* протекает циклически с последовательной сменой трёх периодов и проявляется остронефритическим синдромом, включающим экстраренальные (отёки, повышение артериального давления, изменения со стороны сердца и ЦНС) и ренальные (олигурию, гематурию, протеинурию, цилиндрурию) симптомы.

Ребёнок становится вялым, жалуется на головную боль, тошноту, иногда рвоту, боли в поясничной области, обусловленные растяжением капсулы почек в связи с отёком почечной паренхимы. Появляется жажда, уменьшается диурез. Больной или его окружающие замечают отёки на лице, более выраженные по утрам, затем отёки распространяются на конечности и туловище. Отёки отмечают у 80–90% больных. У подавляющего большинства детей моча приобретает цвет “мясных помоев”, может быть буровой и даже цвета чёрного кофе. Иногда моча кажется неизменённой, но и в этих случаях при анализе мочи выявляют значительную эритроцитурию. Почти всегда наблюдается повышение артериального давления (как систолического, так и диастолического). Появляются

изменения сосудов глазного дна, возможны геморрагии и отёк диска зрительного нерва. Часто обнаруживают тахикардию, реже – брадикардию, приглушённость тонов сердца, ослабление I тона на верхушке сердца, усиление II тона над аортой. Расширяются границы относительной тупости сердца. В первые 3–7 дней наблюдают нарастание или стабильность клинических симптомов и олигурию, что относят к начальному периоду, или периоду развёрнутых проявлений. Обычно заболевание начинается внезапно.

Период обратного развития симптомов: появляется полиурия, пропадают отёки и макрогематурия, нормализуется артериальное давление. Состояние больных улучшается, исчезают сонливость, тошнота, головная боль, так как купируются отёк ЦНС и спазм сосудов головного мозга.

Примерно через 1,5–2 месяца (иногда позднее) нормализуются показатели мочи. Наступает период полной клинико-лабораторной ремиссии. Однако полное выздоровление с учётом инволюции морфологических изменений в почках наступает значительно позднее – через 1–2 года. Если отдельные клинические симптомы сохраняются более 6 месяцев, говорят о затяжном течении острого гломерулонефрита; длительность симптоматики более 1 года может свидетельствовать о переходе в хронический нефрит.

*Атипичное* течение острого гломерулонефрита характеризуется изолированным мочевым синдромом, отсутствием экстраренальных проявлений, либо они столь незначительны и кратковременны, что проходят незамеченными.

**Осложнения.** При бурном и тяжёлом течении острого нефрита с развитием почечной недостаточности в начальный период возможны угрожающие жизни осложнения: почечная экламсия и острая сердечная недостаточность.

Наиболее частое осложнение – экламсия (ангиоспастическая энцефалопатия), обусловленная спазмом сосудов головного мозга и его отёком. Экламсия проявляется тонико-клоническими судорогами, возникающими после короткого периода предвестников (головной боли, тошноты, рвоты, нарушения зрения). Приступ напоминает эпилептический припадок и всегда сопровождается повышением артериального давления. Во время припадков сознание отсутствует, кожные покровы и слизистые оболочки становятся цианотичными, дыхание – неровным, хрипящим, появляется пена изо рта, происходит непроизвольное мочеиспускание. Приступ длится несколько минут, иногда наблюдают серию приступов. При отсутствии своевременной адекватной терапии возможен летальный исход от кровоизлияния в головной мозг.

Острая сердечно-сосудистая недостаточность у детей возникает редко. Она характеризуется резким увеличением размеров печени, нарастанием периферических отёков и клинической картиной отёка лёгких (обычно он и становится причиной смерти больного).

**Диагностика.** Отёки или пастозность тканей, гематурия и артериальная гипертензия составляют триаду клинических симптомов, служащую основным крите-



рием диагностики острого гломерулонефрита. При лабораторном исследовании мочи выявляют протеинурию (до 1–2 г/сут, иногда больше), гематурию (от микро- до макрогематурии), цилиндрурию (гиалиновые, зернистые и эритроцитарные цилиндры); в первые дни заболевания можно обнаружить лейкоцитурию, представленную в основном сегментоядерными нейтрофилами, эозинофилами и лимфоцитами и отражающую иммунный воспалительный процесс в клубочках.

В общем анализе крови выявляют нейтрофильный лейкоцитоз, возможны эозинофилия, увеличение СОЭ, анемия. Наблюдается снижение клубочковой фильтрации, небольшое увеличение содержания азотистых шлаков, диспротеинемия (увеличение доли  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулинов), гипокомplementемия, ацидоз. При серологическом исследовании крови у большинства больных обнаруживаются повышенные титры антистрептолизина-О, антистрептогиалуронидазы, антистрептокиназы. На первой неделе болезни выявляют ЦИК и снижение концентрации СЗ фракции комплемента. В сыворотке крови повышается концентрация IgG, IgM, редко IgA.

Нарушения в системе свёртывания крови отражают следующие параметры: сокращение протромбинового времени, повышение протромбинового индекса, снижение содержания антитромбина III, угнетение фибринолитической активности, появление продуктов деградации фибрина и фибриногена в сыворотке крови и моче.

Трудности в распознавании заболевания возникают при атипичном или стёртом течении, когда у ребёнка выявляют только незначительную протеинурию и/или микрогематурию (изолированный мочево́й синдром). В этих случаях поставить диагноз помогают данные анамнеза (предшествующие заболевания), а также наблюдение за динамикой процесса и результаты дополнительных исследований, включающих определение титра антистрептококковых антител и концентрации компонентов комплемента в сыворотке крови.

**Дифференциальный диагноз.** Острый гломерулонефрит следует дифференцировать от обострения хронического нефрита, быстропрогрессирующего нефрита, наследственного нефрита, острого пиелонефрита, туберкулёза почек, нефролитиаза (исключить последний помогает рентгеноконтрастное исследование). Чтобы обострение хронического нефрита не принять за острый нефрит, необходимо тщательно собрать анамнез, выяснив, не было ли ранее у ребёнка отёков, изменений в моче, повышенного артериального давления. В пользу обострения хронического нефрита говорят также снижение концентрационной способности почек, изменения глазного дна. Иногда вопрос дифференциальной диагностики решают путём длительного наблюдения за ребёнком, а в некоторых случаях основанием для постановки диагноза служит морфологическое исследование биоптата почки.

**Лечение.** Лечение больных с острым диффузным гломерулонефритом проводят в стационаре. В острый период необходимы постельный режим, покой, тепло, способствующие улучшению кровообращения в почках, снижению артериального давления, уменьшению протеинурии и гематурии. Расширение режима прово-

дят по мере купирования экстраренальных симптомов (исчезновение отёков, снижение артериального давления). Рекомендуют специальную диету и дозированный приём жидкости. В первые дни болезни при олигурии и артериальной гипертензии назначают бессолевой стол. При нормализации артериального давления и исчезновении отёков в пищу постепенно добавляют соль, начиная с 0,5–1 г/сут. Объём жидкости рассчитывают по диурезу предыдущего дня. Ограничение соли и воды снижает объём внеклеточной жидкости, что способствует снижению артериального давления. При олигурии и снижении клубочковой фильтрации белок ограничивают до 0,5 г/кг/сут. Значительно ограничивают животный белок больным детям с выраженной артериальной гипертензией и распространёнными отёками. Противопоказаны острые блюда и продукты, содержащие экстрактивные вещества и аллергены. При олигурии следует избегать продуктов, богатых калием. Общая энергетическая ценность пищи должна соответствовать потребностям ребёнка в основном за счёт углеводов и жиров.

На 10–14 дней назначают антибактериальную терапию. Предпочтение отдают антибиотикам пенициллинового ряда. При наличии хронического тонзиллита и/или аденоидов рекомендуют к концу 2-го месяца болезни оперативное лечение на фоне антибиотиков.

Целесообразно назначение гепарина в суточной дозе 75–150 ЕД/кг подкожно в течение 2–4 недель для предотвращения внутрисосудистого свёртывания. Применяют антиагреганты (например, дипиридамол по 5 мг/кг).

Гипотензивная терапия необходима при выраженной артериальной гипертензии. Используют ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл), внутривенно назначают 2,4% раствор аминофиллина (эуфиллина) в 10–20% растворе глюкозы с последующей инфузией фуросемида (1–4 мг/кг), можно использовать клофелин или метилдопу.

При выраженных отёках, признаках сердечной недостаточности, артериальной гипертензии и угрозе эклампсии назначают диуретики, обычно фуросемид из расчёта 1–4 мг/кг/сут.

**Профилактика.** Для предупреждения острого гломерулонефрита нужны своевременная диагностика и адекватная терапия стрептококковых заболеваний, санация очагов хронической инфекции, рациональное проведение профилактических прививок. Диспансерное наблюдение за детьми, перенёсшими острый постстрептококковый гломерулонефрит, проводят в течение 5 лет после выписки из стационара.

**Прогноз.** В среднем 85–90% детей выздоравливают, у остальных длительно сохраняются остаточные изменения мочи, не позволяющие считать ребёнка полностью излеченным. У небольшой части детей нефрит переходит в хроническую или подострую форму. Летальный исход регистрируют редко. Неблагоприятными признаками с большой вероятностью перехода в хронический гломерулонефрит следует считать нефротический синдром и затяжное течение нефрита.

Таблица 15.1

**Примерная схема диспансерного наблюдения детей с острым  
гломерулонефритом (по М.В. Эрману, 1997)**

<b>Частота осмотров специалистами</b>	<b>Дополнительные методы обследования</b>	<b>Основные пути оздоровления</b>	<b>Критерии эффективности диспансеризации</b>
1. Педиатр 1-ый год: В первые 3 мес. – 2 раз/месяц С 3 до 12 мес. – 1 раз/месяц Затем 1 раз в 2–3 мес. 2. Нефролог 1-ый год: 1 раз в 3 мес. Затем 1–2 раза в год 3. Стоматолог 1 раз в 6 мес. 4. Отоларинголог 1–2 раза в год	1. Анализ мочи Первые 6 мес – 1 раз в 10– 14 дней, затем 1 раз в мес. 2. Количественные анализы мочи (Амбурже или Нечи- поренко) 1 раз в 3–6 мес. 3. Суточная моча на белок 1 раз в год 4. Проба Зимницкого 1 раз в 6 мес. 5. Посев мочи 1–2 раза в год 6. Анализ крови клиничес- кий 1 раз в год 7. Функциональная диагно- стика (проба Реберга) моче- вина сыворотки 1 раз в год	1. Режим 2. Диета 3. Реабилитация в местном нефроло- гическом санатории 4. При интеркуррент- ных заболеваниях симптоматическая терапия. Анализы мочи при заболевании, выздо- ровлении через 2–3 мес. 5. Медотвод от прививок на год	Снятие с учета через 5 лет полной ремиссии после обследования в нефрологическом стационаре, ста- ционаре одного дня, диагностическом центре

**Диспансеризация.** Схема диспансерного наблюдения детей, перенесших ост-  
рый ГН, представлена в табл. 15.1.

### **Нефротический синдром**

**Терминология. Нефротический синдром (НС) – это симптомокомплекс,  
для которого характерно:**

- протеинурия более 3 г/24ч (50 мг/кг/24ч);
- гипоальбуминемия <25г/л;
- диспротеинемия (уменьшение уровня  $\gamma$ -глобулинов, увеличение уровня  $\alpha_2$ -глобулинов);
- гиперхолестеринемия и гиперлипидемия;
- отеки.

**Неполный НС** – это клинико-лабораторный симптомокомплекс НС, но при  
отсутствии отечного синдрома.

НС встречается при 2 клинических формах первичного ГН – нефротической  
и смешанной. Наиболее характерная для детского возраста форма клиничес-  
кая форма – нефротическая, которая чувствительна к глюкокортикостероид-  
ной (ГКС) терапии: стероид-чувствительный НС (СЧНС) – с морфологических  
позиций эта форма чаще всего бывает связана с минимальными изменениями  
(МИ) в гломерулах (НСМИ). Для смешанной формы ГН характерны не минималь-  
ные, а другие морфологические варианты ГН и резистентность к глюкокортико-  
стероидам – стероид-резистентный НС (СРНС). Однако, прямой связи между

клиническими и морфологическими вариантами ГН, протекающего с НС, а также с чувствительностью к ГКС, нет.

В литературе встречается термин **идиопатический НС** (ИНС), который объединяет 3 морфологических типа патологии: НСМИ, фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) и мезангиальную гиперклеточность (МГК). Своеобразие ИНС заключается в отсутствии классических морфологических признаков иммунного воспаления в клубочках. Тем не менее участие иммунной системы в развитии заболевания и эффект от иммуносупрессивной терапии сближают ИНС с другими вариантами ГН.

НС может быть результатом как первичного, так и вторичного поражения почечной ткани. У детей в большинстве случаев НС является следствием первичной приобретенной патологии почек (НС при первичном ГН).

В педиатрической нефрологии чрезвычайно важным является выделение следующих типов НС:

- **Идиопатический НС** – НС неизвестного происхождения.
- **Первичный НС** – НС, обусловленный первичным дефектом в гломерулах.
- **Вторичный НС** – НС, предшествующий, сопутствующий или последующий установленному заболеванию.
- **Врожденный НС** – НС с манифестацией в первые 3 месяца жизни ребенка.
- **Инфантальный НС** – НС с манифестацией между 3 и 12 месяцами жизни ребенка.
- **Генетический НС** – НС с подтвержденным дефектом генов, участвующих в формировании щелевой диафрагмы (подоцин, нефрин и др.).
- **Семейный НС** – НС с одинаковым гистологическим типом у 2-х и более членов семьи.
- **Синдромный НС** – НС в составе ряда врожденных синдромов (Нейл–Пателла, Шимке, Дениса–Драша, Фрайзера и др.).

В зависимости от чувствительности к ГКС выделяют следующие варианты НС:

- **Стероид-чувствительный НС** (СЧНС) характеризуется развитием полной клинико-лабораторной ремиссии заболевания на фоне приема преднизолона внутрь в дозе 2 мг/кг/24ч (не более 60 мг/24ч) в течение 6–8 недель.
- **Стероид-резистентный НС** характеризуется сохраняющейся протеинурией после курса преднизолона внутрь в дозе 2 мг/кг/24ч (не более 60 мг/24ч) в течение 6–8 недель (и последующих 3-х внутривенных введений метилпреднизолона в дозе 20–30 мг/кг, но не более 1 г на введение).
- **Часто рецидивирующий НС** (ЧРНС) характеризуется возникновением рецидивов заболевания более чем 4 раза в год или более 2-х раз в 6 месяцев (при условии проведения адекватных доз и курса стероидной терапии).

- **Стероид-зависимый НС** (СЗНС) характеризуется развитием рецидивов заболевания при снижении дозы преднизолона или в течение 2-х недель после его отмены (при условии проведения адекватных доз и курса стероидной терапии).

**По времени ответа** на терапию ГКС подразделяют НС:

- **НС с ранней чувствительностью к стероидам** – быстрое достижение ремиссии после начала терапии преднизолоном.
- **НС с поздней чувствительностью к стероидам** – исчезновение протеинурии в течение 4-х недель терапии преднизолоном или после первоначальной стероидной резистентности.
- **НС с первичной стероидной резистентностью** – сохранение протеинурии после первоначальной стандартной терапии преднизолоном.
- **НС с поздней стероидной резистентностью** – последующая резистентность к стероидам после предшествующей чувствительности.
- **НС с частичной стероидочувствительностью** – вариант СРНС, когда при лечении преднизолоном в адекватных дозах наблюдается исчезновение отеков, уменьшение протеинурии, но полной ремиссии не наступает.

**Классификация.** В настоящее время не разработана единая клиническая классификация ГН, отражающая взгляд на ГН как на единую клинико-морфологическую нозологическую единицу. В основе наиболее распространенной отечественной классификации ГН заложены клинико-лабораторные синдромы (табл. 15.2).

В клинической практике используются и другие классификации ГН, протекающего с НС (табл. 15.3, 15.4).

В настоящее время выделяются стадии хронической болезни почек (ХБП) по классификации K/DOQI, разработанной Американским национальным фондом изучения патологии почек (см. Хронические болезни почек).

Международные классификации ГН основаны на иммуноморфологических критериях, выявляемых при световой микроскопии, иммунофлюоресцентном анализе и электронной микроскопии нефробиоптата (табл. 15.3).

**Показания для биопсии почечной ткани при НС:**

- врожденный и инфантильный НС (до 12 месяцев жизни);
- ГЗНС: возобновление гормонозависимости или частого рецидивирования заболевания после курса цитостатика;

Таблица 15.2

**Клиническая классификация ХГН (г. Винница, 1976)**

Форма ХГН	Активность почечного процесса	Состояние функции почек
1. Нефротическая 2. Смешанная 3. Гематурическая	1. Период обострения; 2. Период частичной ремиссии; 3. Период полной клинико-лабораторной ремиссии.	1. Без нарушения функции почек; 2. С нарушением функции почек; 3. ХПН.

Таблица 15.3

**Клиническая классификация первичного ГН с НС**  
(в соответствии с классификацией Г.Н.Сперанского с соавт. [1966] с дополнениями М.С.Игнатовой, Ю.Е.Вельтищева, 1982)

**Клинические формы ГН с НС:**

- нефротическая (клинически "чистый" НС);
- смешанная (НС с артериальной гипертензией, с/без гематурии).

**Активность ГН:**

- III (экстраренальные проявления: отеки, артериальная гипертензия, максимальная выраженность мочевого синдрома и обменных нарушений);
- II (умеренно выраженные мочевой синдром и обменные нарушения; отсутствие экстраренальных проявлений);
- I (минимальные мочевой синдром и обменные нарушения);
- 0 (нормализация всех показателей).

**Течение:**

- циклическое (без рецидивов);
- рецидивирующее (спонтанные или лекарственные ремиссии);
- непрерывно рецидивирующее;
- персистирующее (постоянная активность ГН с длительным сохранением функции почек);
- прогрессирующее (постоянная активность ГН с постепенным снижением СКФ и формированием ХПН);
- быстро прогрессирующее (формирование ХПН происходит в течение нескольких месяцев).

Как вариант персистирующего течения можно выделить латентное (торпидное) течение, которое характеризуется низкой активностью и малосимптомным проявлением ХПН.

**Функция почек:** не нарушена, парциальные нарушения (ПН1, ПН2а, ПН2б), ХПН.

Таблица 15.4

**Морфологическая классификация НС при первичном ГН**  
(International Study of Kidney Disease in Children, 1978; Broyer M. et al., 1998)

**Морфологические варианты НС при первичном ГН:**

- Минимальные изменения (НСМИ);
- Мембранозный ГН;
- Мембранопролиферативный (МПГН);
- Мезангиопролиферативный ГН (МзПГН);
- Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС);
- Фибропластический ГН;
- Быстро прогрессирующий (БП) ГН (экстракапиллярный с полулуниями)

- ГРНС;
- стойкая артериальная гипертензия, снижение почечных функций;
- подозрение на вторичный характер НС (амилоидоз, системные васкулиты или системные заболевания соединительной ткани, болезни накопления и др.);
- длительный прием нефротоксичного препарата (циклоспорин А), для решения вопроса о возможности его дальнейшего применения.

Морфологическая классификация НС при первичном ГН представлена в таблице 15.4.

**Этиология и патогенез.** Развитие НС связано с нарушением гломерулярной проницаемости для белков крови, в первую очередь альбуминов. При НСМИ нет

грубого повреждения гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), а нарушение проницаемости связано с изменением ее электростатического заряда, который в норме бывает отрицательным, что препятствует прохождению отрицательно заряженных альбуминов крови. При других морфологических вариантах НС отмечаются структурные повреждения ГБМ в результате иммунологического и/или склеротического процесса, вследствие которых появляется неселективная протеинурия. В патогенезе НСМИ важную роль играет дисфункция Т-клеточного звена иммунитета, и изменение заряда ГБМ связывают с непосредственным воздействием лимфокинов – биологически активных веществ, вырабатываемых лимфоцитами.

Установить этиологический фактор удается у 80–90% пациентов с острым ГН и лишь в 5–10% случаев при ХГН. Выделяют основные 4 группы этиологических факторов, инициирующих развитие хронического ГН:

#### **1. Инфекционные факторы:**

- микробные ( $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А, стафилококк, возбудители туберкулеза, малярии, сифилиса);
- вирусные (вирусы гепатитов В и С, цитомегаловирус, вирус иммунодефицита человека, герпес-вирусы и др.);

#### **2. Механические и физические воздействия:**

- травма;
- инсоляция;
- переохлаждение;

#### **3. Аллергические и токсические воздействия:**

- пищевые продукты (облигатные аллергены, глютен и др.);
- химические вещества (соли тяжелых металлов, препараты золота);
- лекарственные средства;
- наркотические вещества.

#### **4. Вакцинации.**

Важную роль в развитии ГН играют вирусные и бактериальные инфекции, аллергические реакции, что необходимо учитывать при лечении больного. Установить этиологический фактор в каждом конкретном случае бывает сложно, поэтому главное место в лечении занимает патогенетическая иммуносупрессивная терапия.

**В зависимости от патогенетических механизмов развития ГН выделяют:**

- ГН, связанный с нарушением заряда гломерулярной базальной мембраны у детей с НСМИ;
- Иммунокомплексный ГН, составляющий в структуре всех ГН до 80–90%, обусловленный повышенным образованием патогенных ЦИК, образованием иммунных комплексов *in situ*, снижением фагоцитоза;
- Антительная форма ГН, обусловленная появлением антител к гломерулярной базальной мембране (синдром Гудпасчера, некоторые варианты БПГН);

В большинстве случаев эти патогенетические механизмы сочетаются, но обычно выделяется один ведущий.

Кроме того, заболевания, протекающие с НС подразделяются на 2 формы: неиммунные иммуновоспалительные пролиферативные гломерулопатии:

- неиммунные гломерулопатии: НСМИ, ФСГС, мембранозная нефропатия;
- иммуновоспалительные пролиферативные ГН: МзПГН, МПГН, диффузный экстракапиллярный ГН (с полулуниями), фокальный ГН.

**Клиническая характеристика.** В зависимости от сочетания трех основных синдромов (мочевой синдром, отечный синдром нефротического типа и АГ) выделяют две клинические формы НС при ГН: нефротическую и смешанную. Особенности клинической картины и течения зависят от морфологического варианта ГН и описаны ниже.

**НСМИ** является самой частой причиной НС у детей (у мальчиков отмечается в 2 раза чаще, чем у девочек). Заболевание нередко развивается после инфекции верхних дыхательных путей, аллергических реакций, сочетается с атопическими заболеваниями. Клинически НСМИ характеризуется развитием СЧНС в большинстве случаев и не сопровождается АГ и гематурией. Функции почек, как правило, длительно остаются сохраненными. У части больных с НСМИ процесс трансформируется в ФСГС.

Клиническая картина **ФСГС**, как правило, характеризуется развитием СРНС более чем у 80% пациентов. Менее чем у 1/3 больных заболевание сопровождается микрогематурией и АрГ.

Клиническими проявлениями **МН** у большинства больных являются НС, реже персистирующая протеинурия, микрогематурия и АГ.

**МПГН** у детей, в отличие от взрослых пациентов, как правило, бывает первичным. Клинические проявления МПГН включают развитие нефритического синдрома в дебюте заболевания с последующим развитием НС нередко с гематурией и АГ. Характерным является снижение уровня  $C_3$  и  $C_4$  фракций компонента в крови.

Клинически **МзПГН** проявляется персистирующей гематурией, усиливающейся до степени макрогематурии на фоне ОРВИ, характеризуется медленно прогрессирующим течением, у части детей развивается НС.

**Лечение детей с НС при первичном ГН.** Терапевтическая тактика при лечении ХГН у детей включает патогенетическое лечение с использованием ГКС и цитостатиков, гипотензивную и иммуномодулирующую терапию, коррекцию нарушений гемостаза и осложнений заболевания.

При наличии НС больные должны находиться на постельном режиме до нормализации АД, исчезновения или значительного уменьшения отечного синдрома. При улучшении самочувствия, снижении АД, исчезновении отеков режим постепенно расширяется. На этот же период времени в диете ограничивается жидкость и поваренная соль с целью уменьшения отечного синдрома и АГ. Жидкость назначается



по диурезу предыдущего дня с учетом экстраренальных потерь (примерно 500 мл для детей школьного возраста). С нормализацией АД, исчезновением отеочного синдрома постепенно увеличивают потребление хлорида натрия, начиная с 1,0 г/24ч. У больных со сниженными функциями почек ограничивается также поступление белка животного происхождения для уменьшения азотемии, протеинурии и гиперфильтрации. Ограничение животного белка проводится на период не более 2–4 недель, особенно у детей с признаками почечной недостаточности острого периода, до нормализации уровня креатинина и мочевины крови.

Необходимо проведение симптоматической терапии, направленной на коррекцию отеочного синдрома с использованием диуретиков и внутривенного введения 20% раствора альбумина, свежезамороженной плазмы у детей с НС (*уровень доказательности С*).

Назначение антикоагулянтов и антиагрегантов показано с целью профилактики тромбозов детям с выраженным НС при наличии гипоальбуминемии менее 20–15 г/л, повышенном уровне тромбоцитов (более  $400 \times 10^9/\text{л}$ ) и фибриногена (более 6 г/л) в крови. В качестве антиагрегантов, как правило, используют **ди-пиридамол** внутрь в дозе 5–7 мг/кг/24ч в 3 приема в течение 2–3-х месяцев. Назначают **гепарин** п/к брюшной стенки из расчета 200–250 Ед/кг/24ч, разделенные на 4 введения, курс 4–6 недель. Используются также низкомолекулярные гепарины – **фраксипарин** (п/к 1 раз в сутки 171 МЕ/кг или 0,1 мл/10 кг, курс – 3–4 недели); **фрагмин** (п/к 1 раз в сутки 150–200 МЕ/кг, разовая доза не должна превышать 18000 МЕ, курс – 3–4 недели).

**Патогенетическая терапия.** ГКС терапия занимает главное место в лечении больных с НС при первичном ГН. С началом ее применения смертность у детей с НС снизилась в несколько раз, и при СЧНС приближается к нулю. Помимо ГКС, у детей с НС используются алкилирующие агенты, селективные иммуносупрессанты, иммуномодуляторы, мембраностабилизирующая терапия. Решение о назначении альтернативной терапии должен принимать опытный нефролог.

Патогенетический эффект ГКС, цитостатиков и селективных иммуносупрессантов (циклоsporин А, микофенолата мофетил, микофеноловая кислота, такролимус) при этом заболевании обусловлен их влиянием, хотя и с разными точками приложения, на пролиферацию и функциональную активность лимфоидных клеток, снижение продукции лимфокинов и иммунных комплексов и опосредованно, на гломерулярную проницаемость. Действие ГКС не ограничивается только иммуносупрессивным эффектом, а обусловлено также противовоспалительными, противоаллергическими свойствами, замещением сниженной при ГН функции коры надпочечников.

Подход к лечению конкретного больного с НС должен быть индивидуальным, однако наилучшие результаты в достижении стабильных ремиссий при наименьшем числе осложнений дают апробированные схемы лечения, применяемые в четкой последовательности в зависимости от стадии и особенностей заболевания.

Важное значение имеет выбор доз иммуносупрессантов, способов и кратности их применения, что во многом определяет эффективность лечения. Например, при ГРНС пульс-терапия высокими дозами ГКС или циклофосфана, вводимыми внутривенно, дает лучший результат, чем терапия этими же препаратами в более низких дозах, даваемых внутрь.

У больных со СРНС в некоторых случаях эффективность иммуносупрессивной терапии может увеличиться при сочетании ее с плазмаферезом. Его действие основано на удалении из организма вместе с плазмой больного антигенов и иммунных комплексов, цитокинов, улучшении реологических свойств крови и состояния макрофагальной системы, увеличении чувствительности к иммуносупрессивной терапии.

### ***Глюкокортикостероидная терапия дебюта нефротического синдрома.***

При первичном выявлении у ребенка НС практически всегда показано назначение преднизолона, за исключением тех редких случаев, когда имеются серьезные противопоказания (психические расстройства, плохо поддающийся сахарный диабет, тяжелый инфекционный процесс, обострение язвенной болезни, подозрение на вторичный или инфантильный НС). Принципиально важно назначить достаточные суточную и курсовую дозу лечения, чтобы установить чувствительность к ГКС и добиться более длительной ремиссии. При 1-м эпизоде СЧНС длительность курса преднизолона должна быть не менее 3 месяцев. При уменьшении длительности лечения ГКС у большинства детей с манифестацией СЧНС отмечаются рецидивы заболевания в ближайшие 6 месяцев после отмены ГКС, что указывает на высокую вероятность развития ЧРНС в последующие 3 года.

Преднизолон в дозе 2 мг/кг/24ч или 60 мг/м<sup>2</sup> (но не более 80 мг/24ч) дается ежедневно не менее 6–8 недель. В зависимости от ответа на стероиды определяется вариант заболевания: СЧНС, НС с частичной гормоночувствительностью, СРНС.

Далее у детей со СЧНС доза преднизолона одномоментно снижается до 1,5 мг/кг/48ч, альтернирующий курс преднизолона в этой дозе проводится в течение 6 недель. В последующем осуществляется постепенное снижение дозы стероидов вплоть до отмены преднизолона. Общая длительность курса лечения при 1-й атаке НС составляет 3,5–6 месяцев. Суточная доза преднизолона делится на 3–4 приема, 2/3 дозы дается в утренние часы.

У больных с частичной гормоночувствительностью рекомендуется на 4–5 неделях лечения проведение трех внутривенных (в/в) пульсов метилпреднизолона (МП) через день в дозе 30 мг/кг (не более 1 г) каждый, что позволяет в ряде случаев достигнуть полной ремиссии заболевания. В дальнейшем лечение проводится по той же схеме, что и для больных со СЧНС.

При установлении гормонорезистентности необходимо проведение биопсии почечной ткани для выбора дальнейшей тактики лечения, которое целесообразно проводить в специализированных нефрологических стационарах.

**Лечение редко рецидивирующего СЧНС** заключается в назначении преднизолона внутрь в дозе 2 мг/кг/24ч или 60 мг/м<sup>2</sup> (не более 80 мг/24ч), ежедневно в 3–4 приема (2/3 дозы в утренние часы) до исчезновения протеинурии в 3-х последовательных анализах мочи, затем перевод на альтернирующий курс приема преднизолона из расчета 1,5 мг/кг/48ч в течение 4-х недель с последующим постепенным снижением дозы до полной отмены в течение 2–4-х недель.

**Лечение часто рецидивирующего и стероидзависимого НС.** Пациентам с ЧРНС и СЗНС, в большинстве случаев имеющим проявления стероидотоксичности, к терапии ГКС подключают левамизол или цитотоксические препараты из группы алкилирующих агентов или селективные иммуносупрессанты (циклоспорин А, селлсепт, майфортик, такролимус) которые способствуют удлинению ремиссии заболевания. Наилучший эффект эти препараты оказывают при назначении их на фоне перехода на альтернирующий курс преднизолона в ранней стадии ремиссии заболевания (который продолжается 4 недели). Рекомендуются строго регламентировать курсовую дозу цитотоксических препаратов, которая не должна превышать предельно-допустимую (для хлорбутина – 10–11 мг/кг, для циклофосфана – 250 мг/кг). При увеличении этих доз потенциальный риск развития отдаленных осложнений, особенно гонадотоксичных, резко возрастает.

Провоцирующую роль в рецидивировании процесса могут играть очаги бактериальной инфекции, гипоиммунные состояния и персистирующая вирусная инфекция, аллергические реакции. Поэтому до назначения иммуносупрессантов целесообразно использовать средства для возможного устранения этих причин. По показаниям проводятся тонзиллэктомия, санация полости рта, элиминация аллергенов (диета и др.), противоаллергическая, иммуномодулирующая и противовирусная терапия.

В качестве препарата выбора у детей с ЧРНС, особенно в случае взаимосвязи обострений НС с респираторной инфекцией, используют **левамизол (декарис)** (уровень доказательности В), применение которого в течение 1-го года терапии позволяет снизить частоту рецидивов и отменить ГКС примерно у половины больных.

**Левамизол** в дозе 2,5 мг/кг/48ч назначается в стадии ранней ремиссии заболевания при переходе на альтернирующий прием преднизолона и принимается в течение 6–12 месяцев. Преднизолон отменяется в те же сроки, что и при изолированном его применении во время рецидивов НС. При приеме левамизола для избежания риска развития лейкопении (<2500 в мкл) еженедельно проводится контроль анализов крови. При рецидивах назначается преднизолон по обычной схеме, левамизол временно отменяется, и назначается снова при переходе на альтернирующий курс преднизолона.

**Алкилирующие агенты.** Наиболее эффективным средством, позволяющим у больных с ЧРНС и ГЗНС добиться длительной ремиссии с отменой ГКС, являются алкилирующие агенты – хлорбутин (лейкеран) и циклофосфан (уровень до-

казательности А). Рекомендуется строго регламентировать курсовую дозу препаратов, которая не должна превышать предельно-допустимую (для хлорбутина 10–11 мг/кг, для циклофосфана – 250 мг/кг). При увеличении этих доз потенциальный риск отдаленных осложнений резко возрастает.

При очередном обострении заболевания вначале назначается преднизолон в дозе 2 мг/кг/24ч, а при исчезновении протеинурии и одновременно с переходом на альтернирующий курс преднизолона назначается один из алкилирующих агентов *per os*. **Хлорбутин** (Лейкеран) дается в дозе 0,15–0,2 мг/кг/24ч в течение 8–10 недель (общая курсовая доза 10–11мг/кг). Циклофосфан назначается в дозе 2,5 мг/кг/24ч. При ЧРНС циклофосфан дается 8 недель (курсовая доза 140 мг/кг), а при ГЗНС рекомендуется увеличивать длительность лечения до 12 недель (курсовая доза 210 мг/кг). Препараты даются в вечернее время в 1–2 приема. Доза преднизолона во время лечения цитостатиком постепенно снижается, начиная со второго месяца альтернирующего курса, вплоть до отмены одновременно с цитостатиком или через 2 недели после его отмены.

Повторные курсы алкилирующих агентов нежелательны, поскольку увеличивают кумулятивную дозу препаратов и риск осложнений. При крайней необходимости их проводят не ранее, чем через 12 месяцев от окончания предыдущего курса. В случае сохранения или возобновления гормонозависимости после курса цитостатика целесообразнее назначить циклоспорин А, во время лечения которым сохраняется ремиссия после отмены преднизолона, что способствует исчезновению признаков стероидотоксичности. (*уровень доказательности А*). Препарат назначается внутрь в дозе 5 мг/кг/24ч в 2 приема под контролем концентрации препарата в крови (целевой уровень  $C_0$  = 80–160 нг/мл) при переходе на альтернирующий прием преднизолона в течение 3 месяцев, затем 2,5 мг/кг/24ч до 9 месяцев и более с постепенным снижением дозы препарата по 0,1 мг/кг в неделю до полной отмены. При рецидивах НС доза циклоспорина А повышается до минимально терапевтически активной, а затем снова снижается до поддерживающей. В отдельных случаях общий курс лечения увеличивается до 2 лет при отсутствии признаков нефротоксичности. После отмены циклоспорина А примерно у 80% детей отмечается зависимость от препарата.

Противопоказания для назначения циклоспорина А: выраженный тубулоинтерстициальный и фибропластический компонент в почечной ткани, снижение функции печени, гиперкалиемия, плохо контролируемая артериальная гипертензия. В связи с возможной нефротоксичностью при приеме терапевтической дозы препарата необходимо контролировать его уровень в крови, а также уровень креатинина и калия в крови каждые 2 недели.

**Микофенолата мофетил** (Селлсепт) назначается внутрь на фоне перехода на альтернирующий курс ГКС в дозе 1–2 г/24ч (в 2 приема) в течение 6 месяцев, при эффективности лечение продолжают до 12 месяцев (*уровень доказательности D*).

Таблица 15.5

**Расчет стартовой и терапевтической доз микофенолата-мофетил (селлсепт) (мг) для лечения ГН у детей**

Масса тела пациента (кг)	Стартовая доза		Полная доза		Полная доза (мг/кг/24ч)
	Утро	Вечер	Утро	Вечер	
25–30	250	250	500	250	25–30
30–40	250	250	500	500	25–33
40–45	500	250	750	500	28–31
45–50	500	500	750	750	30–33
50–55	500	500	1000	750	32–35
≥55	500	500	1000	1000	≤36

Таблица 15.6

**Расчет стартовой и терапевтической доз микофеноловой кислоты (майфортик) (мг) для лечения ГН у детей (доза препарата увеличивается пошагово еженедельно до полной дозы)**

Возраст детей (лет)	Стартовая доза		Полная доза	
	Утро	Вечер	Утро	Вечер
4–7	180	–	180	180
8–14	180	180	360 или 720	360
14–18	360	180	720	360 или 720

С целью контроля возможных токсических проявлений стартовая доза **микофенолата мофетил** в первые 2 недели терапии должна составлять 2/3 от полной терапевтической дозы (табл. 15.5).

Сходная схема используется при назначении микофеноловой кислоты – вначале стартовая доза, а затем постепенно пошагово доза увеличивается до полной (табл. 15.6).

**Лечение стероидрезистентного нефротического синдрома.** Выбор терапии у пациентов со СРНС зависит от морфологического варианта ГН, выраженности тубуло-интерстициального и фибропластического компонентов в почечной ткани. К современным средствам лечения больных со СРНС, применение которых может улучшить течение заболевания, относятся пульс-терапия метилпреднизолоном (метипредом), пульс-терапия циклофосфаном, циклоспорин А, мофетила микофенолат (селлсепт), микофеноловая кислота (майфортик), а также сочетание иммуносупрессантов с плазмаферезом. При выборе терапии в первую очередь нужно учитывать морбидный фон и наличие противопоказаний у конкретного больного.

Ниже приведены наиболее часто применяемые схемы патогенетической терапии СРНС в зависимости от морфологического варианта гломерулонефрита.

**Варианты терапии СРНС с минимальными изменениями или мезангиопролиферативным ГН:**

**Схема I**

**Циклофосфан\*** (уровень доказательности B) в/в капельно или струйно медленно 10–12 мг/кг 1 раз в 2 недели (повторять двукратно), затем 15 мг/кг 1 раз в 3–4 недели в течение 6–12 месяцев (суммарная курсовая доза до 200 мг/кг)

+

**Преднизолон** внутрь 1 мг/кг/48 ч 6–12 месяцев с постепенным снижением дозы до полной отмены.

**Схема II**

**Преднизолон** внутрь 1 мг/кг/48 ч, или 30 мг/м<sup>2</sup> (не более 80 мг/24ч) альтернирующим курсом до 12 месяцев с постепенной отменой препарата

+

**Циклоспорин А** (уровень доказательности D) внутрь 5 мг/кг/24ч в 2 приема под контролем концентрации препарата в крови (целевой уровень в точке C<sub>0</sub> 80–160 нг/мл) при переходе на альтернирующий прием преднизолона 3 месяца, затем 2,5 мг/кг/24ч в течение 9 месяцев и более с постепенным снижением дозы препарата по 0,1 мг/кг в неделю до полной отмены.

**Схема III**

**Преднизолон** внутрь 1 мг/кг/24ч 3–6 недель ежедневно в 3–4 приема (? дозы в утренние часы), затем в той же дозе через день с постепенным снижением дозы до полной отмены через 8–12 недель

+

**Микофенолат мофетила** (уровень доказательности D) внутрь 1–2 г/24ч в 2 приема 3–6 месяцев, при эффективности лечение продолжают до 12–18 месяцев.

Расчет возрастной дозы микофенолат мофетила смотри в таблице 16.4.

Вместо микофенолат мофетила может применяться микофеноловая кислота (майфортик). Расчет возрастной дозы микофеноловой кислоты смотри в таблице 16.5.

**Схема IV**

**Преднизолон** внутрь 1 мг/кг/24ч 3–6 недель ежедневно в 3–4 приема (2/3 дозы в утренние часы), затем в той же дозе через день с постепенным снижением дозы до полной отмены через 8–12 недель

+

**Циклофосфамид** (уровень доказательности D) внутрь 2–2,5 мг/кг/24ч в течение 12 недель.

**Варианты терапии СРНС с фокально-сегментарным гломерулосклерозом**

**Схема I**

**Преднизолон** (уровень доказательности A) внутрь 1 мг/кг/48ч в 3–4 приема (2/3 дозы в утренние часы), или 30 мг/м<sup>2</sup> (не более 80 мг/24ч) альтернирующим курсом до 12 месяцев с постепенным снижением дозы полной отмены препарата

+

**Циклоспорин А** (уровень доказательности В) внутрь 5 мг/кг/24ч в 2 приема под контролем концентрации препарата в крови (целевой уровень в точке  $C_0$  80–160 нг/мл) в течение 3-х месяцев, затем 2,5 мг/кг/24ч до 9 месяцев с постепенным снижением дозы препарата по 0,1 мг/кг в неделю до полной отмены или доза 2,5 мг/кг/24ч применяется длительно (годы).

**Схема II**

**Циклофосфан** (уровень доказательности D) в/в капельно или струйно медленно 10–12 мг/кг 1 раз в 2 недели (повторять двукратно), затем 15 мг/кг 1 раз в 3–4 недели, 6–12 месяцев (суммарная доза до 200 мг/кг)

+

**Преднизолон** внутрь 1 мг/кг/48ч 6–12 месяцев с постепенным снижением дозы до полной отмены.

**Схема III** (табл. 15.7)

Таблица 15.7

**Пульс-терапия метилпреднизолоном по схеме Mendoza S.A. (1990)**  
(уровень доказательности D)

Неделя	Метилпреднизолон 30 мг/кг в/в	Количество введений	Преднизолон (2 мг/кг/48ч)	Циклофосфамид (2–2,5мг/кг/24ч per os)
1–2-я	Через день (3 раза в неделю)	6	Не назначается	–
3–10-я	1 раз в 1 неделю	8	+	–
11–18-я	1 раз в 2 недели	4	+	+
19–50-я	1 раз в 1 месяц	8	Медленное снижение	–
51–82-я	1 раз в 2 месяца	4	Медленное снижение	–

Метилпреднизолон вводится в/в капельно в 5% растворе глюкозы в течение 20–40 минут (максимальная доза на введение не должна превышать 1г/1,73м<sup>2</sup>).

**Схема IV** (табл. 15.8)

Таблица 15.8

**Пульс-терапия метилпреднизолоном по схеме Waldo F.B. (1998)**  
(уровень доказательности D)

Неделя	Метилпреднизолон 30 мг/кг в/в	Преднизолон	Циклоспорин А
1–2	3 раз в неделю	–	–
3–8	1 раз в неделю	2 мг/кг/48ч	6 мг/кг/24ч
9–29	–	1 мг/кг/48ч	3 мг/кг/24ч
30–54	–	0,5 мг/кг/48ч	3 мг/кг/24ч

При неэффективности иммуносупрессивной терапии для снижения выраженности протеинурии назначают ингибиторы АПФ (уровень доказательности С) в виде монотерапии или в комбинации с блокаторами рецепторов ангиотензина

II (у детей старшего возраста и подростков): **каптоприл** внутрь 0,5–1,0 мг/кг/24ч в 2–3 приема или **эналаприл** внутрь 5–10 мг/24ч в 1–2 приема длительно. **Валсартан (диован)** 40–80 мг/24ч в 1 прием или **лозартан (козаар)** внутрь 25–50 мг/24ч в 1 прием длительно.

**Варианты терапии СРНС с мембранопротролиферативным ГН**

**При МПГН I и III типов:**

**Преднизолон** (уровень доказательности A) внутрь 1 мг/кг/48ч (не более 80 мг/24ч) альтернирующим курсом до 12 месяцев с постепенной отменой препарата.

**При МПГН всех типов:**

**Схема I**

**Циклофосфан** (уровень доказательности D) в/в капельно или струйно медленно 10–12 мг/кг 1 раз в 2 недели (повторять двукратно), затем 15 мг/кг 1 раз в 3–4 недели 6–12 месяцев (суммарная доза не более 200 мг/кг)

+

**Преднизолон** внутрь 1 мг/кг/48ч в 3–4 приема (2/3 дозы в утренние часы) 6–12 месяцев с постепенным снижением дозы препарата до полной отмены.

**Схема II**

**Преднизолон** внутрь 1 мг/кг/48ч (не более 80 мг/48ч) до 12 месяцев с постепенной отменой препарата

+

**Циклоспорин А** (уровень доказательности D) внутрь 5 мг/кг/24ч в 2 приема под контролем концентрации препарата в крови (целевой уровень 80–160 нг/мл) в течение 3 месяцев, затем 2,5 мг/кг/24ч до 9 месяцев и более с постепенным снижением дозы препарата по 0,1 мг/кг в неделю до полной отмены.

**Варианты терапии СРНС с мембранозной нефропатией:**

**Схема I**

**Циклофосфан** в/в капельно или струйно медленно 10–12 мг/кг 1 раз в 2 недели (повторять двукратно), затем 15 мг/кг 1 раз в 3–4 недели в течение 6–12 месяцев (суммарная доза до 200 мг/кг)

+

**Преднизолон** внутрь 1 мг/кг/48 ч в 3–4 приема (2/3 дозы в утренние часы) 6–12 месяцев с постепенным снижением дозы препарата до полной отмены.

**Схема II (схема Ponticelli, 1992) (уровень доказательности B)**

**Метилпреднизолон** в/в 30 мг/кг 1 раз в сутки 3 дня, затем **Преднизолон** внутрь 0,4 мг/кг/24ч в течение 27 дней, затем **Хлорамбуцил** внутрь 0,2 мг/кг/24ч в течение следующего 1 месяца. Курс терапии 6 месяцев с чередованием 1 месяц ГКС (метилпреднизолон и преднизолон per os) и 1 месяц хлорамбуцил, всего проводится 3 цикла.

**Схема III (уровень доказательности B)**



**Преднизолон** внутрь 1 мг/кг/48ч в 3–4 приема (2/3 дозы в утренние часы), или 30 мг/м<sup>2</sup> (не более 80 мг/с) альтернирующим курсом до 12 месяцев с постепенным снижением дозы препарата до полной отмены

+

**Циклоспорин А** внутрь 5 мг/кг/24ч в 2 приема под контролем концентрации препарата в крови (целевой уровень 80–160 нг/мл) в течение 3 месяцев, затем 2,5 мг/кг/24ч до 9 месяцев и более с постепенным снижением дозы препарата по 0,1 мг/кг в неделю до полной отмены.

Патогенетическая терапия должна учитывать индивидуальные особенности пациента: наличие сопутствующих заболеваний, осложнений предшествующей терапии, клинико-морфологическую характеристику гломерулонефрита. Проводимая патогенетическая и симптоматическая терапия ХГН у детей эффективна в случае достижения клинико-лабораторной ремиссии заболевания. Снижение активности заболевания, уменьшение выраженности протеинурии, коррекция АГ до нормального уровня АД (по возрасту), а также повышение, стабилизация или замедления снижения СКФ можно оценивать в качестве улучшения от проводимой терапии ХГН.

Применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у больных со склерозирующими вариантами ГН способствует не только снижению артериального давления, но и уменьшению протеинурии за счет уменьшения клубочковой гиперfiltrации. Этот эффект сопровождается снижением скорости почечного склерозирования.

Аллергические реакции немедленного типа могут играть важную роль в развитии НСМИ, поэтому у больных со СЧНС необходимо проводить аллергологическое обследование. При выявлении атопии, помимо диеты или других мероприятий, направленных на элиминацию аллергенов, у больных со СЗНС применяются противоаллергические препараты, при использовании которых в ряде случаев удается отменить преднизолон. Установлена эффективность препаратов с антигистаминным и мембраностабилизирующим действием (задитен, кетотифен и др.); дифосфонатов (ксидифон, димефосфон); препаратов полиненасыщенных жирных кислот (эйконол, полиен, омакор).

Гипоиммунные состояния у больных с НС выявляются часто. Они обусловлены как первичной дисфункцией иммунной системы, так и вторичными нарушениями, связанными с потерей белка, интоксикацией, иммуносупрессивной терапией. Установлено, что у больных с НС снижен синтез IgG, изменено соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов, у четверти детей со СЧНС и у половины детей со СРНС снижается число естественных киллеров и В-лимфоцитов, отмечается снижение фагоцитоза. Недостаточность иммунитета способствует развитию инфекционных осложнений и снижению эффективности патогенетической терапии. Более чем у 80% детей с ГН выявляется персистенция вирусной инфекции (простой герпес, цитомегаловирус, Эбш-

тейн–Барр вирусная инфекция, вирус гепатита В и С), что в свою очередь усугубляет Т-клеточную дисфункцию. Включение в комплекс лечения иммуномодулирующих и противовирусных препаратов улучшает состояние иммунной системы больных и в ряде случаев сопровождается уменьшением активности нефрита.

Таким образом, выбор патогенетической терапии НС при первичном ГН у детей должен быть основан на характере и стадии заболевания, что способствует замедлению прогрессирования процесса и препятствует развитию ХПН. Рациональная фармакотерапия НС повышает эффективность лечения, уменьшает осложнения терапии, улучшая долгосрочный прогноз и качество жизни больных. Применение адекватной терапии преднизолоном у детей с НС при первичном ГН позволяет достичь полной клинико-лабораторной ремиссии примерно в 70% случаев (СЧНС), причем при минимальных изменениях в гломерулах гормоночувствительными оказываются около 93%, при ФСГС — около 30%, при МзПГН — около 50%, только при МПГН ремиссия наступает не более чем у 7% детей. При часторецидивирующем и гормонозависимом течении СЧНС своевременное применение альтернативных способов лечения приводит к стойким ремиссиям у большинства детей.

При СРНС важной задачей является установление морфологического варианта патологии и решение вопроса о целесообразности проведения активной иммуносупрессивной терапии, или ограничение терапии только “малой” патогенетической или синдромологической терапией. Активная иммуносупрессивная терапия при определенных вариантах СРНС в 30–90% случаев приводит к стабилизации процесса, что снижает частоту инвалидизации в детском возрасте, а ХПН, если наступает, то это происходит уже во взрослом возрасте. В части случаев СРНС удается добиться стойкой клинико-лабораторной ремиссии.

Частота развития побочных эффектов и осложнений терапии сводится к минимуму при учете их риска у каждого больного, профилактической коррекции и соблюдении правильных режимов лечения.

### ***Нефротический синдром с минимальными изменениями***

Нефротический синдром с минимальными изменениями (НСМИ) наиболее распространенная морфологическая форма гломерулонефрита среди детей, встречающийся в зависимости от расовой принадлежности в 35–80% случаев. Характеризуется селективной протеинурией и гипоальбуминемией, которые обусловлены не воспалительными изменениями клубочка, а нарушением структуры подоцита – диффузным сглаживанием “ножек” подоцитов. НСМИ у детей отличается гормоночувствительностью и благоприятным прогнозом. Однако около 10% больных имеют стероидрезистентную форму НСМИ.

**Патогенез.** Ведущая роль в патогенезе НСМИ отводится Т-клеткам. Возможная связь между дисфункцией Т-лимфоцитов и развитием НСМИ обсуждалось еще 30

лет назад. В экспериментальной работе G.Laguerie и соавт. (1975) продемонстрировали развитие протеинурии у крыс, получивших инфузию супернатанта Т-лимфоцитов от больных НСМИ. Эти данные позволили предположить наличие циркулирующего фактора, продуцируемого периферическими иммунными клетками, который приводит к нарушению фильтрационного барьера клубочка.

В настоящее время исследования *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали высокую активность Т-лимфоцитов в ответ на антигенную стимуляцию. В последующем происходит дифференцировка Т-клеток с преимущественным образованием Th2, экспрессирующих IL-4 и IL-13. Экспрессия этих цитокинов обуславливает повышенную концентрацию IgE, который, в свою очередь, связываясь с Fc-рецепторами тучных клеток, определяет выброс серотонина, гистамина, простагландинов и лейкотриенов.

На подоцитах экспрессируются рецепторы к этим цитокинам. Связываясь с последними, происходят внутриклеточные изменения в клетке, приводящие к изменению ее структуры в виде диффузного сглаживания “ножек” подоцита. Особенностью НСМИ является нарушение поверхностного слоя подоцита – дистрогликанов, обеспечивающие зарядно-селективную функцию клетки. При этом другие, не менее важные компоненты подоцита, такие как подокаликсин, синантоподин остаются сохранными.

На современном этапе широко обсуждается роль транскрипционного фактора NFκB, активированных CD4+ клеток. Активация NFκB происходит под влиянием широкого спектра патогенетических сигналов, таких как бактериальные агенты, Т- и В-клеточные митогены, цитокины и оксидативный стресс. Das и соавт. выявили активацию транскрипционного фактора под влиянием IL-13. Антагонистом NFκB является IκB, концентрация которого под влиянием глюкокортикоидов увеличивается. Однако, несмотря на то, что НСМИ характеризуется высокой чувствительностью к стероидной терапии, у некоторых пациентов активность NFκB сохраняется на фоне приема глюкокортикоидов. Предполагают, что дополнительные факторы влияют на изменения транскрипционных факторов, обуславливая в дальнейшем стероидную резистентность.

**Морфология.** *Световая микроскопия:* у пациентов с НСМИ, клубочек выглядит не поврежденным, иногда может присутствовать минимальная мезангиальная пролиферация (до 3 клеток), что создает трудности в дифференциации с минимальными изменениями при мезангиопролиферативном гломерулонефрите. У детей с часторецидивирующим НСМИ некоторые клубочки могут быть инволютированы.

Клетки канальцев инфильтрированы белками и липидами из-за увеличенной реабсорбцией. Наличие атрофии и фиброза канальцев, должны вызвать подозрение на наличие фокально-сегментарного гломерулосклероза.

*Иммуногистохимия:* при иммуногистохимическом исследовании отмечается отсутствие отложения иммуноглобулинов и компонентов комплемента.

*Электронная микроскопия:* диффузное “сглаживание” ножек подоцитов является гистологическим маркером НСМИ, при сочетании с выше изложенной световой микроскопией и иммуногистохимическом исследовании (рис. 15.3, см. цв. вкл.).

**Клиника.** Клинически НСМИ характеризуется внезапным началом. Чаше наблюдается у детей раннего и дошкольного возраста. Отягощенный аллергологический анамнез и аллергические проявления у детей с НСМИ наблюдают в 30–70% случаев, в отличие от других форм гломерулонефрита. Триггерными факторами могут быть ОРВИ, детские инфекции, атопические реакции. Одним из первых, заметных для окружающих, симптомов заболевания является отек, который часто трактуется как отек Квинке. В последующем появляется олигурия, что диктует необходимость в проведении анализа мочи.

Гипертензионный синдром наблюдается крайне редко и характеризуется кратковременностью. Повышение артериального давления при НСМИ связано с компенсаторным механизмом на выраженную гиповолемию. При резкой гиповолемии возможно развитие нефротического криза с болями в животе и кожной эритемой, и сердечно-сосудистого шока с циркуляторной недостаточностью.

По течению НСМИ бывает острым, с исходом в стойкую ремиссию (20–30%), чаще наблюдается рецидивирующее и часто рецидивирующее течение. По отношению к стероидной терапии выделяют стероидчувствительные, стероидзависимые и стероидрезистентные формы.

**Диагностика.** Основными диагностическими маркерами для НСМИ является лабораторная тетрада: гипопротейнемия, гипоальбуминемия, гиперлипидемия и протеинурия выше  $1 \text{ г/м}^2/\text{сутки}$ . СОЭ резко повышено. Возможна незначительная анемия, тромбоцитоз. Во время обострений повышение титра IgE или IgM. Уровень  $C_3$  комплемента всегда в норме. В коагулограмме отмечаются признаки гиперкоагуляции: повышение уровня фибриногена, протромбинового индекса.

Как показал опыт многих нефрологических школ, диагноз НСМИ у детей 1–14 лет ставят в типичных случаях по характерным клинико-лабораторным, функциональным данным, быстрому положительному ответу на стероидную терапию, не прибегая к биопсии. Биопсия почки показана при НСМИ в диагностически неясных случаях, особенно при первично стероидрезистентных формах.

**Дифференциальный диагноз.** Дифференциальный диагноз НСМИ проводят с другими формами гломерулонефрита, которые проявляются клинической картиной нефротического синдрома. Очень важным дифференциально-диагностическим критерием НСМИ у детей является быстрая реакция на лечение глюкокортикоидами, отмечаемая в 90–95% случаев.

**Лечение.** Терапевтические мероприятия дебюта НСМИ включают в себя режим, диету, патогенетическую и симптоматическую терапии.

**Режим.** В активной стадии заболевания длительность постельного режима определяется выраженностью экстаренальных проявлений. Резкое ограничение

движений может привести к развитию осложнений: как отечного синдрома, наблюдаемого при НСМИ, так и формированию тромботических осложнений. При улучшении общего состояния больного режим должен расширяться с присоединением лечебной физкультуры для профилактики стероидного остеопороза.

**Диета.** Диета при НСМИ варьирует в зависимости от периода заболевания и должна быть, прежде всего, гипоаллергенной. На первых порах, при выраженных отеках, необходимо ограничить потребление соли (не более 2 г/сутки). Ограничение питьевого режима возможно только при развитии почечной недостаточности. Более того, при гиповолемии ограничение в употреблении жидкости, особенно при активной диуретической терапии, противопоказано, так как можно еще более ухудшить реологические свойства крови. Белок назначают в соответствии возрастной нормы. Белковая нагрузка возможна только после нормализации анализов мочи, при стероидной терапии.

Патогенетическая терапия НСМИ состоит из иммуносупрессивных препаратов, антикоагулянтов, антиагрегантов. В качестве иммуносупрессивного препарата используют преднизолон в начальной дозе 2 мг/кг/сут или 60 мг/м<sup>2</sup>/сутки (не более 60 мг/сут) длительностью 6–8 недель, затем (при нормализации анализов мочи) переходят на альтернирующий прием преднизолона в дозе 40 мг/м<sup>2</sup>/48 часов (или 1,5 мг/кг/48ч), длительностью еще 4–6 недель, с последующим снижением дозы на 0,5 мг/кг каждые 4 недели, вплоть до полной отмены. Общая длительность терапии дебюта НСМИ составляет 6 месяцев.

Учитывая выраженную гиперкоагуляющую при НСМИ, одновременно с глюкокортикоидной терапией следует назначить антикоагулянты – гепарин в суточной дозе 200–300 Ед/кг/сутки подкожно в 4 приема. Антикоагулянтная терапия проводится под контролем коагулограммы. При стабилизации последней дозу гепарина снижают (начинают со снижения дозы, а затем кратности введения). В качестве антиагрегантной терапии используют дипиридамол (курантил) в дозе 5–8 мг/кг/сутки или тиклопидин (тиклид) 8 мг/кг/сутки, у подростков возможно использование клопидогрела (плавикса) в дозе 75 мг 1 раз в сутки.

Симптоматическая терапия включает в себя лечение отечного синдрома, профилактику гиповолемического криза, антибактериальную терапию при наложении инфекции, коррекцию артериальной гипертензии в случае ее возникновения, а также симптоматическую терапию побочных эффектов глюкокортикоидной терапии.

**Лечение отеков** (см. главу 5 «Отечный синдром»).

**Коррекция гиповолемии.** Для НСМИ характерно развитие гиповолемии, поэтому для восстановления объема циркулирующей жидкости в сосудистом русле и улучшения реологических свойств крови следует проводить инфузии реополиглюкином на глюкозе или реоглюманом в дозе 10–15 мл/кг. Выраженный диуретический эффект на введение реополиглюкина возможен и при отсутствии введения лазикса за счет повышения ОЦК, увеличения активности натрийуретического гормона и повышения клубочковой фильтрации.

Антибактериальная терапия при НСМИ должна назначаться при выраженном гиповолемическом состоянии, сопровождающееся болями в животе с целью профилактики перитонита, а также при наложении любой инфекции. Обычно используют полусинтетические пенициллины в возрастной дозе.

*Гипотензивная терапия* при НСМИ проводится крайне редко, поскольку быстрая редукция основных симптомов на фоне глюкокортикоидной терапии приводит к восстановлению ОЦК, изменения которого (гиповолемия) являются основной причиной развития артериального давления при НСМИ.

Следует отметить, что среди множества осложнений глюкокортикоидной терапии при ее длительном использовании возможно развитие гипокалиемии и остеопороза. Исходя из этого при назначении глюкокортикоидов одновременно следует назначать препараты калия (аспаркам, панангин), кальция (20 мг/кг/сутки) и витамин D (преимущественно активные метаболиты – альфакальцидол, рокальтрол, альфа Д3 Тева – 0,25 мкг/сутки). В случае появления клинических симптомов поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта в виде гастродуоденита или язвенной болезни, как одного из побочных проявлений глюкокортикоидной терапии, необходимо назначение либо антацидов (маалокс, фосфолюгель), либо ингибиторов протонной помпы (омепразол, париет).

*Лечение рецидива* (см. Нефротический синдром).

**Прогноз.** Несмотря на рецидивирующий характер течения, прогноз НСМИ у детей в большинстве случаев – благоприятный. Развитие хронической почечной недостаточности может наблюдаться у детей со стероидрезистентной формой с частотой 0,2%.

### ***Фокально-сегментарный гломерулосклероз***

Среди причин развития НС в детском возрасте фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) занимает второе место. ФСГС клинически характеризуется протеинурией, как правило, неселективной, часто в сочетании с гипертонией и гематурией и с быстрым исходом в почечную недостаточность.

Впервые ФСГС был описан в 1957 г. Rich. С тех пор были опубликованы сотни случаев с клинической и гистологической характеристикой ФСГС, преследовавшие цель раскрыть патогенетические механизмы. Однако, несмотря на накопленный опыт, патогенетические механизмы ФСГС не установлены. ФСГС у детей и подростков является проявлением большого числа первичных и вторичных заболеваний почек. В последнее время отмечается увеличение частоты встречаемости ФСГС, связано это вероятно с новыми этиологическими и экологическими факторами.

Известно, что большинство случаев ФСГС спорадические, но также установлены случаи семейных форм. Причиной развития семейного ФСГС является мутация генов, кодирующих компоненты подоцита. Среди наиболее изученных следует отметить гены нефрина и подоцина. К генетически детерминированным заболеваниям также относится синдром Фрайзера, при котором отмечается мутация транскрип-

ционного фактора WT1. Вторичные формы ФСГС отмечаются на фоне метаболических нарушений, уменьшения почечной массы, инфекций.

**Патогенез.** Патогенез ФСГС также сложен, как и причины, вызывающие его. Ведущую роль в патогенезе идиопатического ФСГС играют Т-лимфоциты. У больных ФСГС обнаружено повышение концентрации многих цитокинов. Но самым значимым фактором в патогенезе ФСГС рассматривают фактор проницаемости (ФП), который, как считают, является продуктом Т-клеток. Однако, вероятно, ФП – это группа белков, которые могут изменять проницаемость клубочка. Предположение о причастности ФП в развитии ФСГС подтвердилось многими наблюдениями: частое повторное развитие ФСГС в трансплантированной почке у больных с наличием ФП в сыворотке, эффект от применения плазмафереза, уменьшение протеинурии после использования иммуносорбционных белков. Кроме того, обсуждаются гуморальный аспект в метаболизме ФП, так отмечалось исчезновение протеинурии через год после трансплантации почки с ФСГС реципиентам, не имеющим в сыворотке ФП, а также передача ФП от матери к ребенку.

Изменение структуры подоцита и его функции – явный фактор в развитии ФСГС. Подоциты – высоко специализированные клетки, функция которых заключается в синтезе некоторых белков базальной мембраны, регуляции растяжимости клубочкового капилляра, ограничении прохождения отрицательно заряженных белков. При гломерулярных заболеваниях с высокой протеинурией отмечаются выраженные структурные изменения подоцита в виде диффузного “сглаживания” ножек подоцитов и смещения щелевой диафрагмы к апикальной части подоцита и отделение подоцита от базальной мембраны. Все эти находки позволяют рассматривать нарушения в подоците как этиологический фактор в возникновении ФСГС. Нарушение структуры подоцита приводит к нарушению его функции и активации процессов апоптоза. Во многих экспериментальных исследованиях отмечалось увеличение проапоптотических (Bax) к противоапоптотическим (Bcl) молекул. И, наконец, мутации митохондриальной ДНК, обнаруженные в подоците у пациентов с ФСГС, могут привести к нарушению окислительных процессов в клетке или первичной митохондриальной дисфункции.

При ФСГС различают несколько гистологических вариантов склероза: периферический (Tip lesions) с адгезией париетальных эпителиальных листков, так называемый “perihilar”-склероз – гиалиноз васкулярного полюса, коллапсный гломерулосклероз и клеточный вариант, характеризующийся сегментарной пролиферацией эпителиальных клеток, ранним склерозом и эндокапиллярной гиперклеточностью. Как указывают авторы, “Tip lesion”, чаще встречается у детей и подростков, и более чувствителен к иммуносупрессивной терапии.

### **Классификация фокально-сегментарного гломерулосклероза**

#### **1. Первичный ФСГС (или идиопатический)**

– коллапсная гломерулопатия

- клеточный вариант
- гломерулярный тип изменений

## 2. Вторичный

### 2.1. На фоне потери почечной массы:

- рефлюкс-нефропатия
- дисплазия
- односторонняя агенезия
- олигомеганефрония

### 2.2. Инфекции:

- ВИЧ
- Парвовирус В19
- Другие вирусные агенты

### 2.3. Токсические препараты:

- бисфосфанаты
- $\alpha$ -интерферон
- нестероидные противовоспалительные препараты
- литий

### 2.4. Метаболические нарушения:

- гипергликемия
- гиперлипидемия

### 2.5. Генетические факторы:

- мутация гена NPHS1
- мутация гена NPHS2
- мутация гена WT1
- мутация гена  $\alpha$ -актинин-4
- мутация гена TRPC6

### 2.6. Исход других гломерулярных заболеваний.

**Морфология.** *Световая микроскопия.* Для ФСГС характерен фокальный и сегментарный склероз, как правило, с адгезией париетальных эпителиальных листов. Иногда гиалиноз васкулярного полюса. В поврежденных клубочках отмечается расширение мезангиального матрикса (рис. 15.4, см. цв. вкл.).

*Иммуногистохимия.* Грубые зернистые отложения IgM и C3 часто встречаются при ФСГС.

*Электронная микроскопия.* Диффузное сглаживание ножек подоцита, главным образом в склеротических сегментах, иногда и в неповрежденной области. В ВИЧ-ассоциированном ФСГС, на электронной микроскопии обнаруживаются тубулоретикулярные включения в эндотелиальных и мезангиальных клетках, что является косвенным маркером вирусного заболевания.

**Клиника.** Заболевание нередко может начинаться с изолированной протеинурии и/или гематурии, которые длительно персистируют и впоследствии могут привести к развитию полного НС, как правило, резистентного к иммуносуп-



рессивной терапии. По данным различных авторов, артериальная гипертония при ФСГС встречается в 25–50% случаев, гематурия – в 25–80%. Для ФСГС, как правило, характерна стероидрезистентность. Однако положительный ответ на лечение стероидами наблюдается у детей с периферическим вариантом, в отличие от hilar и смешанного поражения гломерул. Нередко в дебюте заболевания у ребенка на фоне приема преднизолона отмечается быстрая ремиссия нефрита, однако, спустя некоторое время, возникает рецидив заболевания, плохо поддающийся лечению глюкокортикоидами, формируя стероидрезистентность. Считается, что самая высокая протеинурия наблюдается при коллапсном варианте ФСГС, умеренная при “tip lesion”. “Perihilar” вариант характеризуется меньшей потерей белка. ФСГС имеет персистирующее, рецидивирующее и прогрессирующее течение, часто с исходом в ХПН. Прогноз заболевания более благоприятный у больных с изолированной протеинурией.

**Диагностика** ФСГС основывается на морфологическом исследовании нефробиоптата. Если ФСГС проявляется в виде НС, то вопрос о проведении нефробиопсии встает при развитии стероидзависимой и стероидрезистентной форм НС, поэтому зачастую дети, имеющие данную морфологическую форму, трактуются как больные с НСМИ в силу быстрой эффективности стероидной терапии в дебюте заболевания. Однако, появление таких симптомов как артериальная гипертония и гематурия в дебюте НС должно настораживать врача. Диагностическую сложность вызывает такая клиническая форма как изолированная протеинурия. Отсутствие патогномичных для нефрита лабораторных маркеров исключают предположение о наличии ФСГС. Тем не менее при длительно персистирующей протеинурии (более 6 месяцев) с диагностической целью необходимо провести нефробиопсию.

**Дифференциальный диагноз.** Дифференциальную диагностику ФСГС проводят с другими формами хронических гломерулонефритов. Диагностическую сложность вызывает изолированная протеинурия, которую дифференцируют с другими заболеваниями протекающими также изолированной протеинурией (врожденные anomalies почек, кистозные и безкистозные дисплазии, рефлюкснефропатия и др.).

**Лечение.** Больные ФСГС без НС, с латентным течением, как правило, имеют благоприятный прогноз. Этим больным не проводят иммуносупрессивную терапию. С антипротеинурической целью назначают ингибиторы АПФ. Иммуносупрессивная терапия используется при развитии НС, длительность и специфичность которой определяется формой НС. Однако, как правило, при ФСГС отмечается стероидрезистентная форма НС, тем самым определяя использование цитостатических препаратов. **Протокол ведения стероидрезистентного НС см. в разделе «Нефротический синдром».** В ряде случаев ремиссия не наступает даже после агрессивной иммуносупрессивной терапии, тогда лечение ФСГС складывается из симптоматической терапии: больной получает ингибиторы АПФ,

при тяжелых формах АГ возможно присоединение других гипотензивных препаратов (антагонисты кальция, блокаторы рецепторов ангиотензина), антилипидемические препараты (симвастатин, ловостатин).

**Прогноз.** Прогноз при ФСГС обычно неблагоприятный. Прогноз ухудшают следующие факторы:

- наличие НС;
- гематурия;
- артериальная гипертензия;
- тяжелая гиперхолестеринемия;
- отсутствие ответа на терапию.

### **Мезангиопролиферативный гломерулонефрит**

Мезангиопролиферативный гломерулонефрит (МезПГН) наиболее частый морфологический тип среди всех форм первичного гломерулонефрита. Однако, в детской практике по частоте встречаемости он занимает третье место после НСМИ и ФСГС. Основной характеристикой ГН является пролиферация мезангиальных клеток, расширение мезангия, отложение иммунных комплексов (содержащих IgA, IgG и/или IgM); изолированное отложение С3 компонента комплемента в мезангии и под эндотелием или картина полного отсутствия отложений иммуноглобулинов и компонентов комплемента. Таким образом, выявляемая посредством световой микроскопии картина мезангиопролиферативного гломерулонефрита соответствует чрезвычайно разнообразным видам заболеваний почек как в отношении лежащего в их основе патогенеза, так и этиологии.

Как отдельные варианты выделяют мезангиопролиферативный ГН с отложением в клубочках иммуноглобулина А - IgA-нефрит (IgA-нефропатия, болезнь Берже) и мезангиопролиферативный ГН с IgM – IgM-нефрит (IgM-нефропатия).

### ***IgA-нефропатия***

Впервые описана в 1968 г. Berger и Hinglais.

Патоморфологическим признаками IgA-нефропатии является сочетание отложения иммуноглобулина А с разной степени выраженности мезангиальной пролиферацией. Клубочковые изменения при этом могут варьировать от минимальных (не выявляемых при светооптической микроскопии) до выраженной пролиферации и склероза (табл. 15.9).

*Таблица 15.9*

#### **Гистологическая классификация IgA-нефропатии**

Минимальные изменения (отсутствие гиперклеточности и склероза)
Фокальный и сегментарный гранулярный склероз без активной клеточной пролиферации
Фокальный пролиферативный гломерулонефрит
Диффузный пролиферативный гломерулонефрит
Сочетание более 40% глобального гломерулярного склероза с более 40% атрофией канальцев

Следует отметить, что морфологическая картина IgA-нефропатии характерна для многих патологических состояний, при которых отмечается гиперпродукция иммуноглобулина А. В связи с этим в настоящее время сформирована клиническая классификация IgA-нефропатии.

***Клиническая классификация IgA-нефропатии:***

**Первичная:**

IgA-нефропатия;  
Болезнь Шенлейн-Геноха.

**Вторичная:**

*При заболеваниях печени:* алкогольный цирроз, первичный билиарный цирроз, гепатит В, хронический шистосомоз;

*При заболеваниях кишечника:* целиакия, хронический неспецифический колит, болезнь Крона;

*При заболеваниях бронхолегочной системы:* идиопатический гемосидероз, муковисцидоз, саркоидоз;

*При заболеваниях кожи:* герпетиформный дерматит, псориаз;

*При неоплазиях:* карциномы легких, гортани, поджелудочной железы;

*При инфекциях:* ВИЧ-инфекция, лепра;

*При системных заболеваниях:* системная красная волчанка, криоглобулинемия, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, синдром Шегрена, наследственная иммунная тромбоцитопатия, васкулит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов.

**Патогенез.** Причина развития болезни Берже до сих пор неясна. Часто отмечается макрогематурия на фоне инфекции респираторного или желудочно-кишечного тракта, при которых наблюдается гиперпродукция IgA. Среди обследуемых больных у 50% пациентов отмечалось повышение IgA и циркулирующих иммунных комплексов, содержащих IgA. В настоящее время известно, что при первичной IgA-нефропатии в мезангиальном матриксе откладывается изотип IgA-IgA<sub>1</sub> с нарушенным гликолизированием. Считается, что измененное гликолизирование IgA предохраняет циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), содержащие данный иммуноглобулин, от их клиренса рекулоэндотелиальной системой, что способствует отложению ЦИКов в мезангиальном матриксе клубочка, вызывая развитие нефрита.

**Клиника.** Клинически характеризуется протеинурией, гематурией, в части случаев отмечаются нефротический синдром, гипертония. Течение относительно благоприятное.

Ведущий клинический симптом – гематурия. Заболевание может развиваться в любом возрасте, но чаще наблюдается у подростков и в молодом возрасте. Среди больных преобладают мальчики. У 50% больных наблюдается рецидивирующая макрогематурия, возникающая при лихорадочных респираторных заболеваниях, в первые дни или даже часы болезни («синфарингитная макрогематурия»). Нередко макрогематурия сопровождается неинтенсивными тупыми болями в пояснице, тран-

зиторной гипертонией. У других больных IgA-нефрит протекает латентно, с микрогематурией, часто с небольшой протеинурией. У 10–20% больных на поздних стадиях может присоединиться нефротический синдром, у 30–35% – артериальная гипертония. В сыворотке крови у многих больных повышено содержание IgA.

**Диагностика.** Диагноз IgA-нефропатии основывается на данных морфологического и иммунофлуоресцентного исследования. Всем больным с гематурической формой нефрита в активную стадию необходимо провести иммунологическое исследование на определение концентрации IgA. В 35–50% случаев у детей отмечается повышение уровня IgA. Содержание  $C_3$  и  $C_4$  компонентов комплемента обычно пределах нормы, однако субклиническую активацию системы комплемента можно выявить по концентрации  $C_{3d}$  компонента комплемента.

**Дифференциальный диагноз.** Дифференциальный диагноз гематурической формы IgA-нефропатии проводят с наследственным нефритом. При развитии нефротического синдрома с другими вариантами гломерулонефрита.

**Лечение.** Терапевтическая тактика при IgA-нефропатии различная и зависит от клинического варианта заболевания (табл. 15.10). Достоверно известно, что при гематурической форме нефрита, протекающей с персистирующей макрогематурией, используется выжидательная тактика. Как правило, активно лечат сопутствующее заболевание, которое может быть триггером болезни. При

Таблица 15.10

## Рекомендованное лечение IgA-нефропатии

<i>Клиническая картина</i>	<i>Рекомендуемое лечение</i>
Рецидивирующая макрогематурия, сменяющаяся микрогематурией	Нет специфической терапии
Протеинурия $<0,5 \text{ г/1,73 м}^2/\text{сут} \pm$ микроскопическая гематурия	Нет специфической терапии
Протеинурия между $0,5$ и $1 \text{ г/1,73 м}^2/\text{сут} \pm$ микроскопическая гематурия	Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II)
Протеинурия между $1$ и $3 \text{ г/1,73 м}^2/\text{сут} \pm$ микроскопическая гематурия	Вначале ИАПФ и БРА II При отсутствии эффекта провести 3 курса пульса метилпреднизолона ( $10 \text{ мг/кг}$ ) 3 дня подряд с интервалом в 3 месяца
Протеинурия $> 3,5 \text{ г/1,73 м}^2/\text{сут}$	Преднизолон per os $2 \text{ мг/кг}$ с дальнейшим снижением дозы (общая длительность терапии до 2 лет) или 3 курса пульса метилпреднизолона ( $10 \text{ мг/кг}$ ) 3 дня подряд с интервалом в 3 месяца
Нефротический синдром	Пероральный прием преднизолона до 8 недель с дальнейшим снижением дозы (общая длительность до 2 лет)
Тубулярный некроз	Симптоматическая терапия
Полулунный нефрит	Пульс метилпреднизолона 3 раза ( $10 \text{ мг/кг}$ ) Индукция (8 недель) Преднизолон $1 \text{ мг/кг/сут}$ Циклофосфамид $2 \text{ мг/кг/сут}$ (2 мес) Азатиоприн $2,5 \text{ мг/кг/сут}$ (2 мес)

развившемся нефротическом синдроме используют глюкокортикоидную терапию, которая не всегда бывает эффективной. В последнее время активно используются 3-омегополиненасыщенные жирные кислоты, длительным курсом. Эффективность данной терапии неоднозначна.

С целью профилактики прогрессирования заболевания используются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, которые снижают уровень протеинурии и внутриклубочковой гипертензии.

**Прогноз.** Течение IgA-нефропатии относительно благоприятное, особенно у больных с макрогематурией. За последние годы в мире отмечено учащение IgA-нефрита, в некоторых странах, например в Японии, он стал преобладающим типом нефрита. Наряду с этим обращает внимание ухудшение прогноза. Нарушение функции почек наблюдается через 5–20 лет от дебюта заболевания и составляет 20–40% от общего числа больных. Основными факторами прогрессирования являются: возраст, мужской пол, гипертония, персистирующая протеинурия, нарушение функции почек в дебюте заболевания, отсутствие макрогематурии и наличие фиброза интерстиция и сегментарного склероза при морфологическом исследовании.

### ***IgM-нефропатия***

Другой клинической формой мезангиопролиферативного гломерулонефрита является IgM-нефропатия.

В 1978 году две независимые исследовательские группы описали новый морфологический вариант гломерулонефрита – IgM-нефропатия. Гранулярные и диффузные депозиты IgM в мезангии отличают данное заболевание от других форм мезангиопролиферативного нефрита. Нередко отмечается сочетание отложения IgM с C3 компонентом комплемента. При световой микроскопии обычно выявляют диффузную пролиферацию мезангиальных клеток и экстрацеллюлярного матрикса. Морфологическая картина при электронной микроскопии может резко различаться от наличия диффузного и локального сглаживания “ножек” подоцитов до отсутствия изменений в подоцитах. Выраженное сходство морфологической картины с болезнью минимальных изменений рядом исследователей трактуется в пользу того, что IgM-нефропатия является переходной стадией между минимальными изменениями и фокально-сегментарным гломерулосклерозом.

**Морфология.** *Световая микроскопия.* Нормальные клубочки или легкая мезангиальная гиперклеточность.

*Иммуногистохимия.* Диффузные гранулярные депозиты IgM в мезангии.

*Электронная микроскопия.* Сглаживание малых ножек подоцитов; мезангиальные депозиты (60%).

**Клиника.** Клиническая картина данного нефрита столь же вариабельна, как и морфологическая. Она может проявляться асимптоматической микрогематурией, протеинурией, нефротическим синдромом и в ряде случаев дебютировать с макрогематурии. Причем выявлены половые различия в клинике: если НС и асимптома-

тическая макрогематурия является прерогативой мужского пола, то микрогематурия чаще наблюдается у женщин. Особенностью НС является обязательное наличие гематурии, что отличает его от НС при минимальных изменениях. Артериальная гипертензия отмечается от 30 до 50% случаев и, как правило, является маркером склеротических изменений в ткани почек. Изначально полагали, что для данной формы характерна абсолютная стероидная резистентность. Однако данные ретроспективных анализов течения IgM-нефропатии выявили различную чувствительность к стероидной терапии. Часто у больных обнаруживают полную чувствительность к глюкокортикоидам с формированием стероидзависимой формы НС. При отсутствии чувствительности к стероидам отмечается положительный терапевтический эффект при применении циклоспорина А. Приблизительно 30% больных остаются резистентными к любой иммуносупрессивной терапии. Предиктором резистентности является выраженная гематурия и наличие фиброза в интерстиции. По данным J. Myllymäki больные с IgM-нефропатией с НС и асимптоматической протеинурией по истечению некоторого времени в 50% случаев формируют ФСГС, у остальных пациентов сохраняются прежние морфологические находки.

**Диагностика.** Диагноз IgM-нефропатии ставится на основании морфологического исследования биоптата почек с проведением иммунофлюоресцентного и электронного исследования. Мочевой синдром характеризуется различными проявлениями (от микрогематурии до признаков НС). При развитии НС наблюдаются типичные клиничко-лабораторные признаки НС, однако в мочевом синдроме обязательна гематурия.

**Дифференциальный диагноз.** Полиморфность клинической картины IgM-нефропатии требует проведения дифференциальной диагностики с НСМИ и ФСГС. Окончательный диагноз устанавливается только после проведения биопсии почек.

**Лечение IgM-нефропатии.** Также как и при IgA-нефропатии, в случае гематурического варианта заболевания тактика выжидательная. Проводится санация очагов инфекции. При развитии НС проводится адекватная терапия согласно клиническим формам НС (см. Нефротический синдром).

**Прогноз.** Прогноз заболевания зависит от клинической и морфологической формы. При гематурической форме – благоприятный. Скорость нарушения почечной функции коррелирует с морфологической картиной IgM-нефропатии и чувствительностью к иммуносупрессивной терапии. В среднем почечная недостаточность регистрируется от 5 до 15 лет от дебюта заболевания.

### ***Мембрано-пролиферативный гломерулонефрит***

Мембрано-пролиферативный (МПГН) или мезангиокапиллярный гломерулонефрит – оба термина применяются различными авторами для обозначения одной и той же морфологической формы. Гломерулонефрит, характеризующийся чаще нефротическим синдромом с гематурией и/или артериальной гипертензией или нефритическим синдромом.

МПГН обычно диагностируется у детей школьного возраста с одинаковой частотой у мальчиков и девочек.

Принято различать идиопатический МПГН (встречается у 95%) и вторичный при целом ряде заболеваний (см. классификацию). МПГН является заболеванием гетерогенным, и, по-видимому, каждая из форм имеет свои особенности развития. Основную патологию связывают с развитием иммунокомплексного нефрита, очень редко аутоиммунного, в большинстве случаев с гипокомплементемией. Выделяют три типа МПГН:

1 тип – классический с субэндотелиальными депозитами и неизменной базальной мембраной. С отложением ИК под эндотелием в таких случаях сочетается расширение и распространение мезангия внутрь капиллярной стенки между эндотелием и базальной мембраной “интерпозиция мезангия”.

2 тип – с интрамембранными депозитами (или болезнь плотных депозитов), впервые описан R. Galle (1962) и J. Berger (1963). Ультраструктурная картина болезни характеризуется электронно-плотными отложениями внутри резко утолщенной lamina densa БМ капилляров, которые занимают всю толщу БМ и прослеживаются на протяжении всей мембраны.

3 тип – с выраженными структурными изменениями базальной мембраны, а также субэпителиальными и субэндотелиальными депозитами (Anders P., Thoenes V., 1977; Churg J., Sobin L., 1982). Напоминает мембранный гломерулонефрит тем, что пролиферация мезангиальных клеток невелика и при серебрении срезов в отдельных сегментах встречаются характерные “шипики”.

### **Классификация мембрано-пролиферативного гломерулонефрита** (Meyers K.E.C et al., 1998)

#### **Идиопатический**

МПГН 1 тип

МПГН 2 тип

МПГН 3 тип

**Наследственный:** наследственный дефицит комплемента, аутосомно-рецессивный МПГН 1, X-сцепленный МПГН 2 тип, дефицит  $\alpha_1$  – антитрипсина, синдром Wiscot-Aldrich, синдром Sherwood-Proesmans.

**Инфекции:** гепатит В и С, менингококковая инфекция, кандидоз, микоплазмоз, шистосомоз.

**Опухоли:** лимфома, синдром Castleman, опухоль Вильмса

**Системные нарушения:** парциальная липодистрофия, серповидно-клеточная анемия, системная волчанка, гемолитико-уремический синдром, криоглобулинемия, синдром Sjogren, язвенный колит, гепатоцеллюлярная дисфункция, дерматит.

**Хромосомные:** дисгенезия гонад, Turner-синдром, Prader-Willi-синдром.

**Иммунологические:** саркоидоз легких, спру, синдром POEMS, синдром гипокомплементемического васкулита.

**МПГН-подобная морфология:** гломерулопатия коллагена 3 типа, фибронектиновая гломерулопатия, липопротеиновая гломерулопатия, трансплантационная гломерулопатия, гемолитико-уремический синдром.

**Патогенез.** МПГН – иммунокомплексное заболевание. В патогенезе роль отводится циркулирующим и фиксированным иммунным комплексам с активацией системы комплемента по классическому или альтернативному пути. Также в развитии МПГН придается значение аутоиммунным механизмам и наследственным дефектам системы комплемента. Имеет значение активация сосудисто-тромбоцитарного, плазменного коагуляционного звеньев гемостаза с образованием микротромбов в капиллярах клубочках.

Для всех типов МПГН характерна гипокомплементемия. У больных с 1 типом снижение  $C_3$  фракции комплемента выявляется у 68% больных, со 2 типом – у 82% и с 3 типом – у 84% больных.

При МПГН в генезе гипокомплементемии также отводится роль уменьшению синтеза  $C_3$  фракции. Установлено, что при 1 типе МПГН отмечается снижение в крови  $C_3$ ,  $C_4$  и  $C_5$  фракции комплемента, при 2 типе понижается только  $C_3$  фракция, а при 3 –  $C_3$  и  $C_5$  фракции.

В патогенезе 1 типа имеет значение иммунокомплексный механизм с активацией системы комплемента по классическому пути. Патогенез МПГН 2 типа неясен. В развитии МПГН 2 типа возможен как дефицит компонентов системы комплемента, так и дефицит и дисфункция фактора FH, регулирующего систему комплемента. Возможно также образование аутоантител к компонентам системы комплемента ( $C_3$ ). Более того, последние исследования продемонстрировали, что снижение и дисфункция FH определяется мутацией гена, кодирующего последний. Ряд авторов свидетельствуют в пользу системного характера поражения, поскольку наряду с изменениями в почках находят отложение плотных депозитов в базальной мембране глаз, в селезенке, а также в капсуле Боумена и базальной мембране канальцев.

При 3 типе МПГН образование иммунных комплексов происходит локально, повреждая БМ и стимулируя образованием новой ГБМ. На мезангиальную ткань значимого воздействия не оказывают, поэтому при этом типе нет выраженной мезангиальной пролиферации.

**Клиника.** Клиническая картина МПГН отличается выраженной вариабельностью. Нередко у детей единственным клиническим симптомом в дебюте заболевания является макрогематурия. В части случаев характерно бессимптомное начало, когда диагноз устанавливается после выявления протеинурии и/или микрогематурии при отсутствии какой-либо клинической симптоматики. Микрогематурии в начале заболевания не всегда сопутствует протеинурия. В 40% случаев МПГН начинается с отеочного синдрома, часто сочетаемого с макрогематурией и/или гипертензией. В последующем может сформироваться либо нефритический, либо нефротический синдромы.



МПГН может протекать по-разному. Хроническое течение МПГН приобретает рецидивирующий, персистирующий или прогрессирующий характер. Персистирование симптомов МПГН наблюдается при резистентности к проводимой терапии. Для прогрессирующего течения характерен более быстрый исход в ХПН (в течение 3–5 лет), что обусловлено, как правило, наличием экстракапиллярного и тубулоинтерстициального компонента.

**Диагностика.** Диагностика МПГН складывается из общего комплекса клинических и лабораторных исследований. При проведении иммунологического исследования отмечается снижение титра  $C_3$  компонента комплемента. Также в спектр обследования должно включаться полное вирусологическое исследование и серологическое обследование (учитывая часто развитие вторичного МПГН). Окончательный диагноз устанавливается на основании морфологического исследования с использованием иммунофлюоресцентного метода диагностики.

**Дифференциальный диагноз.** Дифференциальный диагноз проводится с другими формами гломерулонефритов. Учитывая, что снижение компонентов комплемента наблюдается при системной красной волчанке, одной из морфологических форм которой может быть МПГН, то всем детям с морфологическим диагнозом МПГН необходимо проводить серологические тесты, применяющиеся для диагностики СКВ (антитела к ДНК, антинуклеарный фактор, волчаночный антикоагулянт).

**Лечение.** Лечение МПГН вызывает определенные трудности, поскольку может кардинально отличаться в зависимости от морфологической формы МПГН. Более того, при вторичных формах МПГН, ассоциированных с вирусами, лечение может

Таблица 15.11

## Рекомендованное лечение МПГН

	<i>Первичный МПГН 1 типа</i>
Глюкокортикоиды	Прием преднизолона 2 мг/кг или 60 мг/м <sup>2</sup> через день в течение 1 года, далее снижение дозы до 10–15 мг/48 часов в течение 10 лет
Иммуносупрессоры	Циклофосфамид 2–4 мг/кг Ингибиторы кальцинейрина (сандиммун-неорал 3–5 мг/кг) Микофенолат мопетил (майфортик (720 мг/м <sup>2</sup> ), селлсепт (1000 мг/м <sup>2</sup> ))
Антиагреганты/ антикоагулянты	Аспирин, курантил, гепарин
Плазмаферез	500–1500 мл каждые 2 недели № 10
	<i>Первичный МПГН 2 типа</i>
Дефицит фактора комплемента	Инфузия свежзамороженной плазмы (10–20 мл/кг) каждые 1–2 недели Плазмаферез – 500–1500 мл каждые 2 недели № 10 Антитела к $C_3$ -компоненту комплемента (экулизумаб)
Функциональный дефект фактора комплемента	Инфузия свежзамороженной плазмы (10–20 мл/кг) каждые 1–2 недели Плазмаферез – 500–1500 мл каждые 2 недели № 10 Антитела к $C_3$ -компоненту комплемента (экулизумаб)
Антитела к фактору комплемента	Плазмаферез Преднизолон (0,5–2,0 мг/кг) В/в иммуноглобулины (400–500 мг/кг) в комбинации с преднизолоном

включать только противовирусные препараты – интерфероны. Терапевтические подход в зависимости от формы МПГН представлены в таблице 15.11.

**Прогноз.** МПГН имеет неблагоприятное течение. Показатели 5-летней выживаемости больных с МПГН составляет 51%, 10-летней – 32%. МПГН часто рецидивирует в трансплантате.

### **Мембранозная нефропатия**

Мембранозная нефропатия наиболее редкая форма ГН, развивающаяся в детском возрасте. Идиопатическая мембранозная нефропатия встречается не более, чем в 1,5% случаев. Чаще наблюдается в виде вторичных форм на фоне инфекций, опухолей, метаболических нарушений (табл. 15.12).

**Патогенез.** Патогенез МН до сих пор не ясен. Однако, в экспериментальных моделях воспроизвести МН возможно при иммунизации антигенами почек. Инъекция антигенами стимулирует выработку аутоантител к компоненту проксимальных канальцев. Антигеном для антител является поверхностный гликопротеин массой 330 kDa, который в высокой концентрации экспрессируется на эпителии проксимальных канальцев и в меньшей степени на подоцитах. Антитела проходят сквозь ГБМ и, связываясь с данным гликопротеином, образуют иммунные комплексы (субэпителиально). У человека гликопротеин также представлен на эпителии канальцев, но отсутствует на подоцитах. Возможно, у человека существует другой антиген, к которому формируются аутоантитела. Недавние исследования показали, что развитие МН в интранатальный период происходит за счет связывания материнских аутоантител к нейтральной эндопептидазе (НЭП), экспрессирующейся на поверхности подоцитов. Более того, было выявлено, что мутация гена металломембранэндопептидазы у матери приводит к развитию аутоантител в период беременности и уменьшению количества нефронов у новорожденного, у которого в дальнейшем в подростковом возрасте может сформироваться идиопатическая почечная недостаточность. А недостаточность НЭП может быть причиной развития de novo МН в пост-

Таблица 15.12

### **Причины мембранозной нефропатии**

<b>Аутоиммунные заболевания</b>	<b>Инфекция</b>	<b>Лекарства и тяжелые металлы</b>	<b>Опухоли</b>	<b>Другие состояния</b>
СКВ Диабет Пемфигус Язвенный колит Дерматомиозит Болезнь Грависа Тиреоидит Хашимото Смешанный синдром Ревматоидный артрит Синдром Шёгрена Системный склероз	Гепатит В Гепатит С Малярия Шистосома Врожденный сифилис Инфекционный эндокардит Филярия Лепра	Пенициламин Препараты золота Каптоприл Нестероидные противовоспалительные препараты	Нейробластома Опухоль яичников Опухоль Вильмса Гонадобластома	Трансплантационная почка (de novo) Синдром Фанкони Идиопатическая тромбоцитопения Ювенильный цирроз Трансплантация костного мозга Серповидноклеточная анемия

трансплантационной почке. Однако, до сих пор неясным остается вопрос о патогенезе развития вторичных форм МН, особенно на фоне гепатитов В и С. Известно, что у многих детей, живущих в эндемичных районах по гепатиту, при обнаружении МН выявляют ранний антиген гепатита В- HbeAg.

Образованные иммунные комплексы стимулируют активность системы комплемента с формированием конечного продукта  $C_5-C_9$  – мембранатакующего комплекса, под действием которого изменяется, прежде всего, структура подоцита. Активированный подоцит продуцирует перекисные радикалы, протеазы, повреждающие базальную мембрану, и как исход повреждения появляется протеинурия. Кроме того, поврежденная мембрана теряет свою способность регулировать фибринолитическую активность, в результате чего происходит стабилизация ингибитора активатора плазминогена с активацией системы коагуляции.

**Морфология.** При МН выделяют несколько стадий морфологических изменений (рис. 15.8):

- появление субэпителиальных депозитов (1 стадия);
- образование отростков гломерулярной базальной мембраны (2 стадия);
- включение иммунных депозитов внутрь БМ и ее утолщение (3 стадия);
- исчезновение депозитов, репарация с остаточным утолщением базальной мембраны (4 стадия).

**Клиника.** В большинстве случаев мембранозная нефропатия диагностируется при проведении нефробиопсии по поводу стероидрезистентной формы нефротического синдрома. Для НС при МН характерно присоединение микрогематурии и гипертонии. Однако, нередко МН может проявляться изолированной протеинурией, реже – изолированной макрогематурией. Протеинурия может персистировать несколько недель и даже месяцев, со значительным колебанием в течение суток. В ряде наблюдений отмечалось спонтанное исчезновение протеинурии, в результате чего в настоящее время воздерживаются от лечения при изолированной протеинурии при МН.

Гипертония при МН может развиваться у 25% больных. Следует подчеркнуть, что у детей чаще наблюдаются вторичные формы. Нередко в дебюте заболевания отмечается стероидная чувствительность, реже наблюдаются осложнения в виде тромбозов. К прогностически неблагоприятным факторам относятся развитие гипертонии, высокая протеинурия, гематурия, 3 стадия поражения клубочков.

**Диагностика.** Типичных для МН клинических или лабораторных признаков нет. При исследовании серологических маркеров, связанных с гепатитом, обнаруживают повышение HbeAg и HBsAg. Необходимо также проводить полный комплекс серологических исследований для исключения вторичных форм на фоне системных заболеваний (антитела к ДНК, антинуклеарный фактор). Для МН характерно снижение  $C_3$  компонента комплемента в дебюте заболевания, в

дальнейшем уровень его нормализуется. Поэтому всем детям с диагностической целью необходимо исследовать систему комплемента в динамике.

**Дифференциальный диагноз.** Дифференциальная диагностика МН проводится с другими формами хронических гломерулонефритов, особенно ФСГС. Более того, персистирующая протеинурия при МН предполагает проведение дифференциальной диагностики с врожденными дисплазиями почек, при которых нередко также наблюдается протеинурия.

**Лечение.** Учитывая, что МН достаточно редкая патология в детском возрасте, в настоящее время не выработан однозначный протокол лечения МН. Считается, что при наличии персистирующей протеинурии необходимо придерживаться выжидательной тактики, так как она нередко самостоятельно редуцируется.

Иммуносупрессивная терапия используется только при первичной МН, проявляющейся НС. Существует несколько схем лечения МН:

1. Провести 3 пульса метилпреднизолона в дозе 600 мг/м<sup>2</sup>, затем пероральный прием преднизолона в дозе 0,5–1 мг/кг/сутки в сочетании с альтернирующим приемом хлорамбуцила в дозе 0,15–0,2 мг/кг длительностью 1 месяц. Общий курс лечения – 6 месяцев.
2. Возможная замена по той же схеме хлорамбуцила на циклофосфамид в дозе 2,5 мг/кг/сутки.
3. Использование циклоспорина А в дозе 3,5 мг/кг в течение года на фоне приема преднизолона в дозе 2 мг/кг/сутки со снижением дозы с 3-го месяца до ее отмены после 6 месяцев лечения.

При вторичных формах МН на фоне гепатита используют рекомбинантные интерфероны и противовирусные препараты – ламивудин.

В случае эффективности какой-либо терапии применяют симптоматическую терапию, включающую в себя низкосолевую и низкобелковую диету, гипотензивные препараты – ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II, ингибиторы 3-метилглутарилкоэнзим А редуктазы – симвастатин, ловастатин.

**Прогноз.** Мембранозная нефропатия у детей характеризуется более благоприятным прогнозом. Нередко наблюдается спонтанная ремиссия, высока частота эффективности иммуносупрессивной терапии. Рецидивы в почечном трансплантате встречаются в 9% случаев.

### **Быстропрогрессирующий гломерулонефрит**

Быстропрогрессирующий гломерулонефрит (злокачественный, подострый) – наиболее тяжелая форма диффузного гломерулонефрита, характеризующаяся быстрым развитием почечной недостаточности.

**Этиология и патогенез.** Различают первичный идиопатический быстропрогрессирующий гломерулонефрит (БПГН) и при системных заболеваниях: системной красной волчанке, узелковом периартериите, гранулематозе Вегенера, микроскопическом полиангите, геморрагическом васкулите, синдроме Гудпасче-

ра, подостром инфекционном эндокардите, эссенциальной смешанной криоглобулинемии.

Выделяют несколько типов быстро прогрессирующего гломерулонефрита в зависимости от наличия иммунных депозитов в клубочках почек и их характера при иммунофлюоресцентном исследовании.

Быстро прогрессирующий гломерулонефрит, сочетающийся с образованием АТ к базальной мембране клубочков, образующих линейное свечение при иммунофлюоресценции. К этому типу относят «классический» идиопатический подострый гломерулонефрит с «полулуниями» и синдром Гудпасчера – почечно-лёгочный синдром, проявляющийся наряду с быстро прогрессирующим гломерулонефритом также лёгочными кровотечениями из-за перекрёстного реагирования АТ к базальной мембране клубочка с базальными мембранами альвеол.

Быстро прогрессирующий иммунокомплексный гломерулонефрит с выявлением гранулярных депозитов при иммунофлюоресценции. К этому типу относят постстрептококковый быстро прогрессирующий гломерулонефрит, быстро прогрессирующий гломерулонефрит при СКВ, геморрагическом васкулите (пурпуре Шенлейн-Геноха), смешанной криоглобулинемии (чаще в ассоциации с инфицированием вирусом гепатита С), подостром инфекционном эндокардите. Существует и первичный быстро прогрессирующий гломерулонефрит данного типа.

Быстро прогрессирующий малоиммунный (пауцииммунный) гломерулонефрит, при котором иммунные депозиты в клубочках почек не выявляют. У 80% больных с этим типом определяют циркулирующие в крови АТ к компонентам цитоплазмы нейтрофилов – протеиназе-3, миелопероксидазе и др. Пауцииммунный быстро прогрессирующий гломерулонефрит возникает при некротизирующих васкулитах (гранулематозе Вегенера, микроскопическом полиартериите). Возможно одновременное присутствие в крови АТ к компонентам цитоплазмы нейтрофилов и АТ к базальной мембране клубочков почки у пациентов с быстро прогрессирующим гломерулонефритом.

При быстро прогрессирующем гломерулонефрите спонтанного разрешения воспалительной реакции обычно не происходит – развиваются фиброзные изменения. Эти процессы опосредованы цитокинами, которые синтезируются клетками клубочков, канальцев и мигрировавшими иммунными клетками воспаления, и стимулируют образование внеклеточного матрикса.

**Морфологическая картина** БПГН представлена тяжелым диффузным поражением клубочков с экстракапиллярной пролиферацией (полулуниями) в 60–90% гломерул. Наблюдаются также фибриноидный некроз сосудистых петель клубочков и тяжелая дистрофия эпителия извитых канальцев. Характерный признак антительного БПГН – линейное отложение IgA и C3-фракции вдоль гломерулярной базальной мембраны.

**Клиника.** Заболевание на первых порах напоминает острый гломерулонефрит и проявляется остонефритическим синдромом в виде эритроцитурии, про-

теинурии обычно менее 3,5 г/сут (ниже нефротического порога) и артериальной гипертензии; в части случаев формируется нефротический синдром. Нефротический синдром в сочетании с высокой постоянной артериальной гипертензией характерен для поражения почек при волчанке, различных васкулитах, волчаночном, постстрептококковом БПГН, а также для МКГН и БПГН при смешанной криоглобулинемии. В анамнезе могут быть указания на острое гриппоподобное заболевание за несколько недель до появления симптомов почечной недостаточности. Другие почечные симптомы БПГН переменны.

Идиопатическому БПГН, а также БПГН при синдроме Гудпасчера и подостром инфекционном эндокардите, нефротический синдром и гипертензия не свойственны. Характерны выраженный мочевой синдром: протеинурия (2–3 г/л), выраженная микрогематурия, цилиндрурия. При БПГН, вызванном узелковым периартериитом, наблюдается тяжелая, часто злокачественная гипертензия в сочетании с массивной протеинурией и микрогематурией, НС встречается крайне редко. Поражение почек может маскироваться неспецифическими проявлениями (лихорадка, артралгия, похудание). Для всех форм БПГН характерно неуклонно прогрессирующее течение. Если не проводится активная терапия, больные умирают от уремии через 6–18 мес. от начала заболевания.

**Диагностика.** Диагноз БПГН может быть установлен лишь после исключения других заболеваний, сопровождающихся быстро прогрессирующей почечной недостаточностью, при которых требуется принципиально иная терапия. Сходную клиническую картину имеют истинная склеродермическая почка, острый тубулоинтерстициальный нефрит, апостематозный нефрит, острый канальцевый и билатеральный кортикальный некроз, тромбоз почечных вен, гемолитико-уремический синдром, злокачественная гипертоническая болезнь.

Общий анализ крови при быстро прогрессирующем гломерулонефрите имеет более высокую диагностическую значимость, чем при остром гломерулонефрите. Характерны анемия, выраженный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ.

При биохимическом анализе крови отмечается повышение содержания креатинина, мочевины в сыворотке крови и биохимические проявления нефротического синдрома: гипопроteinемия, диспротеинемия, гиперлипидемия.

Проба Реберга позволяет выявить снижение клубочковой фильтрации.

Мочевой синдром характеризуется протеинурией, микрогематурией, лейкоцитурией, цилиндрурией (эритроцитарные, лейкоцитарные, зернистые и восковидные). Относительная плотность мочи снижена. На начальных стадиях заболевания протеинурия носит субнефротический характер (не более 3,5 г/сут), но затем может сформироваться классический нефротический синдром.

**Следующим этапом диагностики является** разграничение идиопатического БПГН с БПГН при системных заболеваниях и установление, по возможнос-

ти, нозологического диагноза. Сочетание БПГН с поражением легких (кровохарканье, инфильтрация) свойственно синдрому Гудпасчера, гранулематозу Вегенера. Кожная эритема, полисерозиты, поражение ЦНС и мелких суставов свидетельствуют в пользу волчаночной этиологии БПГН. При БПГН со злокачественной гипертензией, периферическими полиневритами, хахексией вероятен диагноз узелкового периартериита. Важное значение в дифференциальной диагностике имеют иммунологические тесты: обнаружение LE-клеток и гипокомплементемии (при СКВ), криоглобулинов (при эссенциальной криоглобулинемии), выявление циркулирующих антител к гломерулярной базальной мембране (при синдроме Гудпасчера), к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) при некротизирующих васкулитах, к стрептококковым антигенам (при остром ГН). Высокоинформативна биопсия почки, однако ее выполнение при БПГН связано с высоким риском развития осложнений.

**Размеры почек.** Характерно сочетание быстро нарастающей почечной недостаточности с нормальными размерами почек, но они уменьшаются при прогрессировании склеротических изменений.

**Дифференциальный диагноз.** Быстро прогрессирующий гломерулонефрит имеет четкие клинико-морфологические критерии, дифференциальную диагностику проводят внутри группы быстро прогрессирующих гломерулонефритов. В каждом случае следует проанализировать возможность вторичного гломерулонефрита на фоне диффузных заболеваний соединительной ткани, системных васкулитов, бактериальной или вирусной инфекции.

**Лечение.** К целям лечения при быстро прогрессирующем гломерулонефрите относят следующие:

**Патогенетическое лечение**

- Подавление иммуновоспалительных реакций.
- Снижение свёртывающей активности крови.
- Элиминация из крови ЦИК и продуктов азотистого обмена с помощью плазмафереза.

**Симптоматическое лечение**

- Уменьшение отеков.
- Антигипертензивная терапия.

Активное лечение БПГН необходимо начинать как можно раньше, до наступления выраженной олигурии (анурии), с назначения стероидов – преднизолона или метипреда в высоких дозах – по 30 мг/кг внутривенно (еженедельно в течение 3 дней) с переходом на прием преднизолона внутрь (1 мг/кг) в сочетании с циклофосфаном в дозе 2–2,5 мг/кг (табл. 15.13).

При антительном или иммунокомплексном БПГН (в том числе при смешанной криоглобулинемии) эффективен плазмаферез (2–3 раза в неделю), который обычно сочетают со стероидной пульс-терапией. При отсутствии улучшения к этой комбинации присоединяют циклофосфан (15 мг/кг). Однако при со-

Таблица 15.13

## Лечение быстро прогрессирующего гломерулонефрита

<b>Индукция</b> Метилпреднизолон (пульс) 15–20 мг/кг (максимум 1 гр) 3–6 инфузий Преднизолон 1,5–2 мг/кг /сутки per os 4 недели, затем снижение дозы по 0,5 мг/кг каждый второй день приема в течение 3 месяцев; 0,5–1 мг/кг чрез день в течение 3 месяцев Циклофосамид (пульс) 500–750 мг/м <sup>2</sup> каждые 3–4 недели, всего 6 инфузий Плазмаферез (двойной объем) через день в течение 2 недель
<b>Основная</b> Азатиоприн 1,5–2 мг/кг/сутки в течение 12–18 месяцев Альтернирующий прием преднизолона в низких дозах (10–15 мг) Микофенолат мофетил или микофеноловая кислота (селлсепт – 1000–1200 мг/м <sup>2</sup> /сутки или майфортинк 720 мг/м <sup>2</sup> /сутки) или циклоспорин А (2,5–3,0 мг/кг/сутки) при отсутствии эффективности азатиоприна
<b>Терапия при рефрактерности заболевания</b> Внутривенно иммуноглобулин, антитела к TNF $\alpha$ (инфликсимаб), антитела к CD20 (ретуксимаб)

четании плазмафереза с циклофосфаном увеличивается риск развития инфекционных (септических) осложнений.

**Плазмаферез.** Плазмаферез проводят с целью удаления, прежде всего, циркулирующих аутоантител. Его считают важным методом лечения быстро прогрессирующего гломерулонефрита, обусловленного образованием АТ к базальной мембране клубочков почки (в дополнение к иммуносупрессивной терапии). Необходим интенсивный ежедневный плазмаферез с обменом 1–3 л плазмы (всего проводят 10–14 сеансов) в течение 2 нед. В настоящее время его рекомендуют и для лечения других типов быстро прогрессирующего гломерулонефрита, в частности, пауцимунного с быстро нарастающей почечной недостаточностью. При криоглобулинемии желателен криоферез.

**Антиагреганты и антикоагулянты.** Из антиагрегантов назначают дипиридамол в дозе 8 мг/кг/сут, из антикоагулянтов – гепарин по 200–300 ЕД/кг/сутки подкожно 4 раза в день с переходом на варфарин.

**Антигипертензивная терапия.** Обязательный компонент лечения. Помимо ограничения поваренной соли в диете до 3–5 г/сут, необходима лекарственная терапия. Препараты выбора – ингибиторы АПФ, однако при выраженной почечной недостаточности их не используют. Ингибиторы АПФ применяют в сочетании с петлевыми диуретиками, а также изолированно. Блокаторы кальциевых каналов назначают как в сочетании с диуретиками, так и без них. При злокачественной артериальной гипертензии показана комбинация ингибиторов АПФ и/или антагонистов кальция, диуретиков и бета-адреноблокаторов. Следует помнить о гипертензивном влиянии одновременно применяемых глюкокортикоидов.

**Гемодиализ.** Гемодиализ показан в терминальной стадии заболевания (при развитии ХПН), а также и в разгар осложнения процесса.

**Трансплантация почки.** В случае развития необратимой терминальной уремии, что наблюдается у половины больных с БПГН, может быть проведена трансплантация



почки. Однако ее результаты неодинаковы при разных формах БПГН. Так, при синдроме Гудпасчера в 30% случаев наблюдается рецидив БПГН в трансплантате почки.

**Прогноз.** Прогноз при БПГН серьезный. Больные с ГН, обусловленным образованием АТ к базальной мембране клубочков почки, без лечения умирают в течение полугода. При лечении иммунодепрессантами годовичная выживаемость этих больных составляет 70–90%, однако только 40% из них через год не нуждаются в гемодиализе. Выживаемость особенно низка (10%) у больных с уровнем креатинина в сыворотке крови перед началом лечения более 600 мкмоль/л (6 мг%).

Прогноз при БПГН в рамках васкулитов, ассоциированных с образованием АНЦА, улучшился после внедрения в практику активных патогенетических методов терапии – ремиссии достигают у 75% больных, причём из них у 43% она сохраняется дольше 4 лет. Содержание сывороточного креатинина перед началом лечения при этом типе БПГН – основной фактор, определяющий прогноз; однако у части больных с выраженной почечной недостаточностью в начале заболевания и находящихся на гемодиализе удаётся добиться положительного ответа на лечение и улучшения почечных функций.

## **Вторичные гломерулонефриты**

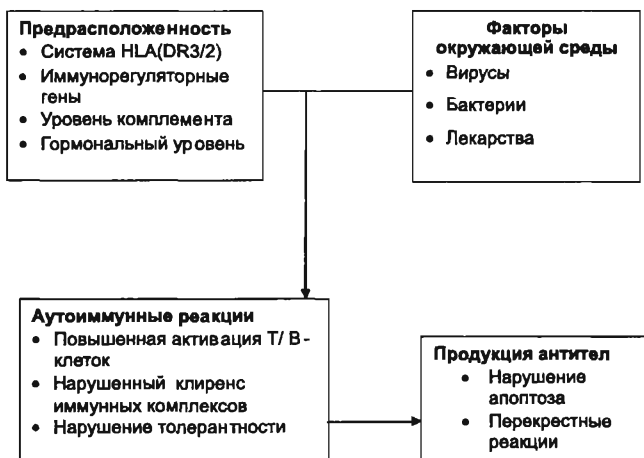
### **Системная красная волчанка**

Системная красная волчанка (СКВ) – полисистемное, аутоиммунное заболевание с широким спектром клинических проявлений. Системная красная волчанка характеризуется распространенным воспалением кровеносных сосудов, соединительной ткани, кожи, суставов, сердца, легких, почек и нервной системы. Нефрит при системной красной волчанке (люпус-нефрит) в детском возрасте наблюдается более чем 80% случаев.

**Эпидемиология.** Распространенность СКВ, согласно литературным данным, составляет 0,28 случаев на 100000 детей. Наиболее частое проявление СКВ наблюдается в подростковом возрасте, и риск развития СКВ по мере роста ребенка увеличивается с 12 до 51 случая у взрослых на 100000 населения. Наиболее тяжелые случаи СКВ встречаются в Китае, Гонконге и Тайване и в три раза чаще среди детей Афро-Карибского региона, чем в Европе. Преимущественно наблюдается у девочек, у которых связано формирование СКВ с гормональной перестройкой в пубертатном возрасте.

**Этиология** СКВ неизвестна, однако, вероятно, определенную роль в развитии этого заболевания играет взаимодействие вирусного инфицирования, генетических факторов и нарушения иммунного ответа (схема 15.1).

Влияние генетического фактора на развитие СКВ подтверждается эпидемиологическими исследованиями, демонстрирующими увеличение частоты СКВ в семьях больных этим заболеванием и повышением частоты других болезней соединительной ткани. Более того, при обследовании родственников больных СКВ выявлено наличие антинуклеарных антител, и ложноположительные тесты на сифилис, про-



**Схема 15.1. Причинно-следственной связи развития системной красной волчанки**

текающие клинически асимптомно. Основным механизмом повреждения тканей при СКВ, по-видимому, является отложение циркулирующих в крови иммунных комплексов, хотя определенную роль могут играть и другие механизмы, включая анти-тканевые антитела и образование иммунных комплексов непосредственно в ткани. Показано, что при СКВ чаще, чем в популяции, встречаются HLA-B8, DR2, DR3, а также селективные В-клеточные аллоантигены. Частота встречаемости различных антигенов варьирует в зависимости от групп больных СКВ, проживающих в разных регионах. Такие различия объясняются значительным изменением популяционных связей, характеризующих различные европейские этносы.

Значение гормонального фактора в развитии СКВ привлекает внимание уже с самого начала изучения этого заболевания хотя бы потому, что девочки болеют гораздо чаще, чем мальчики. Повышенная активность эстрогенной активности у женщин при волчанке и снижение содержания тестостерона у мужчин, а также возрастание развития СКВ у больных с синдромом Клайнфелтера (наследственный гипогонадизм) подтверждает положение о протективной роли андрогенов в отношении СКВ.

Из факторов окружающей среды, способствующих возникновению СКВ, следует отметить ультрафиолетовое облучение, воздействие бактериальных, вирусной инфекции, различных лекарственных препаратов.

Таким образом, несмотря на активное изучение СКВ в течение последних десятилетий, не выявлено определенного агента, вызывающего это заболевание, и основной концепцией остается полиэтиологическая, когда любой из факторов начинает действовать под влиянием неблагоприятных условий.

**Патогенез.** Многочисленными исследованиями установлено, что СКВ – это в основном иммунокомплексное заболевание, для которого характерна неконт-

ролируемая продукция аутоантител. Образованные иммунные комплексы откладываются в различных органах и системах, вызывая патологические процессы с различными клиническими признаками болезни.

Образованные иммунные комплексы активируют систему комплемента и эффекторные клетки, продуцирующие провоспалительные цитокины. Следует отметить, что иммунные сдвиги у больных СКВ могут наблюдаться задолго до клинических проявлений. У 88% пациентов с СКВ повышение титра антител к ДНК, антинуклеарный фактор отмечались за 9,4 года до клинической манифестации заболевания. Более того, несмотря на широкий спектр аутоантител к различным аутоантигенам при СКВ, особенно люпус-нефрите, ведущим в иммунопатологических изменениях является образование антител к двуспиральной ДНК, с формированием иммунных комплексов. Отложенные иммунные комплексы в стенках гломерулы вызывают, в дальнейшем, локальное иммунное воспаление с различной морфологической и клинической картиной нефрита.

**Клиника.** Клиническая картина СКВ у детей характеризуется широкой вариабельностью неспецифических симптомов, таких как: вялость, быстрая утомляемость, периодический необоснованный подъем температуры, анорексией и присоединением в более поздний период заболевания сыпи на коже в виде бабочки на лице. Дебют заболевания у детей может наблюдаться в разном возрасте. Несмотря на то, что наиболее часто диагностируется заболевание в подростковом возрасте, тем не менее, по данным канадских ученых, около 3% детей заболевали СКВ в возрасте до 6 лет, 20% пациентов с СКВ были в возрасте от 6 до 10 лет, на долю детей с 11 до 13 лет и с 14 до 18 лет приходилось 31% и 46%, соответственно, из всех наблюдаемых больных. Более того, 80% из всех детей были девочки.

Развитие люпус-нефрита у больных СКВ наблюдается в 60% – 80% случаев. Следует отметить, что клиническая картина люпус-нефрита, как в детском возрасте, так и у взрослых, весьма вариабельна и характеризуется от минимальных проявлений мочевого синдрома в виде микрогематурии до развития нефротического синдрома. Спектр клинической картины люпус-нефрита у 208 наблюдаемых детей, по данным Cameron J.S. (1994), представлен в таблице 15.14.

Таблица 15.14

### Клинические проявления люпус-нефрита у детей

<i>Клинический симптом</i>	<i>Количество детей, %</i>
Нефротический синдром	55%
Протеинурия (<1 г/м <sup>2</sup> /сут)	43%
Макрогематурия	1,4%
Микрогематурия	79%
Гипертония	40%
Снижение клубочковой фильтрации (<80 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	50%
Острая почечная недостаточность	1,4%

Таблица 15.15

## Морфологическая классификация люпус-нефрита (ЛН)

<b>I. Минимальные изменения</b>	При световой микроскопии клубочек не изменен, при иммунофлюоресцентном исследовании (ИФИ) ткани отмечается отложение ИК
<b>II. Мезангио-пролиферативный гломерулонефрит</b>	Мезангиальная пролиферация разной степени выраженности, экспансия мезангиального матрикса, с отложением ИК фокальное субэндотелиальное и субэпителиальное отложение ИК при ИФИ
<b>III. Фокальный ЛН</b>	Активный и неактивный фокальный (с вовлечением <50% клубочков) сегментарный или глобальный эндо- или экстракапиллярный гломерулонефрит с фокальными или субэндотелиальными иммунными депозитами, без или с мезангиальной альтерацией
III (A)	Активный фокально-пролиферативный ГН
III (A/C)	Активный фокально-склеротический ГН
III (C)	Неактивный фокально-склеротический ГН
<b>IV. Диффузный сегментарный или глобальный ГН</b>	Активный и неактивный (с вовлечением >50% клубочков) сегментарный, глобальный эндо- или экстракапиллярный ГН с диффузным субэндотелиальным иммунными депозитами, с или без мезангиальной альтерации
IV (A)	Активный диффузный сегментарный или глобальный ЛН
IV (A/C)	Диффузный сегментарный или глобальный пролиферативный или склеротический ГН
IV (C)	Диффузный сегментарный или глобальный склеротический ГН
<b>V. Мембранозный ЛН</b>	Глобальное субэпителиальное отложение иммунных комплексов с или без мезангиальной альтерации. Может сочетаться с III и IV типами ЛН
<b>VI. Тотальный склеротический ЛН</b>	90% или более гломерулы склерозированы

Такой разброс в клинике нефрита безусловно определен морфологическими изменениями, обнаруженными у пациентов с СКВ. Морфологическая классификация люпус-нефрита впервые была представлена в 1975 г. Всемирной организацией здравоохранения. В дальнейшем (1982 г., и 1995 г.) проводилась коррекция этой классификации. А в 2002 г. рабочая группа из Интернационального общества нефрологов и общества, изучающего патологию почек, создала новую модифицированную классификацию, которую используют все морфологи мира в настоящее время (табл. 15.15).

**Другие проявления СКВ.** Одним из частых проявлений СКВ является эритема в области лица в виде “бабочки” (рис. 15.9, см. цв. вкл.), а также фотосенсибилизация. Нередко на коже больных СКВ можно увидеть крупнопятнистую или уртикарную сыпь, а также сетчатое и ветвистое ливидо. Дискоидный гиперкератоз и алопеция встречается в половине случаев СКВ у больных.

Для поражения нервной системы характерно развитие нейropsychических симптомов, включающих в себя головную боль, припадки, изменение настроения. Нарушения психики варьируют от утомляемости и депрессии до тяжелых психических симптомов с развитием галлюцинаций.

Гематологические признаки заболевания характеризуются гемолитической анемией, лейкопенией и тромбоцитопенией в сочетании с повышенной скоростью оседания эритроцитов, обнаружение LE-клеток. Также отмечается повыше-

ния концентрации неспецифических маркеров воспаления: СРБ, диспротеинемия с гипергаммаглобулинемией. Для иммунологических сдвигов характерно повышение титров антител к двуспиральной ДНК, антинуклеарного фактора, гипокомplementемия ( $C_3$  и  $C_4$ ), выявляются антитела к кардиолипину и волчаночный антикоагулянт. В ряде случаев наряду с антителами к ДНК повышается титр антинейтрофильных антител, что, в последующем, может затруднять диагностику СКВ.

Среди ревматологических симптомов заболевания чаще наблюдаются артралгии, артропатии и мышечные боли, возможно развитие тяжелых форм артритов.

Вовлечение других органов и систем проявляется в виде гепатоспленомегалии, лимфаденопатии, волчаночного плеврита, люпус-пневмонита, перикардита, миокардита.

Антифосфолипидный синдром с повышением титров антител к кардиолипину, волчаночного антикоагулянта выявляется в 65% случаев у пациентов с СКВ. Антифосфолипидный синдром является независимым фактором риска для развития микроангиопатий в почках, которое требует специфического лечения.

**Диагностика СКВ.** Диагноз системной красной волчанке основан на клинических проявлениях заболевания в сочетании с серологическими маркерами болезни. При классическом проявлении заболевания, наличия антител к ДНК, антинуклеарного фактора в диагностическом титре, диагноз СКВ не вызывает сомнения, однако нередко встречаются случаи СКВ, дебют которых вызывает трудности в постановке диагноза. Гематологические признаки заболевания характеризуются гемолитической анемией, лейкопенией и тромбоцитопенией в сочетании с повышенной СОЭ, обнаружение LE-клеток. Также отмечается повышения концентрации неспецифических маркеров воспаления: СРБ, диспротеинемия с гипергаммаглобулинемией. Для иммунологических сдвигов характерно повышение титров антител к двуспиральной ДНК, антинуклеарного фактора, гипокомplementемия ( $C_3$  и  $C_4$ ), антитела к кардиолипину и волчаночный антикоагулянт. В ряде

Таблица 15.16

### Диагностические критерии системной красной волчанки

<b>Эритема (симптом "бабочки")</b>
<b>Дискоидная сыпь</b>
<b>Фотосенсибилизация</b>
<b>Язвенный стоматит</b>
<b>Артриты</b>
<b>Серозиты</b>
плевриты
перикардиты
<b>Нефрит</b>
протеинурия ( $>0,5$ г/с)
гематурия
<b>Неврологические расстройства</b>
припадки
психозы
<b>Гематологические изменения</b>
гемолитическая анемия
лейкопения
лимфопения
тромбоцитопения
<b>Иммунологические изменения</b>
повышение титра антител к двуспиральной ДНК
антинуклеарный фактор
антитела к кардиолипину
волчаночный антикоагулянт

случаев наряду с антителами к ДНК повышается титр антинейтрофильных антител, что в последующем может затруднять диагностику СКВ. С этой целью американское ревматологическое общество определило ведущие клинические и лабораторные диагностические критерии системной красной волчанке (табл. 15.16) и определили, что диагностирование СКВ достаточно наличие 4 критериев.

**Дифференциальный диагноз.** Дифференциальный диагноз люпус-нефрит проводится, прежде всего, с первично-хроническим гломерулонефритом, поскольку не редки случаи, когда единственным проявлением СКВ является люпус-нефрит. Девочкам при диагностике гломерулонефрита, необходимо проводить иммунологическое обследование. Наличие антинейтрофильных антител требует проведение дифференциальной диагностики с нефритами при гранулематозе Вегенера, микроскопическом полиангите. Окончательный диагноз может быть поставлен после гистологического и иммунофлюоресцентного исследования нефробиоптата.

**Лечение.** Поражение почек является одним из самых частых тяжелых проявлений системной красной волчанки и показанием для назначения активного лечения. При выборе метода лечения руководствуются тремя основными критериями:

1. Клинической формой гломерулонефрита;
2. Гистологической картиной почек;
3. Серологическими признаками волчанки.

Терапия СКВ складывается из индукционной и поддерживающей (табл. 15.17 и 15.18). Основным терапевтическим компонентом в лечении СКВ является стероидная терапия. В ряде случаев при легком течение нефрита, хорошо и

Таблица 15.17

### Индукционная терапия люпус-нефрита

Метилпреднизолон (внутривенно) пульс № 3	600–1000 мг/м <sup>2</sup> (максимум 1 г)
Преднизолон (per os)	1–2 мг/кг/сут (максимум 60–80 мг/сут)
Циклофосфамид (внутривенно) <sup>1</sup>	Предпочтительно в виде пульс-терапии в течении 6 мес. 500–1000 мг/м <sup>2</sup>
<b>При очень тяжелых формах гломерулонефрита с потерей функции почек</b>	
Плазмаферез	Ежедневно 5–10 дней
Ретуксимаб	Протокол в тексте

<sup>1</sup>При менее тяжелых формах возможно использование азатиоприна или микофенолата мофетила

Таблица 15.18

### Поддерживающая терапия люпус-нефрита

Преднизолон (per os)	10–15 мг по альтернирующей схеме либо ежедневно
Азатиоприн (per os)	2,0–2,5 мг/кг ежедневно
Микофенолат мофетил	Стартовая доза 500 мг/сут, максимум 30 мг/кг/сут (2 г максимально)
Циклоспорин А	2,5–3,0 мг/кг/сут

быстром ответе на проводимое лечение стероидной терапии оказывается достаточно. Однако чаще при лечении СКВ используется сочетанная терапия стероидов с цитостатиками. Из имеющихся в настоящее время препаратов, наиболее эффективным считается использование циклофосфида, который может быть применен как в виде инфузионной терапии, так и в виде перорального приема. При тяжелых формах люпус-нефрита с почечной недостаточностью используют плазмаферез. Однако терапевтическая ценность этого метода окончательно не подтверждена в контролируемых исследованиях. В последние годы в лечении СКВ активно применяются антитела к CD20 – препарат ретуксимаб. Ретуксимаб вводят внутривенно в дозе 750 мг/м<sup>2</sup> (максимальная доза 1 г) с 1 по 15 день лечения. Перед введением ретуксимаба следует вводить внутривенно 100 мг метилпреднизолона. Лечение ретуксимабом возможно сочетать с циклофосфамидом, чередуя внутривенное введение двух препаратов через день, при этом доза циклофосфида снижается до 375 мг/м<sup>2</sup>. Использование микофенолата мофетила или азатиоприна в индукционной терапии возможно при менее тяжелых формах гломерулонефрита.

Поддерживающая терапия (табл. 15.18) состоит из продолжения приема кортикостероидов в более низких дозах либо ежедневным приемом, либо альтернирующим в сочетании с ежедневным приемом азатиоприна в дозе 2,0–2,5 мг/кг. Азатиоприн можно заменить микофенолатом мофетилем в стартовой дозе 500 мг/сут, с максимальной дозой 30 мг/кг/сут (не более 2 г/сут).

### **Геморрагический васкулит**

Геморрагический васкулит (ГВ) или капилляротоксикоз, или пурпура Шенлейн-Геноха – впервые описан Хеберденом в 1801 г., а сочетание пурпуры и артрита описано Шенлейном в 1837 г. Генох в 1874 году описал гастроинтестинальные и почечные проявления при пурпуре.

Геморрагический васкулит – самый распространенный васкулит в детском возрасте. Частота встречаемости ГВ колеблется от 3,5 до 18,0 на 100,000 детей.

**Классификация.** В настоящее время болезнь Шенлейн-Геноха относится к микроваскулитам, характеризующимся образованием циркулирующих иммунных комплексов, содержащих иммуноглобулин А (Ig A), что позволило выделить его из остальных гиперчувствительных микроваскулитов в классификации системных васкулитов.

**Этиология.** ГВ – полиэтиологичное заболевание, которое развивается на почве бактериальных и вирусных инфекций. Установлена ассоциация ГВ с вирусным гепатитом В и С, цитомегаловирусной инфекцией, парвовирусом В19, ВИЧ-инфекцией, коксаки-вирусом В1, сальмонеллезом, микоплазмой, *Helicobacter pylori*, *campylobacter jejuni*, туберкулезом.

Вместе с тем, остается спорным вопрос о стрептококковой этиологии ГВ. Частота его высева у больных ГВ, а также наличие антител к стрептококку в крови

больных и нарастание их титра в динамике, предполагает его непосредственное участие в качестве антигена в образовании ЦИК. Однако, поиски специфического антигена не привели к положительным результатам, несмотря на то, что ряд исследователей получил из крови и элементов пурпуры больных чистые культуры различных микробов: стрептококка, стафилококка, пневмококка и др.

Несомненна связь ГВ с лекарственной, пищевой и холодовой аллергией, укусами насекомых. Физическая и психическая травма, переохлаждение, инсоляция рассматриваются как неспецифические воздействия, способствующие возникновению болезни.

**Патогенез.** В настоящее время доказана иммунокомплексная природа заболевания, при котором в микрососудах развивается "асептическое воспаление" с деструкцией стенок, тромбированием и появлением пурпуры различной локализации вследствие повреждающего действия циркулирующих низкомолекулярных иммунных комплексов и активированных компонентов системы комплемента. Об этом свидетельствует наличие в стенках сосудов отложений, содержащих Ig A, в меньшей степени Ig M и Ig G, а также  $C_3$ . Природа и роль Ig A при болезни Шенлейн-Геноха до сих пор обсуждается. В настоящее время известно, что при IgA-нефропатии в мезангиальном матриксе откладывается изотип IgA-IgA<sub>1</sub>, с нарушенным гликолизированием. Считается, что измененное гликолизирование IgA предохраняет циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), содержащие данный иммуноглобулин, от их клиренса рекулоэндотелиальной системой, что способствует отложению ЦИК в мезангиальном матриксе клубочка, вызывая развитие нефрита.

Высказывалось мнение, что Ig A может выступить как антиген, но эта гипотеза не подтвердилась. Частота мукозальной инфекции в начале и при рецидивах болезни предполагала роль секреторного IgA в патогенезе ГВ, но его присутствие в пораженных участках не выявлено. IgA в качестве антитела встречается в различных комплексах. В литературе описаны случаи обнаружения Ig A-антифосфолипидных и антикардиолипидных антител у больных ГВ. В последние годы большое внимание уделяется также роли антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), относящихся к классу Ig A, в повреждении эндотелиальных клеток, считая, что их уровень коррелирует с активностью и тяжестью васкулита. Вместе с тем, другие авторы, считают, что АНЦА не являются важным серологическим маркером болезни Шенлейн-Геноха. В результате взаимодействия иммунных комплексов с В-лимфоцитами через  $C_3$ -рецепторы уменьшается количество В-клеток в крови. Выраженное снижение Т-лимфоцитов отмечается при тяжелых формах ГВ.

Гиперпродукция Ig A, Ig A-содержащие ЦИК, с последующим их отложением в стенке сосудов при болезни Шенлейн-Геноха, также как у больных с Ig A-нефропатией, предполагает единый иммунопатологический механизм в основе данных заболеваний. Доказательством данной гипотезы могут служить описанные в литературе случаи возникновения ГВ и/или Ig A-нефропатии у одного больного или у разных людей из одной семьи.



**Клиника. Кожный синдром.** Для кожного синдрома характерно наличие геморрагии, которые локализуются на конечностях (особенно на ногах), ягодицах; они почти всегда симметричны, нередко сопровождаются зудом и парестезиями. Типы кожных поражений весьма разнообразны: от небольшой пурпуры в виде кровоизлияний, не исчезающих при надавливании, располагающихся на эритематозно-макулезном фоне, иногда в сочетании с уртикарными волдырями, буллами, ангионевротическим отеком, до диффузной эритемы с язвенно-некротическими изменениями (рис. 15.10, см. цв. вкл.).

**Суставной синдром.** Поражение суставов является вторым по частоте встречаемости после кожных изменений симптомом, характерным для ГВ. Поражение суставов клинически проявляется болями в них, периартикулярным отеком, болезненностью при пальпации. Чаще всего поражаются голеностопные суставы, в меньшей степени коленные, локтевые, суставы кисти и пальцев. У больных ГВ изменяются сразу несколько суставов, иногда чередуясь в неопределенной последовательности. В ряде случаев суставное поражение характеризуется стойкостью и упорством, и напоминает ревматоидный полиартрит.

**Абдоминальный синдром.** У 2/3 больных отмечается абдоминальный синдром: коликообразные боли в животе, которые могут быть очень сильными, сопровождаться рвотой, иногда с примесью крови; нередко отмечается мелена или алая кровь в стуле в виде "малинового желе". Наиболее часто встречаются функциональные нарушения, проявляющиеся или диарейным стулом, или запорами. Иногда абдоминальный синдром предшествует кожным изменениям.

**Почечный синдром.** Одним из важных проявлений ГВ, определяющим его тяжесть и прогноз, является поражение почек. Частота поражения почек, по данным разных авторов, составляет 20–80%. Почечный синдром обычно развивается через 1–4 недели от начала заболевания, иногда в более поздние сроки. В ряде случаев он может быть первым проявлением ГВ. На сегодняшний день почечный синдром расценивается как гломерулонефрит, протекающий остро или хронически с микро- или макрогематурией, протеинурией, вплоть до развития нефротического синдрома. Нефрит, развивающийся при ГВ, называется капилляротоксическим. При иммуногистохимическом исследовании отмечается отложение иммунных комплексов, содержащих IgA, в результате чего гломерулонефрит при геморрагическом васкулите отнесен в вторичной IgA-нефропатии. Характер клинических проявлений зависит от выраженности морфологических изменений в ткани почек. Так, при минимальных изменениях при гистологическом исследовании, в клинике отмечается альбуминурия в сочетании с микрогематурией. Нефротический синдром может встречаться при выраженной мезангиальной пролиферации, с образованием полулуний (табл. 15.19).

**Диагностика.** Диагностика нефрита при болезни Шенлейн-Геноха не вызывает трудностей при классическом его развитии. Однако в ряде случаев, когда гломерулонефрит является первым клиническим симптомом заболевания, то

Таблица 15.19

**Морфологическая классификация нефрита Шенлейн-Геноха**

<b>Класс I</b>	Минимальные изменения
<b>Класс II</b>	Выраженная мезангиальная пролиферация без полулуний
<b>Класс III</b>	Мезангиопролиферативный ГН с полулуниями <50% IIIa. Фокально IIIb. Диффузно
<b>Класс IV</b>	Мезангио-пролиферативный гломерулонефрит с полулуниями 50–75% IVa. Фокально IVb. Диффузно
<b>Класс V</b>	Мезангио-пролиферативный гломерулонефрит с полулуниями >75% Va. Фокально Vb. Диффузно
<b>Класс VI</b>	Мембранопролиферативный (мезангиокапиллярный) гломерулонефрит

рассматривать поражение почек в рамках системного заболевания сложно. Специфическими иммунологическими маркерами для IgA-нефропатии (как первичной, так и вторичной) является повышение титра циркулирующих иммунных комплексов, содержащих IgA, однако, по литературным данным, повышение титра IgA при IgA-нефропатии отмечается в 50–60% случаев. В ряде случаев могут повышаться титры антинейтрофильных антител, содержащих также IgA. При выраженной активности заболевания отмечается умеренная анемия, тромбоцитопения, возможен лейкоцитоз и увеличение СОЭ.

**Дифференциальный диагноз.** При наличии типичных клинических признаков диагностика не вызывает затруднений. Дифференциальный диагноз проводят с СКВ, периаартериитом, инфекционным эндокардитом, постинфекционным гломерулонефритом и эссенциальной криоиммуноглобулинемией.

**Лечение.** Тактика ведения больного капилляротоксическим нефритом определяется клинико-морфологическими маркерами заболевания. В ряде случаев, когда

Таблица 15.20

**Лечение капилляротоксического нефрита**

<b>I и II</b>	Антиагреганты
<b>IIIa</b>	Стероиды + антиагреганты + антикоагулянты
<b>IIIb</b>	Метилпреднизалон + урокиназа (пульс) + стероиды + антиагреганты + антикоагулянты (МУС)
<b>IVa, IVb</b>	МУС + циклофосфамид (МУЦ)
<b>Va, Vb</b>	МУЦС
<b>VI</b>	МУЦС
<b>Пациенты с быстро-прогрессирующим нефритическим синдромом</b>	МУЦС с плазмаферезом
<b>Пациенты с нефритическим синдромом</b>	МУС или МУЦС, в зависимости от морфологической картины

гломерулонефрит проявляется минимальным мочевым синдромом в виде микропротеинурии и микрогематурии, лечение может быть только симптоматическим. При развитии более тяжелых изменений в лечении используется иммуносупрессивная терапия в сочетании с антикоагулянтной и антиагрегантной терапией. Использование плазмафереза при капилляротоксическом нефрите оправдано при тяжелых формах нефрита, а именно – при быстро прогрессирующем течении.

Схемы лечения гломерулонефрита в зависимости от морфологической формы представлены в таблице 15.20.

### ***Гранулематоз Вегенера***

Гигантоклеточный гранулематозно-некротический системный васкулит с избирательным в начале болезни поражением верхних и нижних дыхательных путей и легких, а в последующем, и почек.

Первое описание гранулематоза Вегенера (ГрВ) относится к 1931 году, когда Н. Klinger описал необычную форму узелкового периартериита. F. Wegener (1936, 1939) выделил заболевание как самостоятельный синдром, а в 1954 г. G. Godman и J. Churg сформулировали современные клинико-морфологические критерии диагноза, с характерной триадой признаков: 1) некротизирующий гранулематозный васкулит верхних дыхательных путей; 2) гломерулонефрит; 3) системный некротизирующий васкулит с поражением артерий мелкого калибра и венозного русла.

**Этиология** ГрВ, также как и других васкулитов находится в стадии изучения. Однако среди экзогенных факторов способных вызвать ГрВ, могут рассматриваться как стафилококк, так и тяжелые металлы.

**Эпидемиология.** В детском возрасте ГрВ наблюдается достаточно редко. Так, выявлено всего 40 детей с ХПН, развившейся на фоне ГрВ, среди детской популяции в США за последнее десятилетие. Более того, эпидемиологическое изучение данного заболевания показало, что наиболее часто оно встречается в Северной Европе. С другой стороны, в Новой Зеландии выявляемость ГрВ составляет 152 человека на миллион, что эквивалентно встречаемости в Северной Европе.

**Патогенез.** ГрВ – одна из форм системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), так называемые АНЦА-ассоциированные васкулиты. Это мультифакториальное заболевание, характеризующееся наличием специфических АНЦА к протеинкиназе 3 (PR3). Иммунологическая составляющая патогенеза ГрВ состоит из образования антител к активным нейтрофилам, которые экспрессируют на своей поверхности PR3. Это взаимодействие происходит под контролем таких факторов, как Fc-γ-рецепторов IIa интегринов на поверхности эндотелиальных клеток. АНЦА способствуют прикреплению циркулирующих нейтрофилов на поверхности эндотелия. Нейтрофилы и моноциты, активированные АНЦА, экспрессируют провоспалительные цитокины, такие как ФНОα и ИЛ-8.

**Клиника.** Несмотря на то, что данное заболевание весьма редко наблюдается в детском возрасте, однако описаны случаи дебюта ГрВ у детей раннего возраста. Общие проявления: лихорадка, общая слабость, похудание, артралгии и (или) миалгии, реже артриты.

Поражение верхних дыхательных путей (ВДП) наблюдается у 90% больных и характеризуется ринитом с язвенно-некротическими изменениями слизистой оболочки придаточных пазух, гортани, трахеи (упорный насморк с серозно-сукровичными выделениями, боли в области придаточных пазух, носовые кровотечения, возможна перфорация носовой перегородки, деформация носа по типу седловидной, серозно-гнойный средний отит).

Вовлечение легких наблюдается более чем у 80% больных (кашель с гнойно-сукровичной мокротой, кровохарканье, пневмонии со склонностью к распаду и образованию полостей в легких) (рис. 15.11). У 1/3 больных рентгенологические признаки могут не сопровождаться клиническими проявлениями легочной патологии.

Поражение почек в детском возрасте наблюдается от 10% до 100%. У 2/3 больных гломерулонефрит при ГрВ приобретает быстро прогрессирующее течение со значительной протеинурией, гематурией, нарушением функции почек, сопровождающихся уремией и гипертензией.

Язвенно-некротические поражения кожи выявляются у 15–25% больных детей. Сыпь носит полиморфный характер, может быть нодулярной, везикулярной или папулезной.

Полиартралгии и миалгии наблюдаются у большинства детей, особенно в разгар заболевания. Артриты выявляются реже.

**Поражение других органов и систем.** Глаза поражаются в 15% случаев – эписклерит, периорбитальная гранулема с экзофтальмом и потерей зрения вследствие ишемии зрительного нерва. Периферическая нервная система – в 15% асимметричная полинейропатия. Сердце – у 5% больных перикардит. Поражение миокарда или коронарных артерий, а также ЖКТ не характерно.

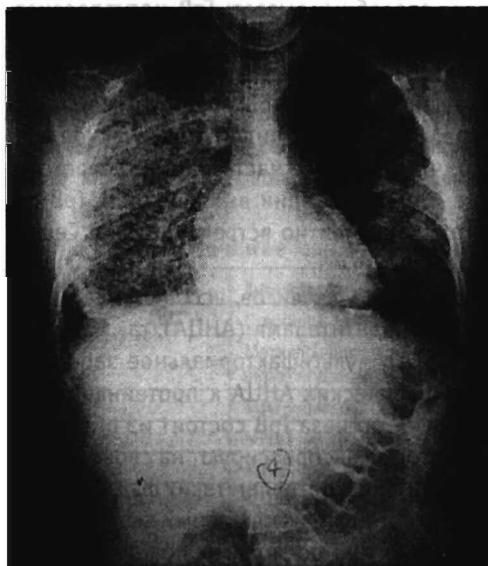


Рис. 15.11. Рентгенограмма 11-летней девочки с гранулематозом Вегенера

Выделяют две формы ГрВ – локализованную и генерализованную. При *локализованной форме* поражаются преимущественно верхние дыхательные пути (или глаза): затрудненное носовое дыхание, упорный насморк с неприятным запахом, скопление кровянистых корок в носу, носовые кровотечения, осиплость голоса; перечисленные симптомы то затухают, то обостряются. При *генерализованной форме* имеют место лихорадка различной выраженности, ознобы и поты, полиморфные сыпи и геморагии, надсадный приступообразный кашель с гнойно-кровянистой мокротой, картина пневмонии с склонностью к абсцедированию и появлению выпота, нарастание легочно-сердечной недостаточности, симптомы поражения почек (протеинурия, гематурия, почечная недостаточность), возможны артриты, артралгии и миалгии, анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, ускорение СОЭ.

У ряда больных поражение верхних дыхательных путей, легких, периферической нервной системы развиваются в отсутствие гломерулонефрита. Такие случаи относят к *ограниченному варианту* ГрВ. Следует подчеркнуть, что выделение клинических вариантов ГрВ условно, так как преимущественное поражение того или иного органа может быть лишь стадией прогрессирования болезни.

В течение болезни выделяют 4 стадии:

**I. Риногенный гранулематоз** (гнойно-некротический, язвенно-некротический риносинусит, назофарингит и ларингит с деструкцией костной и хрящевой перегородки, глазницы).

**II. Легочная стадия** – распространения процесса на легочную ткань.

**III. Генерализованное поражение** – изменения дыхательных путей, легких, почек, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта (афтозный стоматит, глоссит, диспептические расстройства).

**IV. Терминальная стадия** – почечная и сердечно-легочная недостаточность, приводящая к гибели в течение года от начала болезни.

**Диагностика.** Примерно у 25% больных в начальной стадии признаки поражения почек или легких отсутствуют; у 50% больных ГрВ диагностируется в первые 3–6 месяцев от начала болезни, а у 7% заболевание не диагностируется даже в течение 5–16 лет от появления первых клинических симптомов.

Таблица 15.21

Классификационные критерии диагноза ГрВ (Leavitt R.Y. et al, 1990)

Критерий	Определение
1. Воспаление носа и полости рта	Язвы в полости рта, гнойные или кровянистые выделения из носа
2. Изменения при рентгенологическом исследовании легких	Узелки, инфильтраты или полости
3. Изменения мочи	Микрогематурия (>5 эр в п/з) или скопления эр в осадке мочи
4. Биопсия	Гранулематозное воспаление в стенке артерии или периваскулярном или экстравазальном пространстве

Классификационные критерии ГрВ представлены в табл. 15.21. Два критерия и более обладают специфичностью 92% и чувствительностью 88%. Решающее значение имеет биопсия. При отсутствии последней или при наличии сложности выполнения и не информативности полученных данных, вводится дополнительный критерий – *кровохарканье* (чувствительность 87%, специфичность 93%).

Основными лабораторными признаками болезни являются:

- нормохромная анемия, тромбоцитоз, нейтрофильный лейкоцитоз;
- ускорение СОЭ, повышение уровня СРБ, коррелирующие с активностью заболевания. В 50% случаев может быть обнаружен ревматоидный фактор (неспецифический маркер активности ГрВ);
- уровень сывороточных Ig в пределах нормы, повышение содержания ЦИК, гипокомplementемия; появление АТ к мембране клубочков не характерно;
- АНЦА – у 40–99% больных. Специфичность антител к протеиназе (с-АНЦА) для диагностики ГрВ достигает 98%, однако чувствительность колеблется 33–99%. АНЦА обнаруживаются у 30–40% больных с ограниченными или генерализованными формами ГрВ в период ремиссии, у 70–80% больных в период активности и у 80–99% с активным генерализованным ГрВ. Имеются данные, что повышение титров АНЦА может предшествовать появлению клинических признаков обострения;
- биопсия легких (биопсия придаточных пазух малоинформативна) – открытая биопсия инфильтративных или полостных образований;
- биопсия почек позволяет определить степень их поражения, что крайне важно для раннего выявления почечной патологии. Характерен фокальный некротизирующий нефрит с полулуниями. При иммуногистохимическом исследовании свечения иммуноглобулинов нет, в связи с чем нефрит при ГВ называют малоиммунным (пауцииммунным) (рис. 15.12, см. цв. вкл.).

**Дифференциальный диагноз.** *Генерализованный вариант ГрВ* дифференцируют с заболеваниями, проявляющимися легочно-почечным синдромом: узелковым периартериитом (исключается по данным биопсии кожных высыпаний, локализации поражений сосудов, эозинофилия не типична для ГрВ, а для полиартрита не характерно гранулематозное воспаление тканей носа и легких), микроскопическим полиартериитом, синдром Churg-Straus (Чарга-Стросса), синдромом Гудпасчера, геморрагическим васкулитом, СКВ (антиядерные антитела, LE-клетки, снижение уровня комплемента), стрептококковой пневмонией с гломерулонефритом, подострым бактериальным эндокардитом в фазе сосудистого поражения почек (положительные посевы крови, изменчивые кардиальные шумы).

При преимущественном поражении почек дифференциальный диагноз проводят с подострым экстракапиллярным гломерулонефритом.

**Локальный и ограниченный вариант ГрВ.** Дифференциальная в диагностика локализованной формы проводится, прежде всего, с инфекцией верхних дыхательных путей (микобактериозы, микозы, гельминтозы, актиномикоз, сифилис), опухолями (сквамозная карцинома, экстранодальная лимфома). Гранулематозные инфекции легких (микобактериозы, микозы) могут сочетаться с васкулитом и некрозом, биопсия легких должна проводиться только после получения отрицательных результатов культурального исследования.

**Лечение.** Основными компонентами лечения являются стероиды и циклофосфамид. В случае тяжелых форм нефрита стероиды используют в виде пульс-терапии метипредом в дозе 15–30 мг/кг ежедневно в течении 3 дней. Затем переходят на пероральный прием в дозе 1,5 мг/кг/сут (максимально 60 мг/сут) в сочетании с приемом циклофосфамида в дозе 2 мг/кг/сут. При быстро прогрессирующем течении нефрита циклофосфамид вводится внутривенно в дозе 750 мг/м<sup>2</sup>, с частотой 1 раз в 10–14 дней, с последующим переходом на пероральный прием. Индукционная терапия продлевается до получения значимого клинико-лабораторного улучшения, в дальнейшем доза кортикостероидов снижается до 1 мг/кг/сут, а затем – на 10 мг каждые 2 недели до дозы 10 мг/сут. Поддерживающая терапия должна длиться не менее 1 года. Долгое время обсуждается использование плазмафереза в лечении ГрВ. Однако эффективность плазмафереза при ГрВ не доказана. Другим препарата выбора для индукционной терапии может быть метотрексат в дозе 15 мг/неделю в течение 12 месяцев.

Для профилактики инфекционных осложнений со стороны верхних дыхательных путей – триметоприм (8–10 мг/кг/сут) / сульфометаксозон (20 мг/кг/сут).

Имеются сообщения о положительном эффекте лечения человеческим донорским поливалентным иммуноглобулином. Также есть данные об эффективности циклоспорина А.

**Прогноз.** При отсутствии лечения средняя продолжительность жизни составляет 5 месяцев. Причины смерти: дыхательная и почечная недостаточность, интеркуррентные инфекции. Сочетанная терапия циклофосфаном и стероидами приводит к 4-летней ремиссии у 93% больных, у некоторых – до 10 лет.

### ***Микроскопический полиартериит***

Микроскопический полиангиит – некротизирующий васкулит с минимальными иммунными депозитами или без них, поражающий мелкие сосуды (артериолы, капилляры, венулы), реже артерии среднего калибра, с преобладанием в клинической картине некротизирующего ГН и лёгочного капиллярита.

Заболевание описано J. Davson и соавт. в 1948 г. как отдельный вариант узелкового полиартериита, при котором редка АГ, но имеется фокальный некротизирующий ГН, свидетельствующий о поражении мелких сосудов. Форма поражения почек (сегментарный некротизирующий малоиммунный ГН), объединяющая микроскопический полиангиит, гранулематоз Вегенера и БПГН без

экстраренальных признаков васкулита, подтверждает правомочность выделения микроскопического полиангиита в самостоятельную нозологическую форму, отличную от узелкового полиартериита. Обнаружение в крови больных микроскопическим полиангиитом АНУА позволило отнести эту форму системного васкулита в группу АНУА-ассоциированных васкулитов, а ГН при этой форме васкулита – к малоиммунному БПГН, ассоциированному с наличием АНУА (тип III по R. Glasscock, 1997).

**Эпидемиология.** В настоящее время микроскопический полиангиит регистрируют почти в 10 раз чаще узелкового полиартериита. Заболеваемость микроскопическим полиангиитом составляет 0,36 на 100 000 населения. Заболевание чаще развивается в возрасте 50–60 лет и очень редко в детском возрасте, практически с одинаковой частотой у мужчин и женщин.

**Этиология и патогенез.** Инфекционные агенты играют триггерную роль в развитии МП, однако специфический антиген не выявлен. Основные представления о роли АНУА в патогенезе системных васкулитов были изложены при описании гранулематоза Вегенера. В отличие от последнего, у большинства больных микроскопическим полиангиитом в крови обнаруживают рАНУА против миелопероксидазы (МРО). Существенную роль в формировании антител к МРО отводят IgG. В экспериментальных исследованиях на мышах было обнаружено, что комплекс IgG с МРО нейтрофилов, вызывал у них развитие некротизирующий полулунный гломерулонефрит.

**Клиника.** Микроскопический полиангиит начинается с лихорадки, мигрирующих артралгий и миалгий, геморрагической пурпуры, снижения массы тела. Около трети больных в дебюте болезни страдают язвенно-некротическим ринитом. В отличие от гранулематоза Вегенера изменения верхних дыхательных путей носят обратимый характер, не сопровождаются деструкцией тканей и поэтому не приводят к деформации носа. При биопсии слизистой оболочки носа не выявляют гранулём, а отмечают лишь неспецифическое воспаление. Проявления поражений внутренних органов при микроскопическом полиангиите и гранулематозе Вегенера схожи.

Прогноз определяет поражение лёгких и почек. Лёгкие вовлекаются в патологический процесс у 50% больных. Клинически отмечают кровохарканье, одышку, кашель, боли в грудной клетке. Наиболее опасный симптом – лёгочное кровотечение, которое становится основной причиной смерти больных микроскопическим полиангиитом в остром периоде. Рентгенологически выявляют массивные инфильтраты в обоих лёгких, признаки геморрагического альвеолита.

Поражение почек обнаруживают у 90–100% больных микроскопическим полиангиитом. Оно проявляется в большинстве случаев симптоматикой БПГН с нарастающей почечной недостаточностью, стойкой гематурией и умеренной протеинурией, не достигающей, как правило, нефротического уровня. В почках обнаруживают морфологическую картину фокального сегментарного некротизирующего ГН с полулуниями, идентичного ГН при гранулематозе Вегенера. В



отличие от последнего, поражению почек при микроскопическом полиангиите не свойственны интерстициальные гранулёмы и некротизирующий васкулит эфферентных *vasa recta* и перитубулярных капилляров. Артериальная гипертензия выражена умеренно и, в отличие от гранулематоза Вегенера, развивается не часто. Около 20% больных, как и при гранулематозе Вегенера, имеют в момент установления диагноза выраженную почечную недостаточность и нуждаются в проведении гемодиализа, который в дальнейшем удаётся прекратить у большинства из них. Наряду с почками и лёгкими при микроскопическом полиангиите поражаются ЖКТ и периферическая нервная система. Характер их поражения такой же, как и при гранулематозе Вегенера.

**Диагностика.** У больных микроскопическим полиангиитом обнаруживают увеличенное СОЭ, умеренную гипохромную анемию, нарастающую в случае лёгочного кровотечения, нейтрофильный лейкоцитоз, повышение концентрации С-реактивного белка. В отличие от узелкового полиартериита маркёры HBV отсутствуют у большинства пациентов. Почти у 80% больных в крови выявляют ANCA, преимущественно к миелопероксидазе (p-АНУА), однако у 30% – с-ANCA.

**Дифференциальная диагностика.** Микроскопический полиангиит диагностируют на основании клинической картины, морфологических и лабораторных данных. Однако почти у 20% больных не обнаруживают АНУА в крови, а биопсию почки не всегда возможно провести. В этих случаях сочетание БПГН с другими симптомами васкулита мелких сосудов позволяет заподозрить некротизирующий васкулит.

Поскольку лечение микроскопического полиангиита и гранулематоза Вегенера одинаково при наличии тяжёлых висцеритов, определяющих прогноз, нет необходимости в чётком разграничении этих форм системных васкулитов. При дифференциальной диагностике микроскопического полиангиита и узелкового полиартериита следует руководствоваться клинико-лабораторными особенностями обоих заболеваний. Для узелкового полиартериита характерны абдоминальный болевой синдром и полинейропатия, тяжёлая, иногда злокачественная, АГ, которая практически не возникает у больных микроскопическим полиангиитом, скудный мочевого синдром, аневризмы или стеноз сосудов при ангиографии, частое инфицирование HBV. При микроскопическом полиангиите чаще выявляют сочетание геморрагического альвеолита с БПГН, АНУА в сыворотке крови. При почечно-лёгочном синдроме у больных микроскопическим полиангиитом необходима дифференциальная диагностика с целым рядом заболеваний, характеризующихся сходной клинической симптоматикой.

**Лечение.** Для лечения микроскопического полиангиита как одной из форм АНУА-ассоциированного васкулита используют сочетание глюкокортикоидов с цитостатиками. Принципы и режимы иммунодепрессивной терапии аналогичны таковым, применяемым для лечения гранулематоза Вегенера. При лечении малоиммунного БПГН в рамках микроскопического полиангиита возможно применение более короткого курса лечения циклофосфаном для индукции ремис-

сии с последующим переходом на терапию азатиоприном в качестве поддерживающей терапии, хотя при наличии геморрагического альвеолита, сочетающегося с БПГН, такой режим терапии не используют. Тяжёлый лёгочный васкулит в рамках микроскопического полиангиита служит показанием для проведения повторных курсов плазмафереза и внутривенного введения иммуноглобулина. Другим показанием для назначения иммуноглобулина считают резистентность к активной иммуносупрессивной терапии, под которой понимают отсутствие эффекта (продолжающееся прогрессирование васкулита) после 6 недель и более применения глюкокортикоидов и цитостатических препаратов.

**Прогноз.** Прогноз при микроскопическом полиангиите, как и при гранулематозе Вегенера, определяется поражением лёгких и почек. Прогностически неблагоприятным фактором в отношении общей выживаемости больных является кровохарканье. Уровень креатинина в крови, до начала лечения превышающий 150 мкмоль/л, служит фактором риска развития ХПН. Принимая во внимание частоту развития массивных лёгочных кровотечений, являющихся основной причиной смерти больных микроскопическим полиангиитом, даже при сочетанном применении глюкокортикоидов и цитостатиков 5-летняя выживаемость составляет 65%. Наряду с лёгочными кровотечениями в остром периоде летальный исход часто наступает от инфекционных осложнений.

### ***Синдром Чарга-Стросс***

Синдром Чарга-Стросс (ЧСС) – был выделен первоначально как особая форма узелкового полиартериита. Заболевание представляет собой аллергический гранулематоз в сочетании с ангиитом. Чарг и Стросс в 1951 г. описали результаты аутопсии тринадцати пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. Течение заболевания сопровождалось лихорадкой, эозинофилией, сердечной и почечной недостаточностью и периферической нейропатией.

**Эпидемиология.** Синдром Чарга-Стросс в детском возрасте встречается с той же частотой, что и гранулематоз Вегенера. Мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой. Болеют в основном подростки.

**Этиология.** Этиология заболевания не выяснена, так же как и при ГрВ, определенная роль отводится ингаляционным аллергенам и вакцинации. Описано развитие ЧСС после применения макролидов.

**Патогенез.** Представления о патогенезе заболевания не до конца разработаны. Остается неясным, в какой мере эозинофилы вовлечены в процесс сосудистого повреждения, хотя имеются данные о повышении уровня таких маркеров эндотелиального повреждения, как эозинофильный катионный протеин и растворимый тромбомодулин, у больных с активной фазой ЧСС. Важную роль может играть открытый недавно эозинофил-специфичный хемокин – эотаксин. У 50–70% больных ЧСС выявляются АНУА (как правило, рАНУА к МРО). При контакте АНУА с их мишенью происходит дегрануляция нейтрофилов, высвобож-

дение свободных радикалов и лизосомальных ферментов, которые вызывают сосудистое повреждение. АНУА выявляются у 2/3 пациентов с ЧСС.

**Клиника.** У большинства больных отмечаются лихорадка, потеря веса и миалгии. Преобладающим поражением легких является бронхиальная астма, которая и является основным диагностическим критерием. Астма может предшествовать развитию васкулита, иногда являясь единственным симптомом в течение многих лет. Прогрессирование заболевания от астмы до развернутой картины васкулита в течение 3 лет свидетельствует об относительно плохом прогнозе. Описаны случаи, когда астма развивалась незадолго до появления васкулита или одновременно с ним.

В течении заболевания выделяют три основные фазы. В первом периоде, который может длиться несколько лет, имеют место различные аллергические реакции, включающие ринит, поллиноз и астму. Второй период характеризуется эозинофилией, на этом этапе нередко диагностируются синдром Леффлера, эозинофильная пневмония и эозинофильный гастроэнтерит. В третьей фазе преобладают признаки системного васкулита.

При ЧСС поражаются как **верхние, так и нижние отделы респираторного тракта**, но воспалительные изменения верхних дыхательных путей выражены значительно меньше, чем при ГрВ. Рентгенологически могут выявляться непостоянные мигрирующие затемнения или узелки в легких. По сравнению с ГрВ узелки меньшего размера, полости обычно не обнаруживаются.

У 2/3 больных имеются **кожные проявления** – пурпура, петехии в области нижних конечностей, узелки в области локтевых сгибов, иногда на коже головы. Реже встречаются уртикарная сыпь и язвы. Нередки мигрирующие артриты и артралгии, у большинства этих больных обнаруживается ревматоидный фактор.

У 60–70% больных имеются множественные мононевриты, реже – симметричная **полинейропатия**, еще реже – инсульты и ишемическая нейропатия зрительных и других черепно-мозговых нервов, казуистически редко – эписклерит, экзофтальм и псевдоопухоли орбиты.

Поражения **желудочно-кишечного тракта** проявляются болями в животе, диареей у трети больных. Причиной является эозинофильный гастроэнтерит, перфорации кишечника вследствие некротизирующего васкулита, васкулит мезентериальных сосудов. Поражение сердца – васкулит коронарных сосудов, эозинофильный миокардит и перикардит – отмечается лишь у 20% больных, но обуславливает до 50% летальных исходов. Описан эндокардит Леффлера.

Вовлечение почек происходит более чем у половины больных, однако обычно не является тяжелым. ГН с выраженным нарушением функции почек встречается при ЧСС гораздо реже, чем при других васкулитах мелких сосудов и составляет, по данным разных авторов, лишь около 6% случаев, хотя в последние годы стали появляться сообщения о возможности развития тяжелой почечной недостаточности. Гистологически поражение почек может проявляться как собственно васкулит и напоминать изменения, обнаруживаемые при других некротизирующих

васкулитах, “малоиммунный” БПГН отмечается с частотой до 45% случаев ЧСС. Однако, в отличие от других некротизирующих васкулитов, при ЧСС отмечается распространенная эозинофильная инфильтрация, особенно в интерстиции. Помимо поражения собственно ткани почек, почечная недостаточность может быть обусловлена, так же как и при микроскопическом полиартрите, обструктивной уropатией вследствие васкулита сосудов, снабжающих мочеточники и нижние отделы мочевого тракта.

**Диагностика.** Среди лабораторных признаков основным является эозинофилия, титры ANCA не всегда отражают активность заболевания, в некоторых случаях отмечается повышение уровня IgE. Так же как и для ГрВ и микроскопическом полиартрите, характерны нормохромная нормоцитарная анемия, ускорение СОЭ и повышение уровня СРБ.

**В настоящее время Американская коллегия ревматологов выделяет 6 критериев этого заболевания:**

1. астма;
2. эозинофилия свыше 10% от общего количества лейкоцитов;
3. моно- или полинейропатия;
4. рентгенологические признаки легочных инфильтратов;
5. патология гайморовых пазух;
6. экстраваскулярная эозинофилия по данным биопсии.

Наличие четырех и более признаков является специфичным в 99,7%.

**Дифференциальный диагноз.** Дифференциальный диагноз проводится со всеми АНЦА – ассоциированными васкулитами.

**Лечение.** Глюкокортикоиды являются препаратами выбора при ЧСС, дозы и длительность подбираются индивидуально (1–2 мг/кг/сут.). Многие пациенты получают глюкокортикоиды в связи с астмой еще до развития васкулита. Чаще всего эффект наступает достаточно быстро. С целью уменьшения побочных эффектов после достижения ремиссии рекомендуется альтернирующая схема. Для лечения аллергического ринита могут назначаться глюкокортикоиды интраназально. В тяжелых случаях (астматический статус, тяжелая множественная мононейропатия, БПГН, легочные кровотечения) рекомендуется пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 15 мг/кг/сут ежедневно в течение 2–3 дней с последующим переходом на пероральный прием в дозе 40–60 мг/сут.

При отсутствии эффекта рекомендуется присоединение цитостатика – циклофосфамида, хотя преимущества пульс-терапии циклофосфамидом для больных с ЧСС в настоящее время не доказаны, так же как и эффективность плазмафереза. Тем не менее некоторые авторы рекомендуют рутинное применение циклофосфамида по схемам, принятым для других АНЦА – ассоциированных васкулитов. Обоснованием этой тактики является предположение, что к тому времени, когда станет очевидной неэффективность кортикостероидов у некоторой части больных, у них могут уже развиваться необратимые тканевые изменения.

Интерферон, являющийся ингибитором эффекторных функций эозинофилов, был успешно применен у нескольких больных ЧСС с агрессивным течением заболевания. Изучается эффективность метотрексата, внутривенного иммуноглобулина, циклоспорина, моноклональных антител, антагонистов рецепторов лейкотриена.

### **Прогноз:**

Прогноз более благоприятный, чем при других АНЦА – ассоциированных васкулитов. Неблагоприятным фактором является короткий интервал между началом астмы и развитием васкулита. Почечный прогноз достаточно благоприятный, обострения почечного процесса после достижения ремиссии редки.

### ***Узелковый периартериит (periarteritis nodosa)***

**Узелковый периартериит (УП)** – это острое, подострое или хроническое иммунокомплексное заболевание, в основе которого лежит поражение периферических и висцеральных артерий, преимущественно мелкого и среднего калибра.

Впервые Kussmaul и Maier в 1866 г. описали своеобразное заболевание артерий, протекающее с брайтовым нефритом и быстропрогрессирующим мышечным параличом. При морфологическом исследовании почек ими обнаружены аневризмы сосудов и инфаркты.

**Эпидемиология.** Заболевание встречается достаточно редко в детском возрасте с одинаковой частотой у девочек и мальчиков. Наиболее часто наблюдается у детей в возрасте 9–11 лет, но может встречаться и в раннем возрасте. Достаточно часто встречается в турецких и японских семьях. Семейные случаи крайне редки, однако УП может быть ассоциирован с семейной средиземноморской лихорадкой, в связи с повышенной провоспалительной реактивностью.

**Этиология.** Узелковый периартериит, как и другие формы системных васкулитов, относится к полиэтиологическим заболеваниям. Возможными причинами его возникновения могут быть лекарственные препараты, вакцинация, вирус гепатита С, парвовирус В19, цитомегаловирус. Однако считается, что классической инфекцией, с которой ассоциирован узелковый периартериит является вирус гепатита В.

**Патогенез.** Узелковый периартериит относится к иммунокомплексным заболеваниям. Комплекс эндогенных и экзогенных факторов приводит к гиперергической ответной реакции организма с развитием гиперчувствительности немедленного и замедленного типов. Гиперчувствительность немедленного типа проявляется в виде острой лихорадочной реакции, нарушения коагуляции, фибриноидного некроза стенки мелких и средних артерий с периваскулярной воспалительной инфильтрацией. В результате гиперчувствительности замедленного типа нарушаются гуморальные и клеточные иммунные механизмы – образуются иммунные комплексы с вирусным или лекарственным антигеном, антитела к сосудистой стенке, развивается диспротеинемия, увеличивается содержание иммуноглобулинов М, G, E, возникает диссоциация Т- и В-лимфоцитов.

**Клиника.** Узелковый периартериит у большинства детей начинается остро: повышается температура, которая в течение нескольких недель ежедневно достигает 38–39°C и через несколько часов падает до нормальной; отмечаются профузный пот, снижение массы тела. Позже появляются боли в суставах, мышцах и признаки системного поражения сосудистого русла. Реже заболевание развивается исподволь, подостро, когда у ребенка длительно отмечаются слабость, недомогание, субфебрильная температура или немотивированное кратковременное повышение температуры, и только через несколько месяцев появляются типичные клинические синдромы: кожный, тромбангиитический, неврологический, кардиальный, абдоминальный и почечный. Последовательность появления синдромов, варианты их сочетания у больных бывают различными, что обуславливает чрезвычайный полиморфизм узелкового периартериита.

**Кожный и тромбангиитический синдромы** при УП у детей встречаются значительно чаще, чем у взрослых больных. Типичными кожными изменениями считаются древовидное или сетчатое ливедо (стойкие цианотичные пятна в виде ветвей дерева или выраженной мраморности), подкожные или внутрикожные узелки и локальные отеки. Ливедо встречается у большинства больных, располагается чаще на дистальных отделах конечностей, но иногда распространяется на лицо, грудную клетку, ягодицы.

**Тромбангиитический синдром** развивается почти у каждого третьего больного ребенка и проявляется острым формированием кожных некрозов, гангрены дистальных отделов конечностей, некрозами слизистых оболочек.

**Неврологический синдром** наблюдается у большинства больных детей. Сосудистые изменения могут происходить в головном и спинном мозге, периферических нервных стволах и вегетативных ганглиях. У больного могут отмечаться сочетания симптомов поражения различных уровней нервной системы. Неврологические расстройства чаще носят мигрирующий характер. Например, вначале появляются центральные нарушения или патология вегетативной нервной системы, а при последующих обострениях присоединяются признаки поражения периферической нервной системы.

Наиболее часто отмечаются церебральные сосудистые кризы. Церебральный сосудистый криз развивается внезапно: появляется головная боль, иногда рвота, затем ребенок теряет сознание, начинаются клонико-тонические судороги, резко повышается артериальное давление. Поражение периферической нервной системы проявляется асимметричным полиневритом, причисляемым к классическим признакам заболевания. Полиневрит развивается остро: появляются гиперестезия в зоне поражения, затем сильные боли по типу каузалгии и в течение различного периода (от нескольких часов до нескольких недель) развиваются параличи дистальных отделов конечностей. Чаще поражаются крупные нервные стволы: лучевой, локтевой, срединный, седалищный, малоберцовый. Характерна асимметричность поражения.

Из висцеральных органов наиболее часто поражаются сердце и органы брюшной полости. На высоте активности УП почти у всех больных отмечается кардиальный синдром. Для УП характерны коронарит вплоть до инфаркта миокарда и миокардит, реже – перикардит. Клинически у больных определяются расширение границ сердца, выраженная тахикардия, систолический шум над областью сердца.

Одно из ведущих мест в клинической картине УП занимает **абдоминальный синдром**. Наиболее часто наблюдаются приступообразные боли в животе, которые могут сопровождаться диспепсическими явлениями. Пальпаторно определяются боли по ходу кишечника без признаков раздражения брюшины, умеренное увеличение печени, а иногда и селезенки. Боли и диспепсические явления исчезают на фоне патогенетической терапии, гепатоспленомегалия обычно удерживается в течение нескольких недель до наступления ремиссии. В тяжелых случаях, особенно при поздней диагностике и несвоевременной терапии, могут развиваться локальные или диффузные язвы, некрозы или гангрена кишечника, аппендицит.

**Легочный синдром** у большинства больных не имеет ярких клинических проявлений. Характерными легочными проявлениями УП являются синдром гиперэозинофильной бронхиальной астмы и инфаркт легкого, но в отличие от взрослых больных у детей названные синдромы встречаются крайне редко.

**Почечный синдром** встречается реже других висцеральных синдромов. Тем не менее, в настоящее время прогноз узелкового периаартериит, в значительной мере, зависит от того, вовлечены ли в патологический процесс почки. Особого внимания заслуживает характерный для данного заболевания синдром артериальной гипертензии, обусловленный ишемией юстагломерулярного аппарата почек с нарушением механизма ренин – ангиотензин – альдостерон. Изменения мочевого осадка в таких случаях незначительны (умеренная протеинурия и микроэритроцитурия), функциональное состояние почек не нарушается. Тяжесть состояния детей и серьезность прогноза обусловлены стойко повышенным артериальным давлением, величина которого составляет 140/90–180/120 мм рт.ст. а иногда достигает 220/110–240/170 мм рт.ст. В активном периоде болезни у детей с синдромом артериальной гипертензии нередко возникают нарушения мозгового кровообращения. При прогрессировании процесса артериальная гипертензия приобретает злокачественный характер, появляются признаки отека мозга, иногда развивается хроническая почечная недостаточность, возможны кровоизлияние в мозг и разрыв почки. При эффективной терапии наступает ремиссия. Уровень артериального давления снижается, гипертонические кризы не повторяются. Кроме синдрома артериальной гипертензии, у ряда больных в активный период отмечаются следовая протеинурия и преходящая микроэритроцитурия. С наступлением ремиссии изменения мочевого осадка полностью ликвидируются.

**Диагностика.** Для диагностики УП используют классификационные критерии Американской коллегии ревматологов

**Классификационные критерии узелкового периартериита:**

1. Потеря массы тела более чем на 4 кг.
2. Сетчатое ливедо (пятнистые, сетчатые изменения рисунка кожи на конечностях и туловище).
3. Боль и болезненность яичек.
4. Миалгия, слабость и болезненность в мышцах нижних конечностей.
5. Артериальная гипертензия.
6. Моно- и полинейропатии.
7. Изменения в анализах мочи или увеличение концентрации мочевины и креатинина.
8. Симптомы системного васкулита: одновременное поражение ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, легких или ЦНС.
9. Биопсия кожного лоскута: признаки лейкоциткластического васкулита.
10. Ангиографические изменения (аневризмы или окклюзии).

Наличие 3-х и более признаков дает возможность поставить диагноз узелкового периартериита

**Лабораторные признаки УП:** В активном периоде узелкового периартериита в периферической крови с большим постоянством определяются умеренная нормохромная анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ до 50–76 мм/ч, в ряде случаев эозинофилия (от 6 до 80%). Так же как и при других васкулитах, отмечается диспротеинемия со снижением количества альбумина и повышением содержания глобулинов сыворотки крови, преимущественно гамма-глобулиновой фракции. У большинства больных увеличиваются уровень серомукоидов, сиалопротеинов, иммуноглобулинов М, G, E, B-лимфоцитов, снижается количество Т-лимфоцитов. Нередко обнаруживается HBs-антиген. При исследовании системы свертывания крови отмечаются повышение содержания фибриногена и антифибринолизина, снижение толерантности плазмы к гепарину, уменьшение потребления протромбина. С наступлением клинко-лабораторной ремиссии все показатели нормализуются.

**Дифференциальный диагноз.** Дифференциальный диагноз гломерулонефрита при УП должен проводиться с другими, нефритами при системных васкулитах, таких как болезни Шенлейн-Геноха, СКВ, болезнь Кавасаки, гранулематоз Вегенера, а также при системных инфекциях.

**Лечение.** Основным (базисным) методом лечения узелкового периартериита является назначение кортикостероидов, обладающих быстрым противовоспалительным и иммунодепрессивным действием.

При узелковом периартериите глюкокортикоиды целесообразно назначать в высоких дозах (2 мг/кг, максимально 60 мг/сут.) в ранние сроки болезни до формирования тяжелой артериальной гипертонии и нефропатии с почечной недостаточностью. При тяжелом течении УП используется пульс-терапия метилпреднизалоном в 15–20 мг/кг не более 1 г в течении 3 дней. Общая продолжительность лечения глюкокортикоидами зависит от полученного результата.



Подразделение на клинические варианты имеет практическое значение для выбора лечения. При почечно-висцеральном варианте (или почечно-полиневритическом) в связи с высокой артериальной гипертензией лечение высокими дозами глюкокортикостероидов нежелательно. При недостаточном эффекте глюкокортикостероидов присоединяют иммунодепрессанты или противовирусные препараты (при наличии репликации вируса гепатита В). Сравнение эффективности различных цитостатиков при узелковом периартериите не выявило их особых преимуществ. Циклофосфамид дает возможность лучше контролировать течение узелкового периартериита, но не влияет на выживаемость. Пульс-терапию циклофосфамидом проводят чаще при fulминантном течении узелкового периартериита и быстро прогрессирующем гломерулонефрите.

Чаще показана комбинированная терапия небольшими дозами кортикостероидных препаратов (преднизолон – 10–15 мг/сут) и иммунодепрессантами. Применяют азатиоприн в дозе 2,0–2,5 мг/кг/сут. В тяжелых случаях возможно сочетание двух различных иммунодепрессантов. Поддерживающие дозы преднизолона составляют 5–10 мг/сут, а иммунодепрессантов (азатиоприн) – 50–100 мг/сут. При лечении иммунодепрессантами не следует забывать о возможных побочных реакциях (цитопения, инфекционные осложнения) и принимать соответствующие профилактические меры.

Репликация вируса гепатита В и поражение печени встречается достаточно часто у больных узелковым периартериитом. Учитывая возможность прогрессирования васкулита и гепатита, лечение цитостатиками таким больных не показано. Предложено сочетанное лечение глюкокортикоидами и противовирусными препаратами. Использованы человеческий лейкоцитарный интерферон и лейкоинтерферон у больных узелковым периартериитом. Такое лечение предусматривает сочетание двух механизмов действия – подавление репродукции вируса интерфероном и иммуностимулирующий эффект лейкоинферона. Первый опыт противовирусного лечения узелкового периартериита оказался обнадеживающим.

К другим методам лечения узелкового периартериита с инфекцией гепатита относится плазмаферез, особенно при быстро прогрессирующем гломерулонефрите.

С целью улучшения кровообращения применяют антикоагулянты, препараты, нормализующие микроциркуляцию. Гепарин вводят больным с тромбангиитическим синдромом и инфарктами внутренних органов 3–4 раза в день подкожно или внутривенно в суточной дозе 200–400 ЕД на 1 кг массы тела с учетом времени свертываемости крови. Лечение гепарином проводят до клинического улучшения. Для уменьшения тканевой ишемии назначают но-шпу, компламин, ксавин.

По показаниям назначают различные симптоматические средства. При выраженных болях в суставах, мышцах применяют болеутоляющие средства и даже наркотики. Детям с артериальной гипертензией проводят гипотензивную терапию.

**Прогноз.** Прогноз узелкового периартериита остается серьезным. Исходом заболевания может явиться относительная или полная ремиссия сроком от 4 до

10 и более лет. Но в тяжелых случаях исход может быть летальным. Причиной смерти являются перитонит, кровоизлияние в мозг или отек мозга с синдромом вклинения, реже – хроническая почечная недостаточность.

### **Синдром Гудпасчера**

**Введение.** Синдром Гудпасчера характеризуется сочетанным поражением легких и почек, проявляющийся клиникой острого гломерулонефрита и легочного альвеолярного кровотечения. Термин синдрома Гудпасчера используется при наличии легочно-почечного синдрома, который наблюдается при некоторых АНЦА-ассоциированных васкулитах, таких как гранулематоз Вегенера и микроскопический полиангиит.

В 1919 году Эрнест Гудпасчер описал клинический случай у 18-летнего подростка, у которого наблюдались повышение температуры, кашель, а затем кровохарканье и почечная недостаточность. На основе данного клинического случая, имя Гудпасчера часто ассоциируют с легочно-почечным синдромом, проявляющимся альвеолярным кровотечением и некротическим и пролиферативным гломерулонефритом, хотя причиной которого, как полагают, является васкулит, а не анти-GBM болезнь, в описанном Гудпасчером клиническом случае. Однако название синдрома Гудпасчера используется в более конкретных клинических состояниях, известное как болезнь Гудпасчера, характеризующаяся легочно-почечным синдромом, обусловленная образованием антител к базальной мембране клубочка (анти-GBM антител). Открытие роли анти-GBM антител принадлежит Лернеру и др. в 1967 году, которые раскрыли патогенетические основы для данной конкретной формы легочно-почечного синдрома. Авторы продемонстрировали, что линейное отложение анти-GBM антител вдоль базальной мембраны клубочка и альвеол приводит к развитию легочно-почечного синдрома.

**Эпидемиология.** Синдром Гудпасчера довольно редкое заболевание в детском возрасте. Частота заболеваемости одинаковая в обоих полах. Может наблюдаться в любом возрасте. Самое раннее наблюдение синдрома Гудпасчера зарегистрировано у ребенка 11 месяцев. Более того, у европейцев он наблюдается чаще.

По данным USRDS в Соединенных Штатах в 2008 г. синдром Гудпасчера как причина развития терминальной стадии хронической болезни почек отмечалось у 0,4% детей. В 2008 г. ежегодный отчет данных USRDS (данные 2002–2006 гг.) продемонстрировал, что средний возраст для пациентов с ХПН с первичной диагностикой синдрома Гудпасчера составлял 17 лет.

Ежегодная заболеваемость среди детей в Европе равна 1 случаю на 2 млн. населения. Последнее ретроспективное изучение этиологии терминальной почечной недостаточности у детей в Голландии в период от 1987–2001 гг. синдром Гудпасчера, как причина почечной недостаточности отмечалась у 4 (1,1%) из 351 случаев.

**Этиология.** Специфического этиологического фактора для синдрома Гудпасчера не обнаружено, однако среди причин обуславливающих образование анти-GBM антител можно отнести:

- **Генетическая предрасположенность.** Были описаны случаи анти-GBM синдрома у идентичных близнецов, братьев и сестер и двоюродных братьев. HLA-DR2 обнаруживается у 88% пациентов с анти-GBM заболеванием по сравнению с 25–32% в контрольной группе доноров крови. Одновременная экспрессия HLA-B8 и HLA-DR2 ассоциируется с плохим прогнозом из-за склонности к образованию полулуний в клубочках. Анти-GBM синдром прочно ассоциируется с HLA-DR15 и HLA-DR4 аллелями.
- **Экологические факторы.** Одним из важных факторов в развитии легочного синдрома является курение. В одном из исследований у взрослых пациентов было выявлено, что 47 из 51 пациента с легочным синдромом были курильщиками. Воздействие углеводородных растворителей, ассоциировано с развитием анти-GBM болезни. Пары бензина или промышленных растворителей, как считается, вызывают химические повреждения в легких и почках, стимулируя производство антител. Анти-GBM заболевание было зарегистрировано у 16-летней девочки-подростка, которая занималась токсикоманией.
- **Вирусные инфекции.** Инфекция верхних дыхательных путей наблюдалась в 20–61% случаев у взрослых пациентов с анти-GBM болезнью. Более того, отмечается ассоциация гриппа типа A2, с синдромом Гудпасчера.

**Патогенез.** В основе патогенеза болезни Гудпасчера лежит формирование антител к базальной мембране гломерул (анти-GBM антител) и альвеол. Образованные антитела вступают в реакцию гликопротеином GBM, с неколлагеновой областью 3 цепи IV типа коллагена (NC1). Это взаимодействие приводит к активации комплемента, инфильтрации полиморфноядерными лейкоцитами и моноцитами клубочка. Выпавший фибриноген в пространство Боумана, через поврежденную GBM, полимеризуется в фибрин посредством прокоагулянтных факторов, секретируемые активированными моноцитами, в результате чего образуются фибриноидные полулуния. Эти аутоантитела, как полагают, имеют перекрестную реакцию с альвеолярной базальной мембраной и могут вызвать аналогичные повреждения в легких. Выявлено, что степень сшивания с 3NC1 гексамеров базальной мембраны альвеол примерно в 3 раза выше, чем в GBM. Col 4 3NC1 эпитоп базальной мембраны альвеол менее доступный для анти-GBM антител. Для взаимодействия базальной мембраны легких с антителами необходимо предварительное их повреждение, которое может наблюдаться у курильщиков и пациентов с заболеваниями дыхательных путей.

**Клиника.** Для синдрома Гудпасчера характерна триада симптомов: гломерулонефрит (как правило, быстропрогрессирующий с полулуниями), легочное кровотечение и наличие анти-GBM антител. Однако болезнь может иметь разную клиническую картину. Обычно больной предъявляет жалобы на недо-

могание, усталость, повышение температуры до фебрильных цифр. Затем появляются легочные симптомы: кашель, одышка, кровохарканье. Признаки гломерулонефрита могут появиться позже и характеризуются от минимальных проявлений в виде мочевого синдрома (протеинурия, гематурия), до развития быстпрогрессирующего нефрита.

- Частота различных симптомов при анти-GBM нефрите представлена ниже:
  - Макрогематурия (10–41% взрослых).
  - Макропротеинурия (11–46% взрослых).
  - Отеки (25% пациентов).
  - Гипертония (3–11% у детей).
  - Олигоанурическая форма почечной недостаточности (11–35% больных).
- Легочное кровотечение может варьировать от умеренной до состояния угрожающего жизни. Симптомы поражения легких включают в себя:
  - Кровохарканье (82–90% взрослых).
  - Кашель (40–60% взрослых).
  - Экспираторная одышка (57–72% взрослых).
  - Усталость и слабость (38–66% взрослых).
  - Лихорадки, озноб, потоотделение (15–24% взрослых).
  - Тахипноэ.
  - Цианоз.
  - Инспираторные хрипы.
  - Бронхиальное дыхание.
- Неспецифические симптомы заболевания включают в себя:
  - Анемия (20–25%).
  - Недомогание.
  - Потеря веса.
  - Артралгии.
  - Лихорадка.
  - Бледность (коррелирует со степенью анемии).
  - Функциональный шум в сердце из-за анемии.

**Диагностика.** Диагностический алгоритм синдрома Гудпасчера состоит из следующих инструментально-лабораторных исследований:

**Биохимия крови:** гипопроteinемия, гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия при развитии нефротического синдрома, который редко встречается. Чаще в биохимии крови отмечаются признаки почечной недостаточности: повышение уровня креатинина, мочевины, мочевой кислоты, гиперкалиемия. Также отмечаются неспецифические признаки воспаления: диспротеинемия, со снижением гамма-фракций, повышение титра СРБ, следует отметить, что повышение уровня холестерина и триглицеридов у части больных при сохранном уровне общего белка и альбуминов следует рассматривать как признак активности воспалительного процесса, титры АСЛО, как правило, в пределах нормы.

**Клинический анализ крови:** анемия (нормоцитарная, гипохромная) коррелирует со степенью легочных кровотечений и почечной недостаточностью, для определения генеза анемии необходимо также определение количества ретикулоцитов. Лейкоцитоз со сдвигом влево отмечается более чем у половины больных. Повышение скорости оседания эритроцитов, в отличие от больных с васкулитом, выражено незначительно.

**Серологические исследования:** включают в себя определение титра иммуноглобулинов,  $C_3$ ,  $C_4$  компонентов комплемента, АНЦА (антинейтрофильных антител), антител к ДНК, антинуклеарного фактора, антитела к базальной мембране. Повышение анти-GBM антител отмечается у более 90% больных, у 20–30% может отмечаться повышение р-АНЦА (перинуклерные антитела к миелопероксидазе нейтрофилов). Остальные показатели мало изменяются.

**Общий анализ мочи:** протеинурия (у 70–96% больных) – степень может варьировать от микро- до степени нефротической протеинурии, отмечается как микро- (83–94% случаев), так и макрогематурия (10–40% случаев).

**Рентгенологическое исследование легких:** необходимо проводить при наличии легочной симптоматики. На рентгенограммах легких отмечаются пятнистые и диффузные инфильтраты, которые в отличие от инфекционных могут разрешаться в течение нескольких дней.

**Определение общей и жизненной емкости легких:** Прогрессирующее снижение отмечается при развитии фиброза легких после массивных легочных кровотечений.

**Биопсия.** Биопсия почек с иммуногистологическим исследованием ткани почек является абсолютным диагностическим и специфическим тестом для анти-GBM-нефрита. При иммуногистохимии отмечается линейное отложение IgG вдоль базальной мембраны (рис. 15.14, см. цв. вкл). Гистологически анти-GBM-нефрит характеризуется диффузным или фокальным некротическим нефритом с наличием полулуний. Линейное отложение IgG вдоль GBM можно наблюдать при помощи иммунофлуоресценции. Линейное отложение C3 компонента комплемента по GBM присутствует в двух третьих образцов биопсии.

**Дифференциальная диагностика. Идиопатический гемосидероз.** Имеют идентичную клиническую картину поражение легких. Отличается отсутствием почечной патологии и наличием анти-GBM антител.

**АНЦА – ассоциированные васкулиты.** Гранулематоз Вегенера и микроскопический полиангиит характеризуются почечно-легочным синдромом. Повышение титра р-АНЦА и с-АНЦА в сыворотки крови и наличие пауцимунного гломерулонефрита при морфологическом исследовании почек позволяет диагностировать данные заболевания и исключить болезнь Гудспачера.

**Системная красная волчанка.** Для поражения легких при СКВ характерно развитие плевритов, имеются специфические серологические маркеры, такие

Таблица 15.22

## Лечение синдрома Гудпасчера

Метилпреднизолон (внутривенно) пульс № 3	600–1000 мг/м <sup>2</sup> (максимум 1 г)
Преднизолон (per os)	1–2 мг/кг/сут (максимум 60–80 мг/сут) – 1 мес., затем перейти на альтернирующий прием с последующим снижением
Циклофосфамид (внутривенно)	Предпочтительно в виде пульс-терапии в течение 6 мес. 500–1000 мг/м <sup>2</sup>
<b>При очень тяжелых формах гломерулонефрита с потерей функции почек</b>	
Плазмаферез	Ежедневно 14 дней
Ретуксимаб	Протокол в тексте

как анти-ДНК антитела, АНФ, волчаночный антикоагулянт. Кроме того отмечается снижение титра C<sub>3</sub> компонента комплемента. При иммуногистохимическом исследовании ткани почек отмечается локальное отложение IgG в сочетании с C<sub>3</sub> компонентом комплемента.

**Лечение.** Лечение больного с синдромом направлено на удаление анти-ГБМ антител и предотвращение их синтеза (табл. 15.22).

Ретуксимаб вводят внутривенно в дозе 750 мг/м<sup>2</sup> (максимальная доза 1 г) с 1 по 15 день лечения. Перед введением ретуксимаба следует вводить внутривенно 100 мг метилпреднизолона. Лечение ретуксимабом возможно сочетать с циклофосфамидом, чередуя внутривенное введение двух препаратов через день, при этом доза циклофосфамида снижается до 375 мг/м<sup>2</sup>.

**Антибиотики.** Бактрим назначается для профилактики пневмоцистной инфекции в дозе по 5 мг/кг/сут по триметоприму в течение 10–14 дней, доза не должна превышать 320 мг/сут. При появлении лейкопении дозу необходимо снизить.

**Осложнения плазмафереза:**

- Анафилактоидные реакции;
- Метаболический алкалоз;
- Кровотечения или тромбозы;
- Посттрансфузионный гепатит.

**Прогноз.** В последние десятилетия прогноз заболевания значительно улучшился в связи с использованием плазмафереза. Если в период 60-х годов смертность у взрослых которым не проводился плазмаферез и гемодиализ составляла 96%, то в настоящее время она составляет 0–41%. Более того, сочетанное использование экстракорпоральных методов лечения с иммуносупрессивной терапией уменьшило смертность до 25%.

## Глава 16.

### Наследственные заболевания почек

#### Наследственный нефрит

**Наследственный нефрит** – неиммунная генетически детерминированная гломерулопатия, проявляющаяся гематурией, протеинурией, прогрессирующим снижением почечных функций, нередко сочетающаяся с патологией слуха и зрения.

**Эпидемиология.** Частота в популяции составляет 1:5000. В России частота наследственного нефрита среди детской популяции составляла 17:100000 населения (Вельтищев Ю.Е., Игнатова М.С., 1996).

Заболевание встречается чаще, чем описывается, в связи с различной пенетрантностью и экспрессивностью гена, мутацией которого оно обусловлено. Частота различных (аутосомно-доминантного и аутосомно-рецессивного) вариантов синдрома Альпорта (СА) неодинакова в различных популяциях. Аутосомно-доминантный тип синдрома Альпорта в нашей стране встречается чаще, чем аутосомно-рецессивный. В европейской популяции, по данным JP.Jais et al. (2000), частота аутосомно-доминантного и аутосомно-рецессивного наследственного нефрита составляет суммарно 10–15% от всех форм.

**Классификация.** Выделяют 3 варианта наследственного нефрита, различающихся типом наследования и локализацией мутирующих генов (табл. 16.1):

Классификация (табл. 16.1):

- доминантный X-сцепленный (классический) (рис. 16.1);
- аутосомно-рецессивный (рис. 16.2);
- аутосомно-доминантный (рис. 16.3).

**Этиология.** Причина заболевания лежит в мутации одного из генов: COL4A5, COL4A4, COL4A3 (рис. 16.4). При классическом варианте СА мутация происходит в гене COL4A5, расположенном на длинном плече X-хромосомы. При одновременной мутации генов COL4A5 и COL4A6 развивается СА с лейомиозом пищевода. Эти больные, как правило, направляются в гастроэнтерологические клиники. До идентификации синдрома Альпорта пациенты с этой патологией нередко длительно лечились в ЛОР-клиниках по поводу снижения слуха. При аутосомно-рецессивном варианте наследования мутация затрагивает гены COL4A3 или COL4A4,

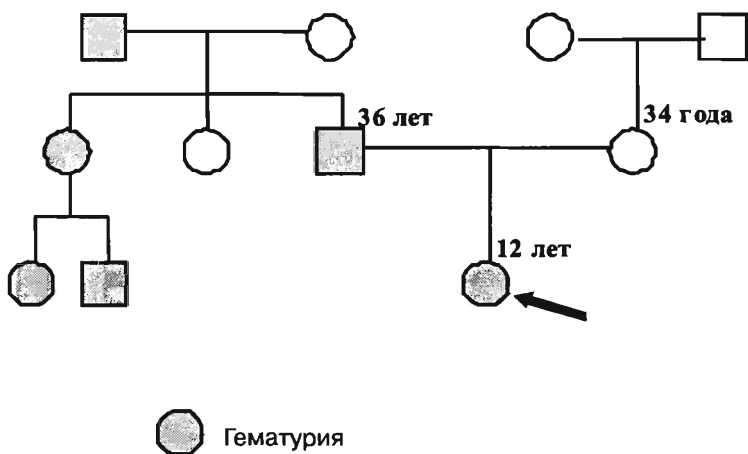
Таблица 16.1

**Тип наследования и локализация мутирующих генов  
при синдроме Альпорта**

Тип передачи	Мутирующий ген	Локализация гена	Продукт гена
X-сцепленный	COL4A5	Xq21-22	
Аутосомно-рецессивный	COL4A3	chrom 2	Цепи коллагена 4 типа
Аутосомно-доминантный	COL4A4	chrom 2	





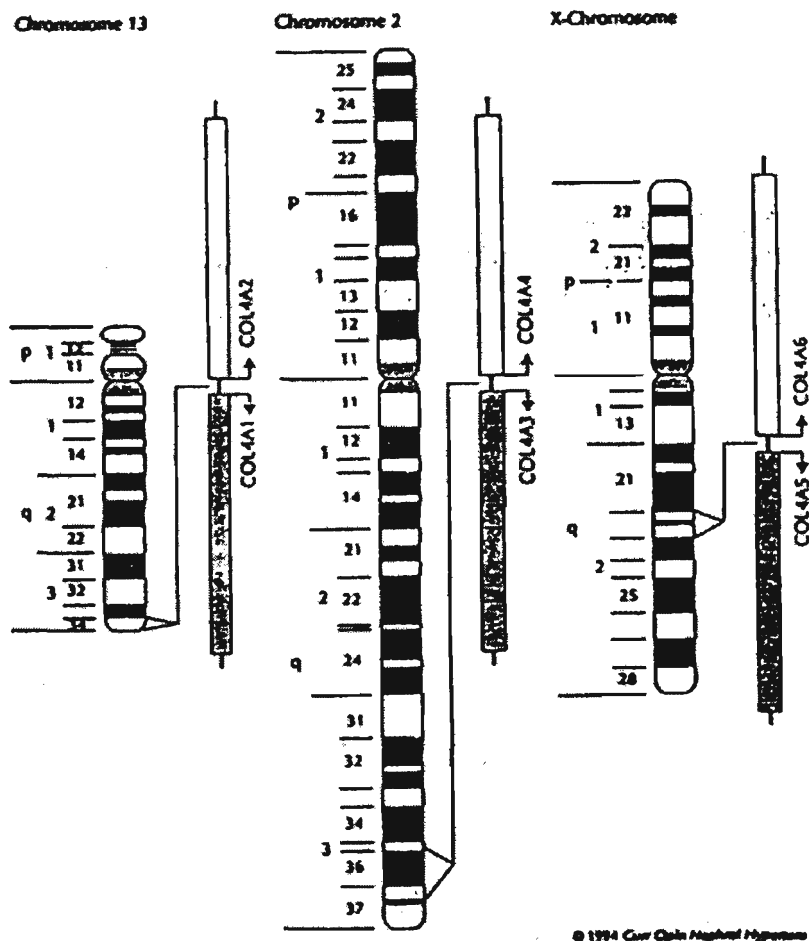


**Рис. 16.3.** Фрагмент родословной больной М. Диагноз: наследственный нефрит (аутосомно-доминантный тип наследования)

расположенные на 2 хромосоме. Аутосомно-доминантный тип СА связан с геном COL4A4 или COL4A3, как и аутосомно-рецессивный вариант СА.

Может наблюдаться как делеция – выпадение большей части гена, как причина мутации, так и точковая мутация. При делеции значительного участка гена обычно отмечается тяжелое течение заболевания, с поражением не только почек с ранним развитием ХПН, но и органов слуха и зрения. При точковой однонуклеотидной замене аминокислоты в гене коллагена 4 типа, заболевание протекает легче, нередко выявляется только гематурия, и болезнь может иметь благоприятное развитие. Однако, это не исключает возможность тяжелого течения болезни у потомков. В большой мере это зависит от пола: у представителей мужского пола заболевание протекает тяжелее, чем у женщин. При мутации гена COL4A1 или COL4A2, расположенных на 13 хромосоме, развивается несовместимое с жизнью заболевание, что приводит к гибели плода.

**Патогенез.** В связи с мутацией гена, ответственного за структуру коллагена 4 типа, отмечаются изменения в базальной мембране клубочковых капилляров. Базальная мембрана состоит из геометрически правильно расположенных молекул коллагена 4 типа и полисахаридных компонентов (рис. 16.5). На первых этапах развития наследственного нефрита происходит истончение средней пластинки базальной мембраны – lamina densa, одновременно наблюдается расщепление базальной мембраны и появление ее слоистости. Все это является следствием изменения свойств молекул коллагена. При электронной микроскопии одновременно с тонкими участками базальной мембраны выявляются утолщенные участки с просветлениями, напоминающими пчелиные соты. Базальная мембрана теряет свою структуру, внутри нее появляются скопления тонкогра-



© 1994 Curr Opin Nephrol Hypertens

Рис. 16.4. Локализация генов, отвечающих за развитие синдрома Альпорта

нулярного вещества. По мере дальнейшего прогрессирования болезни происходит тяжелая деструкция БМ с ее дальнейшим утолщением и дистрофией (рис. 16.6). Изменения касаются не только базальных мембран клубочковых капилляров, но и базальных мембран канальцев, а также мембранных структур внутреннего уха, глаз и кожи. Именно потому, что anomальное строение базальных мембран кожи характерно для наследственного нефрита, в ряде клиник первым диагностическим исследованием является гистохимическое определение состояния кожи больного. К биопсии кожи прибегают потому, что это менее травмирующая процедура, чем почечная биопсия.

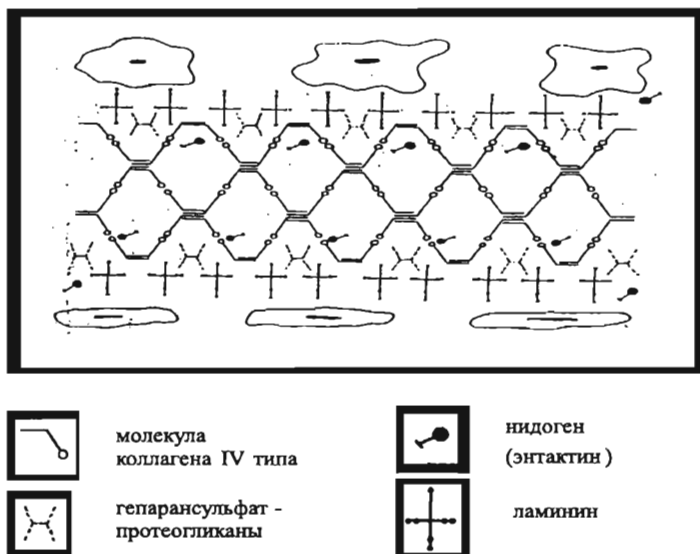


Рис. 16.5. Структура базальной мембраны

**Клиническая картина.** Для наследственного нефрита (синдрома Альпорта) характерны жалобы общего характера на быструю утомляемость, бледность кожных покровов, снижение мышечного тонуса. В ряде случаев, дети не предъявляют субъективных жалоб, и тогда первый симптом, который привлекает к себе внимание родителей и врача, является гематурия.

При сборе анамнеза в родословной отмечаются случаи заболеваний почек с гематурией, хронической почечной недостаточностью, снижением слуха и зрения у родственников по одной из линий. При классическом X-сцепленном заболевании, при болезни отца, СА может развиваться только у его дочерей, у больной женщины могут пострадать дети обоего пола. При аутосомно-доминантном

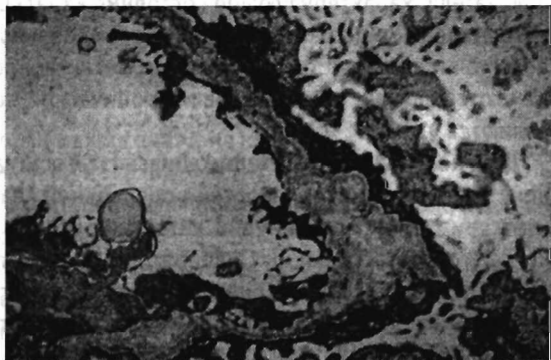


Рис. 16.6. Фрагмент стенки гломерулярного капилляра. Диагноз: синдром Альпорта (Базальная мембрана расширена, вещество её просветлено, плотная пластинка выражена слабо). Электронограмма. Увел. 1:6000

нантном и аутосомно-рецессивном вариантах СА развитие заболевания у потомков не зависит от пола больных родителей.

Основные клинические и лабораторные симптомы наследственного нефрита:

- гематурия (вплоть до эпизодов макрогематурии);
- протеинурия (обычно появляется при неблагоприятном течении заболевания; в стадии начинающейся ХПН может развиваться нефротический синдром);
- лейкоцитурия возможна (как правило, в моче определяются лимфоциты), носящая абактериальный характер;
- нарушение слуха (аномалия слуха по звукопроводящему типу может обнаруживаться в возрасте 7–8 лет с помощью аудиометрии; клинически выраженная тугоухость обычно развивается к подростковому возрасту);
- нарушение зрения (различные аномалии зрения (миопия и т.д.), наиболее характерно наличие переднего лентиконуса);
- нередко артериальная гипотония, а на поздних стадиях заболевания – артериальная гипертензия;
- УЗИ почек: на ранних стадиях может быть утолщение почечной паренхимы, на поздних – нарушение дифференцировки паренхимы на корковый и медулярный слои, обеднение почечного кровотока при ЦДК;
- снижение почечных функций вплоть до развития терминальной хронической почечной недостаточности (повышение креатинина, мочевины крови, снижение скорости клубочковой фильтрации).

Снижение почечных функций отмечается обычно в пубертатном, а иногда и в предпубертатном периоде развития ребенка. По мере прогрессирования наследственного нефрита и снижения почечных функций сначала изменяются показатели, характеризующие состояние канальцев, вслед за тем, снижается и клубочковая фильтрация. Развитие терминальной хронической почечной недостаточности свойственно больным, достигшим совершеннолетия, однако, отмечаются случаи, когда признаки хронической почечной недостаточности выявляются уже в 14–15 лет.

**Диагностические критерии.** Диагноз СА устанавливается при: наличии у ребенка гематурии, особенностей родословной (наличие у других членов семьи гематурии и/или протеинурии, летальные исходы в семье от ХПН и родственники с тугоухостью), данных лабораторных и инструментальных исследований (исследования слуха и зрения, результатов биопсии почек).

Для диагностики СА необходимо присутствие трех из 5 основных признаков (Flinter FA et al., 1999):

1. гематурия или летальный исход от хронической почечной недостаточности в семье;
2. гематурия и/или протеинурия в семье;
3. специфические изменения базальной мембраны клубочков при электронной микроскопии биоптата;

4. снижение слуха по данным аудиометрического исследования;
5. врожденная патология зрения.

В последующем были добавлены дополнительные признаки СА (Pirson J., 1999):

1. наличие лейомиоза пищевода;
2. изменения IV типа коллагена в эпидермальных базальных мембранах.

Рекомендуемые клинические исследования:

- общий анализ мочи или анализ мочи по Нечипоренко;
- клинический анализ крови (в случае выраженной гематурии может выявляться анемия);
- биохимический анализ крови с определением общего белка и его фракций, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, электролитов крови ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ );
- кислотно-основное состояние крови;
- биохимический анализ мочи (с определением осмолярности мочи, показателей аммониацидогенеза);
- анализ мочи по Зимницкому;
- определение скорости клубочковой фильтрации;
- УЗИ почек с доплерографией сосудов почек;
- суточное мониторирование артериального давления;
- консультация отоларинголога с проведением аудиограммы (при необходимости консультация сурдолога);
- консультация офтальмолога.

Для проведения дифференциально-диагностических мероприятий необходимы следующие обследования:

- исследование коагулограммы и агрегатограммы;
- уровень антистрептолизина-О и фракций комплемента;
- иммунограмма (уровень IgG, IgA, IgM, IgE в сыворотке крови);
- посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам;
- морфология мочевого осадка;
- цистоскопия (при эпизодах макрогематурии);
- экскреторная урография (при необходимости).

Основным диагностическим критерием для постановки диагноза наследственного нефрита является *биопсия почек*:

- световая микроскопия. Светооптическое исследование биоптата почечной ткани указывает обычно на наличие мезангиальной пролиферации, дистрофии канальцевого эпителия и фибропластических изменений в интерстиции;
- при иммунофлуоресцентном исследовании нефробиоптатов обычно выявляется иммунонегативность клубочковых капилляров или неспецифическое свечение комплемента;
- электронная микроскопия. Типично выявление утолщенных базальных мембран с участками дистрофии и полной их деструкцией (рис. 16.6).

**Молекулярно-генетическое исследование.** Необходимо при развитии заболевания “de novo”, особенно у девочек, где электронная микроскопия биоптата почечной ткани может быть недостаточно убедительной, а также при нетипичном течении заболевания. Наиболее изучены варианты мутации гена COL4A5.

**Дифференциальный диагноз.** Синдром Альпорта, прежде всего, дифференцируют с гематурической формой гломерулонефрита. При ГН в семье обычно нет однотипных заболеваний почек, тугоухости, раннего развития хронической почечной недостаточности. При морфологическом исследовании биоптатов почек определяется один из иммунных вариантов гломерулонефрита с положительными результатами иммунофлюоресценции. При электронной микроскопии типичные признаки синдрома Альпорта отсутствуют.

Дифференциальное диагностическое отличие от IgA-нефропатии – отсутствие свечения IgA в мезангии клубочков при иммунофлюоресцентном исследовании нефробиоптатов и наличие нормального уровня IgA сыворотки крови.

Для острого постстрептококкового гломерулонефрита характерно острое начало, для наследственного нефрита – торпидное течение, а также нормальный уровень антистрептолизина-О и фракций комплемента.

Проводится дифференциальный диагноз с болезнью тонких базальных мембран, для которой характерно аутосомно-доминантное наследование, благоприятное течение заболевания, отсутствие поражений слуха и зрения, смертей от хронической почечной недостаточности в родословной. При электронной микроскопии почечных биоптатов выявляет равномерное истончение базальных мембран клубочковых капилляров.

Сложности могут возникнуть при дифференцировании СА с нефропатией, связанной с гипопластической дисплазией, особенно при аутосомно-доминантном типе наследования последней. Однако, при прогрессирующем течении нефропатии, связанной с ГПД, как правило, ХПН развивается раньше, а при гистологическом исследовании почечного биоптата выявляются выраженные признаки структурного дизэмбриогенеза, свойственные этой патологии.

Нередко возникает необходимость проведения дифференциального диагноза наследственного нефрита с дизметаболической нефропатией, протекающей с оксалатно-кальцевой кристаллурией. Для нее характерны различные заболевания почек в семье, у старших поколений, как правило, выявляется мочекаменная болезнь. В анализах мочи выявляются кристаллы оксалатов, при биохимическом исследовании мочи – гипероксалурия, гиперкальциурия. При нефробиопсии у ребенка определяются тубулоинтерстициальные изменения, а в канальцах обнаруживаются кристаллы оксалатов. При электронной микроскопии типичные признаки синдрома Альпорта отсутствуют.

Для проведения дифференциального диагноза с геморрагическим циститом проводится цистоскопия.

Для исключения заболеваний свертывающей системы крови, протекающими с синдромом гематурии, исследуют коагулограмму и агрегатограмму, в случаях необходимости рекомендуют консультацию гематолога.

**Лечение.** Основной задачей лечения является попытки замедлить прогрессирование заболевания, то есть, отсрочить развитие хронической почечной недостаточности.

**Рекомендуется:**

- сбалансированное по основным градиентам питание;
- лечебная физкультура;
- ограничение контактов с инфекционными больными;
- санация очагов инфекции;
- вакцинация по индивидуальному плану;
- мембраностабилизирующая, антиоксидантная терапия (димефосфон, эссенциале, витамины группы А, Е, В<sub>6</sub> и т.д.);
- энерготропная терапия (элькар, кудесан);
- сеансы гипербарической оксигенации;
- ренопротективная, антипротеинурическая, антисклеротическая терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (каптопри, энап, моноприл и др.).

Многочисленные исследования в различных странах мира показали, что лечение глюкокортикостероидами и другими иммуносупрессивными средствами вызывает ухудшение состояния. Более того, показано ухудшение состояния больных при использовании циклоспорина А (Chen D. et al, 2003).

При применении иАПФ у детей с СА медленнее нарастает протеинурия, скорость клубочковой фильтрации имеет тенденцию к повышению, а креатинин крови – к снижению, нередко удается достичь нормализации АД.

Предикторы отсутствия терапевтического действия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (MC. Gubler, 2007):

- отсутствие антипротеинурического эффекта, наличие стабильной протеинурии и ее “нефротический” уровень;
- повышенный уровень холестерина ( $> 6$  ммоль/л);
- увеличение экстенсивности паренхимы почек при УЗИ в первые 2 года лечения иАПФ.

Основным методом лечения больных при развитии хронической почечной недостаточности является своевременное проведение почечной трансплантации, желательно без длительной диализной терапии. Возможна родственная трансплантация по линии родственников, где нет мутации гена синдрома Альпорта.

**Профилактика.** Обязательно проведение медико-генетического консультирования в семье с наследственным нефритом. Пренатальная диагностика X-сцепленной формы синдрома Альпорта может быть проведена на основании пере-

дачи хромосомы X, идентичной хромосоме X матери с мутацией гена синдрома Альпорта, в семье, где вероятна передача заболевания по женской линии.

**Прогноз.** Возможные предикторы прогрессирования наследственного нефрита:

- протеинурия более 40 мг/кг/24 ч, фиксируемая у детей до 12 лет;
- нарастание протеинурии на 50% и более за год у ребенка до 12-летнего возраста;
- макро- или микрогематурия > 100 эритроцитов в поле зрения, выявляемая на момент первичного выявления болезни;
- утолщение почечной паренхимы, определяемой по УЗИ.

Прогноз наследственного нефрита зависит от формы заболевания, пола больного: развитие ХПН чаще отмечается у мужчин, чем у женщин. Синдром Альпорта служит причиной 1% всех случаев ХПН в Европе, 2,3% случаев почечной трансплантации проводятся больным с синдромом Альпорта.

Имеет значение своевременность проведения заместительной терапии в виде почечной трансплантации. Рецидива наследственного нефрита в аллотрансплантате не происходит. Однако, нередко наблюдается тяжелое поражение трансплантата в виде развития синдрома Гудпасчера, из-за образования аутоантител к коллагену базальных мембран. Профилактика этого заболевания требует точно сбалансированной иммуносупрессивной терапии в посттрансплантационном периоде.

### **Болезнь тонких базальных мембран**

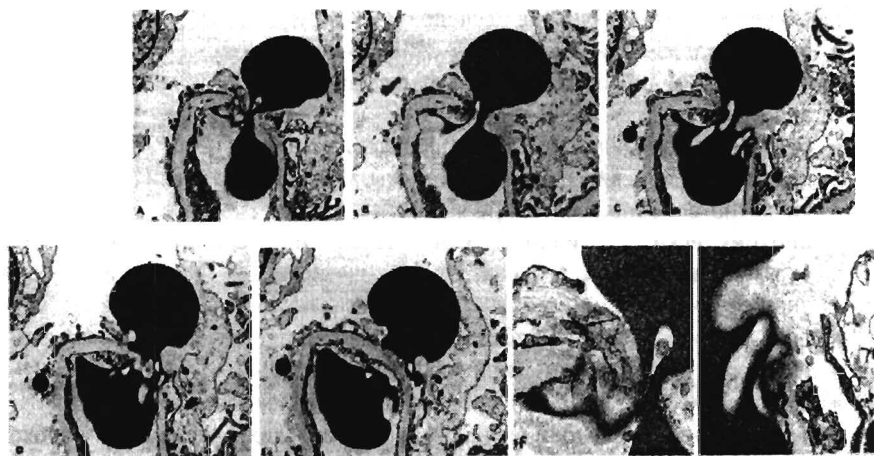
**Болезнь тонких базальных мембран (БТБМ)** – генетически детерминированная неиммунная гломерулопатия, связанная с мутацией генов коллагена IV типа COL4A4/COL4A3, проявляющаяся гематурией, в большинстве случаев не имеющая тенденции к прогрессированию, поэтому нередко называемая “семейной доброкачественной гематурией”.

**Эпидемиология.** Изолированная гематурия в популяции встречается на различных территориях мира с частотой 1–10%, то есть является наиболее распространенным наследственным заболеванием, протекающим с гематурией. В это число входят больные с синдромом Альпорта и IgA-нефропатией.

**Этиология.** Причиной болезни тонких базальных мембран является мутация генов COL4A4/COL4A3. Однако мутация в этих генах выявляется у больных с болезнью тонких базальных мембран только в 40% случаев (Zwang KW. et al., 2007). В связи с этим, по мнению ученых, следует искать другие гены, ответственные за развитие болезни.

**Патогенез.** Патогенез заболевания близок тому, что наблюдается при синдроме Альпорта, поскольку болезнь тонких базальных мембран также имеет этиологическую связь с мутацией генов COL4A4/COL4A3. Однако базальные мембраны при болезни тонких базальных мембран истончены на протяжении более 2/3 длины. В норме толщина базальных мембран клубочковых капилляров колеблется в пределах  $321 \pm 56$  нм, то есть в среднем составляет 256 нм. Помимо тонких базаль-





**Рис. 16.7.** Прохождение гломерулярного барьера деформированными эритроцитами, электронная микроскопия (по Collar J.E. et al., 2001)

ных мембран у больных с болезнью тонких базальных мембран отмечается дизморфизм эритроцитов, превышая показатели, которые выявляются при несемейной спонтанной гематурии и болезни Берже (Meglic A. et al., 2003). Для прохождения дизморфных эритроцитов через тонкую базальную мембрану достаточно величина пор в пределах 2,25 нм, причем деформированный эритроцит как бы ввинчивается в базальную мембрану. Деформированный эритроцит проходит не только через поры БМ, но и через эндотелий (рис. 16.7) (Collar J. et al., 2001).

**Клиника.** Основным клиническим проявлением БТБМ является гематурия. Гематурия наблюдается пожизненно, при этом, как правило, не отмечается снижения почечных функций. Правда, динамическое наблюдение за пациентами с болезнью тонких базальных мембран показало, что в некоторых случаях, уже у взрослых, происходит формирование почечной недостаточности, что заставляет относиться с настороженностью к определению “доброкачественная семейная гематурия” (Carasi C. et al., 2005). Болезнь тонких базальных мембран может быть предрасполагающим фактором к развитию иммунной нефропатии (гломерулонефрита).

#### **Диагностические критерии:**

- гематурия в семье;
- специфические изменения базальной мембраны клубочков при электронной микроскопии биоптата.

В некоторых случаях может присоединяться протеинурия и артериальная гипертензия (крайне редко).

Рекомендуемые клинические исследования:

- общий анализ мочи или анализ мочи по Нечипоренко;
- клинический анализ крови (в случае выраженной гематурии выявляется анемия);
- биохимический анализ крови с определением общего белка и его фракций, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, электролитов крови ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ );
- кислотно-основное состояние крови;
- биохимический анализ мочи (с определением осмолярности мочи, показателей аммониацидогенеза);
- анализ мочи по Зимницкому;
- определение скорости клубочковой фильтрации;
- УЗИ почек с доплерографией сосудов почек;
- суточное мониторирование артериального давления.

Для проведения дифференциально-диагностических мероприятий необходимы следующие исследования:

- консультация отоларинголога с проведением аудиограммы (при необходимости консультация сурдолога);
- консультация офтальмолога;
- исследование коагулограммы и агрегатограммы;
- уровень антистрептолизина-О и фракций комплемента;
- иммунограмма (уровень IgG, IgA, IgM, IgE в сыворотке крови);
- посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам;
- морфология мочевого осадка;
- цистоскопия (при эпизодах макрогематурии);
- экскреторная урография (при необходимости).

Основным диагностическим критерием для постановки диагноза наследственного нефрита является – биопсия почек:

- световая микроскопия: при светооптическом исследовании биоптата почечной ткани может встречаться легкая мезангиальная пролиферация;
- при иммунофлуоресцентном исследовании нефробиоптатов выявляется иммунонегативность клубочковых капилляров или неспецифическое свечение комплемента;
- электронная микроскопия: типично выявление истонченных базальных мембран на протяжении более 2/3 длины (рис. 16.8).

Молекулярно-генетическое исследование дает возможность окончательной верификации заболевания.

**Дифференциальный диагноз.** Дифференциальный диагноз проводится в первую очередь с синдромом Альпорта. Основные отличия выявляются при анализе родословной в случае наличия тугоухости и патологии зрения, а также при электронной микроскопии нефробиоптата в случае семейной изолированной

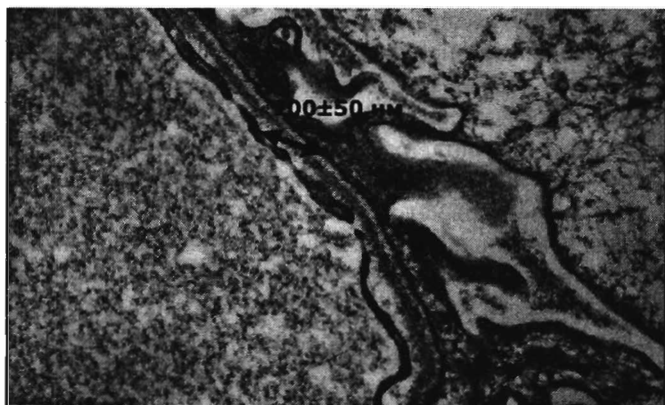


Рис. 16.8. Морфологическое исследование нефробиоптата Ильи Б., 1987 г.р. (электронная микроскопия. Увел. 2000). Стрелкой указано истончение ГБМ

гематурии. В остальном, дифференциальный диагноз проводится с теми же заболеваниями, что и при синдроме Альпорта.

**Лечение.** При решении вопроса о терапевтической тактике у пациента с болезнью тонких базальных мембран целесообразно исследование функционального состояния почек. При нормальных показателях функции необходимо динамическое наблюдение за состоянием ребенка с повторными функциональными пробами.

#### **Рекомендуется:**

- сбалансированное по основным градиентам питание;
- лечебная физкультура;
- ограничение контактов с инфекционными больными;
- санация очагов инфекции;
- вакцинация по индивидуальному плану;
- мембраностабилизирующая, антиоксидантная терапия (димефосфон, эссенциале, витамины группы А, Е, В<sub>6</sub> и т.д.);
- энерготропная терапия (элькар, кудесан);
- сеансы гипербарической оксигенации;
- ренопротективная, антипротеинурическая, антисклеротическая терапия ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (каптоприл, энап, моноприл и др.).

**Профилактика.** Пренатальной диагностики к настоящему времени не существует. Основными профилактическими мероприятиями, направленными на замедление прогрессирования заболевания, являются профилактика интеркуррентных заболеваний и назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента при присоединении протеинурии и артериальной гипертензии.

**Прогноз.** Прогноз обычно благоприятный, недаром существует термин “доброкачественная семейная гематурия”. Однако диспансерное наблюдение необходимо, так как, во-первых, в некоторых случаях под маской болезни тонких базальных мембран скрывается синдром Альпорта, во-вторых, возможно присоединение гломерулонефрита, требующего лечения, и, в-третьих, существуют данные о возможном прогрессировании болезни тонких базальных мембран вплоть до развития почечной недостаточности у взрослых людей.

**Этапы диспансерного наблюдения.** Диспансерное наблюдение за больными с наследственным нефритом и болезнью тонких базальных мембран проводится на протяжении всей жизни с момента установления диагноза. Несмотря на принятую схему диспансерного наблюдения (табл. 16.2), интенсивность на-

Таблица 16.2

**Схема диспансерного наблюдения и реабилитации детей с наследственным нефритом и болезнью тонких базальных мембран**

<b>Основные направления</b>	<b>Мероприятия</b>
Частота осмотра специалистами	Педиатр – 1 раз в месяц. Офтальмолог – 2 раза в год. Отоларинголог – 2 раза в год. Стоматолог – 2 раза в год. Сурдолог – по рекомендации отоларинголога.
При осмотре обратить внимание на:	Общее состояние. Остроту слуха, зрения. Очаги хронической инфекции. Артериальное давление. Наличие отеков. Мочевой синдром (выраженность гематурии, протеинурии, лейкоцитурии, показатели относительной плотности мочи).
Дополнительные исследования	Анализ мочи клинический и по Нечипоренко – 1 раз в месяц. Анализ крови клинический – 1 раз в 3 месяца. Биохимический анализ крови (протеинограмма, креатинин, мочевины, холестерин, электролиты – калий, кальций, натрий) – 1 раз в год, при снижении функции почек – по необходимости. Клиренс эндогенного креатинина – 1 раз в год, при снижении функции почек – по необходимости. Проба по Зимницкому – 1 раз в 6 месяцев. Аудиограмма – 1–2 раза в год.
Основные пути оздоровления	Сбалансированное по основным градиентам питание. Лечебная физкультура. Санация очагов хронической инфекции. Мембраностабилизирующая, антиоксидантная терапия. Энерготропная терапия. Ренопротективная терапия ингибиторами АПФ. Лечение в санаториях местного значения.
Длительность наблюдения	Постоянно до передачи во взрослую сеть.
Вакцинация	По индивидуальному плану.

блюдения индивидуальна и зависит от степени снижения функции почек, нарушения слуха и зрения.

### **Нефротический синдром у детей с генетическими заболеваниями**

Генетически детерминированный НС может быть самостоятельным заболеванием, но в ряде случаев является симптомом при генетическом заболевании.

Появление НС у ребенка в первые недели жизни должно насторожить, прежде всего, в плане последующего течения болезни. В этом случае дифференциальный диагноз врожденного НС должен проводиться с НС, развившимся в результате воздействия различных микроорганизмов в антенатальный период или с генетически детерминированным НС. Признаком наследственного НС, как изолированного, так и при сложном генетическом заболевании, является множество стигм дизэмбриогенеза или малые аномалии развития (МАР). При любом серьезном генетическом или хромосомном заболевании, как правило, страдают и органы мочевой системы. Однако НС развивается далеко не у всех.

### **Нефротический синдром, обусловленный мутацией в гене *NPHS1***

Врожденный НС финского типа является одним из наиболее часто встречающихся вариантов врожденного НС. Синдром впервые был описан N. Hallman et al. в 1956 г. Заболевание передается аутосомно-рецессивно, реже встречаются спорадические случаи. Почти половина известных случаев НС финского типа была диагностирована в Финляндии. Финский тип НС – одно из заболеваний, с высокой частотой (1:8000) встречающееся в финской популяции и достаточно редко у других европейских национальностей. При этом отмечено, что другие аутосомно-рецессивные заболевания, характерные для других европейских популяций (муковисцидоз, фенилкетонурия или галактоземия), являются редкими или отсутствуют в Финляндии. В других странах НС финского типа встречается значительно реже. S.G. Albright et al. (1990) оценили встречаемость этого заболевания в Северной Америке как 1 на 50 тыс. новорожденных. В России врожденный НС финского типа регистрируют чаще в западной части страны.

Ген врожденного НС финского типа – *NPHS1* – содержит 29 экзонов (26 kb) и локализован на хромосоме 19q31.1. Продукт гена – белок, названный нефрином, состоит из 1241 аминокислоты и является трансмембранным белком суперсемейства иммуноглобулинов [Kestila M. et al., 1998; Lenkkeri U. et al., 1999]. Молекула нефрина является основной молекулой щелевой диафрагмы. Нефрин не найден в каких-либо других тканях организма кроме подоцитов почек. В 1998 г. M. Kestila et al. выделили основные четыре мутации, определяющие развитие НС финского типа. Большинство (78%) из обследованных ими финских пациентов и один пациент из Северной Америки имели делецию во 2-м экзоне (Fin-major). В 16% случаев у финнов наблюдалась нонсенс-мутация в 26-м экзоне (Fin-minor). В настоящее время мутации гена *NPHS1* выявляют в

98% случаев у лиц финской национальности и в 68–75% случаев у лиц других национальностей, страдающих данным заболеванием. Нужно отметить, что мутации отсутствуют у некоторых лиц с типичной картиной НС финского типа.

В общей сложности обнаружено около 50 мутаций в гене *NPHS1* у больных с врожденным нефротическим синдромом во всем мире. Две наиболее часто встречаемые нонсенс-мутации составляют более 94% всех мутаций в Финляндии. Большинство мутаций, найденных у нефинских пациентов, составляют миссенс-мутации, *splice site*-мутации, делеции и инсерции.

Патогенез НС финского типа до конца не ясен. Его связывают с уменьшением анионных участков гломерулярной базальной мембраны, при этом отмечают нормальное содержание гепаран-сульфата – основного детерминанта анионного заряда в базальной мембране. Тем не менее выявлено наличие усиленной экскреции гепаран-сульфата с мочой у детей с НС финского типа.

Несмотря на большой интерес к НС финского типа, значительное количество описанных случаев и генетических исследований каких-либо корреляций генотип/фенотип не установлено. И предположить скорость прогрессирования заболевания по характеру генетического дефекта или, наоборот, определить возможную мутацию по клиническим признакам заболевания невозможно.

Существуют методы пренатальной диагностики НС финского типа. Наименее точным является определение  $\alpha$ -фетопротеина в сыворотке крови и амниотической жидкости беременных женщин после 15-й недели беременности, поскольку этот метод очень неспецифичный и может дать ложноположительный диагноз. Установлено, что уровень  $\alpha$ -фетопротеина в амниотической жидкости в случае формирования НС финского типа очень высок. J. Morris et al. (1995) описали семейный случай НС финского типа в двух из трех последовательных беременностей неродственной пары нефинского происхождения, при которых уровень амниотического  $\alpha$ -фетопротеина был резко повышен. Другим методом пренатальной диагностики НС финского типа является определение мутации гена *NPHS1* в биоптате хориона. Данный метод является довольно точным, однако инвазивным. Беременность чаще всего протекает нормально, однако у некоторых женщин отмечается массивная протеинурия, гематурия, отеки, повышение артериального давления.

Большинство детей с врожденным НС финского типа рождаются преждевременно (на 35–38-й неделе беременности), с низкой массой тела, выраженной морфофункциональной незрелостью. При этом масса плаценты достигает более 25% от массы тела новорожденного, отмечается расхождение швов черепа, увеличение размеров родничков, маленький нос с седловидным переносом, пупочные грыжи, костные аномалии. По данным J.D. Mahan et al. (1984), 12% пациентов из 41 с врожденным НС финского типа имели пилоростеноз. H.N. Grahame-Smit et al. в 1988 г. описали детей из двойни с финским типом НС. Один из них был мертворожденным, второй имел пилоростеноз.

Заболевание проявляется полным клинико-лабораторным симптомокомплексом НС с массивными периферическими и полостными отеками, нередко с гематурией. У четверти детей НС дебютирует с рождения, в большинстве случаев – на первой неделе жизни. При этом у 100% детей полный симптомокомплекс развивается до 5-й недели жизни. Массивная протеинурия начинается еще во внутриутробном периоде. На этом основан один из методов пренатальной диагностики НС финского типа. Функция почек, как правило, сохранна до 6-го месяца жизни. Однако не все пациенты достигают этого возраста в связи с выраженной гипоальбуминемией (5 г/л и меньше), гиперкоагуляцией, склонностью к тромбообразованию и частым присоединениям интеркуррентных инфекций (пневмония, менингит, сепсис). У большинства детей отмечается гипотироксинемия. Уровень холестерина и липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови повышен (характерна гипертриглицеридемия), а уровень липопротеинов высокой плотности в крови очень низкий. При ультрасонографии выявляют увеличение размеров почек с повышенной эхогенностью паренхимы при отсутствии четкой кортикомедуллярной дифференцировки.

Характерная гистологическая картина почечных поражений при НС финского типа, представленная микрокистозом проксимальных извитых канальцев, наблюдается не во всех случаях и развивается к 3–8-му месяцу жизни. Помимо микрокистоза проксимальных извитых канальцев, у большинства пациентов отмечается гиперплазия мезангиального матрикса в клубочках, наличие диффузного мезангиального склероза. Электронная микроскопия выявляет более тонкую *lamina densa* гломерулярной базальной мембраны, чем в норме, других изменений не выявляется.

Дифференциальный диагноз НС финского типа проводят с синдромом Дениса–Драша, врожденным нефротическим синдромом при сифилисе, токсоплазмозе, ЦМВ-инфекции.

До применения в лечении больных с НС финского типа нефрэктомии и почечной трансплантации все дети умирали в течение первого года жизни. Современный терапевтический подход к лечению этих больных позволил существенно увеличить продолжительность жизни. Внутривенные инфузии 20% альбумина (3–4 г/кг массы тела) в сочетании с фуросемидом (0,5 мг/кг), профилактика тромбозов, инфекционных осложнений, витаминотерапия, заместительная терапия тироксином, а также исключение иммуносупрессивной терапии до трансплантации почки позволяют достичь стабилизации состояния ребенка. К терапевтическим мероприятиям относят высококалорийную диету с содержанием белка из расчета 4 г/кг/24 ч с приемом пищи через назогастральный зонд или гастростому. Цель состоит в том, чтобы ребенок рос и развивался максимально хорошо, для чего в возрасте 6–10 месяцев выполняется билатеральная нефрэктомия. Перитонеальный диализ и адекватная терапия позволяют ребенку достичь оптимальных массо-ростовых показателей (обычно 8–9 кг), при которых возможна успешная почечная трансплантация (в среднем в 39 месяцев). При-

менение иАПФ в некоторых случаях позволяет значительно снизить протеинурию и является альтернативой билатеральной нефрэктомии.

По разным данным, выживаемость детей с НС финского типа после трансплантации почки в течение 12 месяцев составляет от 80 до 94% [Holmberg C. et al., 1995]. Существуют наблюдения за детьми, перенесшими почечную трансплантацию, на протяжении более 10 лет.

К сожалению, после проведения трансплантации примерно в 20% случаев отмечается рецидив нефротического синдрома. Причиной этого считается появление аутоантител к нефрину донорской почки. Описаны клинические наблюдения, в которых отмечается эффективность иммуносупрессивной терапии при развитии нефротического синдрома после трансплантации почки. Залогом успеха при ведении больных с НС финского типа являются ранняя верификация диагноза, адекватная инфузионная и симптоматическая терапия, своевременная билатеральная нефрэктомия и трансплантация почки.

### ***Нефротический синдром, обусловленный мутацией в гене *NPHS2****

Одна из форм наследуемого НС предопределена мутацией в гене *NPHS2*, кодирующего трансмембранный белок подоцин. Заболевание носит аутосомно-рецессивный характер и дебютирует в детском возрасте. Синонимом является “семейный идиопатический стероидрезистентный нефротический синдром” (SRN1), получивший свое название в 70-х годах XX в. R. Schwarz et al. в 1976 г. описали семью, в которой три ребенка имели стероидрезистентный нефротический синдром и фокально-сегментарный гломерулосклероз при нефробиопсии. В 1995 г. A. Fuchshuber et al. удалось локализовать генетический дефект в хромосоме 1q25–q31. Они сопоставили результаты исследования генотипов 9 семей. В каждой из них наблюдалось несколько случаев СРНС с началом в раннем возрасте, ФГС (у некоторых с умеренной мезангиальной пролиферацией), развитием ТХПН в течение нескольких лет от дебюта заболевания. Было также отмечено, что у тех детей, которым была проведена трансплантация почки, не развивался рецидив НС.

В 2000 г. N. Boue с соавторами, используя позиционное клонирование, идентифицировали ген *NPHS2*, предположительно кодирующий белок, который в дальнейшем был назван подоцином.

Подоцин является трансмембранным белком и состоит из 383 аминокислот с массой около 42 kDa, образует комплекс с нефрином, CD2AP и другими белками щелевой диафрагмы, а также связывает их с основным белком цитоскелета – актином. Подоцин выявляется только в ткани почек. Экспрессия *NPHS2* обнаружена на 5-й неделе эмбрионального развития человека на самой ранней стадии развития почки. Подоцин был выявлен в мезонефральных предшественниках подоцитов S-образной почки. Никакая другая зародышевая структура подоцина не содержит. На более позднем этапе подоцин распределяется на базальном полюсе подоцита и вдоль боковой поверхности, где еще не сформировались его отростки.



стки. В процессе созревания подоцита экспрессия подоцина увеличивается, а локализация остается прежней. Установлено, что у детей с гомозиготной мутацией гена *NPHS2* увеличение содержания "дефектного" подоцина в клетке не компенсирует его функцию. Следствием мутаций *NPHS2*, выявленных у детей со СРНС, в одних случаях становится невозможной связь подоцина с липидными мостиками цитоплазматической мембраны (R138X), в других не происходит соединения подоцина и нефрина через липидные мостики (R138Q), что в конечном итоге ведет к появлению протеинурии. Возможно существование других механизмов нарушения целостности щелевой мембраны при других мутациях.

Для детей со СРНС, обусловленным мутацией *NPHS2*, возможно развитие массивной протеинурии с дальнейшим формированием симптомокомплекса нефротического синдрома уже на первом году жизни. Нефротический синдром может быть врожденным или инфантильным. Однако описаны случаи манифестации нефротического синдрома в подростковом и старшем школьном возрасте. Возраст формирования тХПН у таких пациентов – в среднем 7,5 лет (от 1 года до 19 лет).

Морфологически в 75% случаев выявляется ФСГС. У части детей (21%) обнаруживаются минимальные изменения или умеренная мезангиальная пролиферация с дальнейшей трансформацией в ФСГС. Специфических ЭМ-признаков, кроме сглаживания малых ножек подоцитов, не выявляется. В ряде случаев при иммуногистохимическом анализе отмечают снижение содержания подоцина в малых ножках отростков подоцитов.

Отмечено, что у детей с гомозиготными мутациями *NPHS2* СРНС развивается в более раннем возрасте. При этом их родители, имеющие гетерозиготные мутации, являются фенотипически здоровыми. Больные с гетерозиготными мутациями *NPHS2* формируют СРНС в более старшем возрасте либо могут иметь изолированную протеинурию различной степени выраженности. Люди, имеющие аллельный полиморфизм по R229Q, фенотипически здоровы, однако у них может выявляться микроальбуминурия. Описаны случаи формирования ФСГС с развитием СЧНС у взрослых людей с гетерозиготным полиморфизмом R229Q.

S.M. Karle et al. (2002) описали новые мутации гена *NPHS2* при СРНС и одним из первых подтвердили возможность мутаций в гене *NPHS2* в спорадических случаях болезни. Течение НС у таких пациентов несколько отличается от классического описания семей с идиопатическим СРНС. Например, эти пациенты имеют более поздний дебют заболевания (от 1 года до 24 лет).

Основным методом лечения детей со СРНС, обусловленным мутацией гена *NPHS2*, является ренопротективная терапия ингибиторами АПФ, симптоматическая терапия нефротического синдрома и своевременная заместительная почечная терапия. Описаны клинические наблюдения за детьми с гетерозиготными мутациями *NPHS2*, у которых достигнут эффект от применения стероидной терапии или ЦсА при лечении НС. Однако эти случаи единичны и скорее являются исключением.

Отмечено, что развитие НС в почечном трансплантате очень редки. Подавляющее большинство авторов сообщают о благополучном исходе трансплантации в течение длительного периода времени практически у 100% детей. Однако R.G. Ruf et al. (2004) описали случай развития протеинурии у двух больных (8%) из 24 детей с ФСГС, обусловленным гомозиготной мутацией гена *NPHS2*. При этом рецидив после трансплантации ФСГС возможен примерно у 38% больных, не имеющих мутации в гене *NPHS2*. Последнее лишь подтверждает необходимость молекулярно-генетического скрининга мутаций *NPHS2* у детей с ФСГС.

Описано развитие протеинурии и формирование ФСГС у ребенка с гомозиготной мутацией R138Q в родственной донорской почке от матери с гетерозиготной мутацией R138Q. Это делает необходимым исследование донора при проведении родственной трансплантации почки, поскольку даже наличие гетерозиготной мутации *NPHS2* не исключает формирования ФСГС как у реципиента, так и у донора с единственной почкой. Возможно, в формировании рецидива заболевания в трансплантате также играет роль выявляемый у больных, так называемый циркулирующий фактор проницаемости.

### ***Нефротический синдром, обусловленный мутацией в гене WT1***

Ранний дебют СРНС у детей может быть связан с синдромами Дениса–Драша и Фрайзера. Эти два состояния подразумевают наличие у ребенка сочетания ФСГС или ДМС, проявляющихся СРНС, с дисгенезией гонад с развитием или без опухоли Вильмса.

Впервые объединение в синдром таких признаков, как мужской псевдогермафродитизм, опухоль Вильмса и НС, было предложено в 1967 г. группой французских ученых во главе с P. Denys. Был описан ребенок с мужским псевдогермафродитизмом при кариотипе 46,XX/XY, опухолью Вильмса и паренхиматозной нефропатией, проявившимся НС в возрасте 13 месяцев. Одна почка была удалена одновременно с опухолью Вильмса. При морфологическом исследовании почечной ткани наличие гломерулонефрита было исключено. Половые органы имели гермафродитное строение. Внутренние половые органы включали нормально сформированные влагалище и матку. Остальные внутренние половые органы были сформированы неправильно (измененные маточные трубы, незрелая ткань яичка). Заболевание прогрессировало до развития хронической почечной недостаточности со смертельным исходом в возрасте 15 месяцев.

Denys P. et al. (1967), проанализировав более ранние сообщения других ученых и свои наблюдения, пришли к заключению о генетической природе заболевания и предложили рассматривать совокупность дисгенезии гонад, опухоли Вильмса и паренхиматозной нефропатии, проявляющейся НС, как единый синдром, названный впоследствии синдромом Дениса–Драша.

Выделенный в отдельную нозологию синдром Фрайзера подразумевал под собой близкий по сути симптомокомплекс, но без развития опухоли Вильмса.

Первое описание этого синдрома сделано S.D. Frasier et al. в 1964 г. При этом описан случай гонадобластомы у монозиготных близнецов женского социального пола с кариотипом 46,XY в сочетании с НС. При внешнем осмотре каких-либо отклонений от женского пола найдено не было. У одного из близнецов в возрасте 6 лет при обследовании по поводу болей в животе была обнаружена и удалена гонадобластома. Половые железы были представлены стрек-гонадами. Кроме того, у ребенка имел место симптомокомплекс НС, обусловленный мембранозной нефропатией с фокальным фиброзом. Через 18 месяцев ребенок умер от тХПН. У второго ребенка также наблюдался НС с аналогичными морфологическими изменениями и рудиментарными гонадами. Следует отметить, что у обоих детей НС был резистентным к стероидной терапии.

В настоящее время известно, что развитие синдромов Дениса–Драша и Фрайзера детерминировано мутацией в разных участках гена *WT1*, расположенного на хромосоме 11 в участке 13 длинного плеча. Ген *WT1* кодирует белок-регулятор транскрипции и супрессор опухоли Вильмса. Изначально *WT1* изучался в связи с сочетанием опухоли Вильмса со сложным фенотипом, известным как WARG-синдром (опухоль Вильмса, аниридия, мочеполовые аномалии и умственная отсталость). Предполагалось, что ген-супрессор опухоли находится в этом регионе и с его мутацией связан туморогенез. В настоящее время ясно, что *WT1* имеет множество различных функций, а его роль более многогранна, чем просто “подавление роста клеток опухоли”.

Ген *WT1* ответственен за развитие полового бугорка человека, млекопитающих, птиц и рептилий в период антенатального развития. Интрон гена *WT1* функционирует как активатор амфирегулина, необходимого для обеспечения регрессии мюллеровых канальцев на 6–8-й неделе эмбрионального развития и нормального формирования клеток Лейдига.

Псевдогермафродитизм – термин, которым обозначают клинические формы врожденных заболеваний, характеризующихся неправильным развитием наружных половых органов: дисгенезия яичек, неполная маскулинизация, тестикулярная феминизация, адреногенитальный синдром, врожденная вирилизация наружных гениталий. При заболеваниях, обозначаемых термином “псевдогермафродитизм”, половые железы содержат морфологические структуры, характерные только для одного пола.

При мутациях гена *WT1* могут происходить различные нарушения формирования пола. Их можно трактовать как истинный гермафродитизм при мозаичном кариотипе 46,XX/46,XY, однако чаще встречается мужской псевдогермафродитизм при кариотипе 46,XY (рис. 16.9, см. цв. вкл.). Описаны также менее выраженные аномалии строения наружных половых органов (гипоспадия, крипторхизм). При кариотипе 46,XX мутация, вероятно, фенотипически не проявляется, но может быть унаследована. Таким образом, становится ясно, что клиническая картина при мутациях гена *WT1* должна отличаться значительным поли-

морфизмом. До настоящего времени *WT1* остается основным геном, с которым связывают формирование патологии пола и почек. *WT1* состоит из 10 экзонов и кодирует ядерный белок, который связывает ДНК и, как предполагают, функционирует как регулятор транскрипции.

Синдромы Дениса–Драша и Фрайзера имеют четкое генетическое обоснование, так как более 96% диагнозов синдрома Дениса–Драша и синдрома Фрайзера подтверждаются на молекулярном уровне и обусловлены гетерозиготными мутациями гена *WT1*.

Согласно данным мировой литературы, морфологические варианты поражения почек могут быть представлены ФГС при синдроме Дениса–Драша и ДМС при синдроме Фрайзера. Основное различие между синдромом Дениса–Драша и синдромом Фрайзера состоит в том, что они обусловлены разными мутациями гена *WT1*, а также уровнем синтеза белка +KTS изоформы (табл. 16.3). Впрочем, вариантов мутаций каждого из этих участков существует несколько, и, например, для синдрома Дениса–Драша пока не найдено четкой корреляции между определенным типом мутации и клиническими проявлениями: одни и те же мутации встречаются и у пациентов с полной триадой, и при отсутствии нарушений формирования пола или без опухоли Вильмса. Выдвинуто предположение о том, что одна группа (миссенс) – мутации, преимущественно затрагивающих 9-й экзон, – является причиной гломерулопатии с ранним развитием ХПН, аномального строения гениталий у лиц мужского пола, высокого риска опухоли Вильмса и, возможно, более редкого развития гонадобластомы. Другая группа (нон-сенс-мутации) – также способствуют высокому риску развития опухоли Вильмса и несколько реже возникновению пороков развития половых органов. Третья группа (сплайсинг-мутации) – обуславливают гломерулопатию и мужской псевдогермафродитизм, а также повышенный риск гонадобластомы, но не влияют на возможность развития опухоли Вильмса.

Широкое разнообразие мутаций обнаружено при этом синдроме. Попытки провести корреляции генотип/фенотип не привели к успеху даже при помощи компьютерных программ. Присутствие нефропатии определяет особенность синдрома, который может существовать в виде полной формы, состоящей из

Таблица 16.3

## Дифференциальная диагностика синдромов Дениса–Драша и Фрайзера

<i>Синдром Дениса–Драша</i>	<i>Синдром Фрайзера</i>
Нефротический синдром	Нефротический синдром
Псевдогермафродитизм	Псевдогермафродитизм
46,XY	46,XY
Опухоль Вильмса > 50%	—
Диффузный мезангиальный склероз	Фокально-сегментарный гломерулосклероз
Генетический дефект <i>WT1</i> :	Генетический дефект <i>WT1</i> :
11p13	11p13
(KTS positive/negative 2:1)	(KTS positive/negative 1:2)

всех трех компонентов триады, или неполной формы, где НС сочетается с опухолью Вильмса или патологией формирования пола [Bardeesy N. et al., 1994; Mueller R.F., 1994]. У большинства пациентов, но не у всех, развивается опухоль Вильмса в среднем к 18 месяцам. Из них 20% пациентов имеют двустороннее поражение. Напротив, средний возраст возникновения спорадической опухоли Вильмса – 44 месяца, а двустороннее ее развитие отмечается лишь в 8% случаев. Гистологических различий при спорадической опухоли Вильмса и опухоли Вильмса при синдроме Дениса–Драша не установлено.

Синдром Фрайзера по многим признакам похож на синдром Дениса–Драша, но имеет важные клинические различия. В частности, при синдроме Фрайзера нефропатия, клинически проявляющаяся нефротическим синдромом, имеет тенденцию к более поздней манифестации и вызвана фокально-сегментарным гломерулосклерозом. При этом развивается хроническая почечная недостаточность, но в более поздние сроки, чем при синдроме Дениса–Драша. Предрасположенность этих пациентов к развитию опухоли Вильмса не доказана. Однако при синдроме Фрайзера гонадобластома развивается гораздо чаще, чем при синдроме Дениса–Драша, в связи с чем гонады рекомендуется удалять. При развитии новообразований в гонадах преобладают доброкачественные опухоли, реже злокачественные – обычно герминомы. Кроме того, пациенты с синдромом Фрайзера и кариотипом 46,XX имеют часто нормальное строение наружных и внутренних половых органов, а с кариотипом 46,XY – различные отклонения в формировании пола.

Под нашим наблюдением находились девять детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет с первоначальным диагнозом – гломерулонефрит, СРНС. После шестинедельного курса перднизолонотерапии в дозе 2 мг/кг по месту жительства была установлена стероидрезистентность у восьми из девяти детей. Помимо общепринятых клинко-лабораторных методов обследования, проводился тщательный генеалогический анализ родословных больных, а двум больным проведена чрезкожная биопсия почки. При исследовании нефробиоптатов использовали гистологический, ИФ- и ЭМ-методы. Двое детей обследованы методом SSCP-анализа и прямым секвенированием 8-го, 9-го экзонов и 9-го интрона гена WT1. Всем детям проведено молекулярно-цитогенетическое исследование.

В результате обследования у семи из девяти детей диагностирован синдром Дениса–Драша, а двоим был поставлен диагноз – синдром Фрайзера (табл. 16.4).

У одной девочки (№ 6) с синдромом Дениса–Драша и опухолью Вильмса с кариотипом 46,XX нарушений формирования пола до пяти лет не отмечалось. Восемь детей из девяти имели кариотип 46,XY, четверо из которых имели женский фенотип и были воспитаны с ориентацией к женскому полу. Три пациента имел кариотип 46,XY и мужской пол или женский пол, присвоенный при рождении, однако строение гениталий было по гермафродитному типу. У одного из них (№ 5) неоднократно предпринимаемые попытки коррекции пола оказались безуспешными в связи с проводимой в этот момент стероидной или цитостати-

Таблица 16.4

## Характеристика больных с синдромами Фрайзера и Дениса–Драша

Боль- ной	Воз- раст	Возраст дебюта НС	Протеи- нурия, мг/кг	Паспорт- ный пол	Кариотип	Данные нефро- биопсии	ДНК- анализ	Диаг- ноз
1	17 лет	2 года	39	Жен.	46,ХУ	ФСГС	+	С-м Фрайзера
2	15 лет	4 года	50	Жен.	46,ХУ	–	–	С-м Фрайзера
3	7 лет	2 года	459	Жен.	46,ХУ	ДМС	–	С-м Дениса– Драша
4	9 лет	3 года	200	Жен.	46,ХУ	–	–	С-м Дениса– Драша
5*	13 лет	2,5 года	367	Муж.	46,ХУ	–	–	С-м Дениса– Драша
6**	5 лет	1,2 года	50	Муж.	46,ХХ	ДМС	+	С-м Дениса– Драша
7*	5 мес.	0	508	Муж.	46,ХУ	–	+	С-м Дениса– Драша
8	4 года	6 мес.	471	Муж.	46,ХУ	–	–	С-м Дениса– Драша
9*	2,5 года	0	296	Жен.	46,ХУ	–	–	С-м Дениса– Драша

\* Смерть от ХПН.

\*\* Наличие опухоли Вильмса.

ческой терапией. Двум другим коррекция пола к моменту установления диагноза была противопоказана по тяжести состояния, связанного с тХПН. Пяти больным (№ 1–5) с нарушением формирования пола проведена двусторонняя лапароскопическая гонадэктомия в связи с высоким риском развития гонадобластомы из ткани аномальных половых желез. Во всех случаях выявлены рудиментарные гонады, близкие к мужским, у одного пациента (№ 3) – двусторонняя гонадобластома. Для развития вторичных женских половых признаков, индукции менструальной функции и дальнейшей ориентации пациента по женскому полу двум пациентам (№ 1 и № 2) была назначена заместительная терапия препаратами эстрогенового ряда и впоследствии отменена в связи с развитием АГ и прогрессирующим снижением почечных функций.

Таким образом, комплексное обследование детей с ранним дебютом СРНС (всех девочек, а также мальчиков с признаками сочетанного нарушения формирования органов мочевой и половой систем) должно включать кариотипирование и морфобиоптическое исследование почечной ткани. Программа обследования девочек с ранним дебютом СРНС как с кариотипом 46,ХХ, так и с кариотипом 46,ХУ при нормально сформированных половых органах должна предусматривать обязательное исследование уровня половых гормонов и УЗИ органов малого таза для исключения дисгенезии гонад.

У всех больных имел место неполный НС, а гормонорезистентность (у 8 из 9) была констатирована после неэффективности терапии адекватной дозой преднизолона. У двух пациентов (№ 1 и № 3) при лечении преднизолоном произошло увеличение протеинурии. Попытки лечения циклофосфаном или лейкераном у пяти из шести детей оказалась также неэффективной. В таблице 3 указан возраст, в котором у ребенка впервые выявлены клиничко-лабораторные признаки НС: у четырех детей (№ 3, № 4, № 5 и № 8) при диспансерном обследовании в поликлинике по месту жительства; у двух детей (№ 1 и № 2) манифестация НС отмечалась на фоне ОРВИ; у одного ребенка (№ 6) признаки НС выявились при обследовании по поводу опухоли Вильмса; у двух детей протеинурия выявлена в роддоме (№ 7 и № 9). Однако чаще всего судить об истинном возрасте начала заболевания было трудно в связи с возможным бессимптомным его началом в виде асимптомной протеинурии.

Пункционная нефробиопсия проведена двум детям. У одного пациента (№ 3) с синдромом Дениса–Драша выявлен ДМС, у другого (№ 1), с синдромом Фрайзера, – ФСГС. У этих детей применение иммуногистохимических методов не выявило отложения иммунных комплексов в нефробиоптате. У пациента № 6 обнаружен ДМС в ткани почки, не пораженной опухолью Вильмса, после нефрэктомии.

Следует отметить вариабельность возраста развития ХПН. У больных с синдромом Фрайзера ХПН развилась в 14–15 лет, тогда как при синдроме Дениса–Драша сроки тХПН колеблются от 6 месяцев до 12 лет. В связи с терминальной стадией ХПН одному больному (№ 1) с синдромом Фрайзера в 15 лет проведена трансплантация почки от отца.

Односторонняя опухоль Вильмса наблюдалась в одном случае из семи у больных с синдромом Дениса–Драша. Динамическое наблюдение за больным с удаленной опухолью Вильмса и регулярное обследование позволяло исключить опухоль Вильмса или ее метастазы как причину дальнейшего развития нефропатии.

В двух случаях (№ 1 и № 6) диагнозы синдромов Дениса–Драша и Фрайзера подтверждены молекулярно-генетическими исследованиями гена *WT1*.

*Аня А. (пациент 1), находится под наблюдением с 14 лет, от 11-й беременности 4-х срочных физиологических родов. Предыдущие 10 беременностей протекали с токсикозом и нефропатией. Первая беременность закончилась родами здоровой доношенной девочки. Две беременности – родами доношенных мальчиков со спинномозговыми грыжами, комбинированными пороками сердца. Дети умерли в грудном возрасте. Семь беременностей завершились спонтанными абортми в первом триместре. Наследственностьотягощена по гипертонической болезни. Вес и рост при рождении нормальные. Пол при рождении определен как женский. Манифестация НС в 2 года после перенесенного ОРВИ: задержка мочи до 12 часов, азотемия, протеинурия, отеков нет (рис. 16.10). Симптомкомплекс неполного НС сохранялся до 14 лет, протеинурия достигала 13 г/24ч и сопровождалась нерезко выраженной гипопро-теинемией, гиперлипидемией, гиперхолестеринемией. Многократно проводимая глю-*

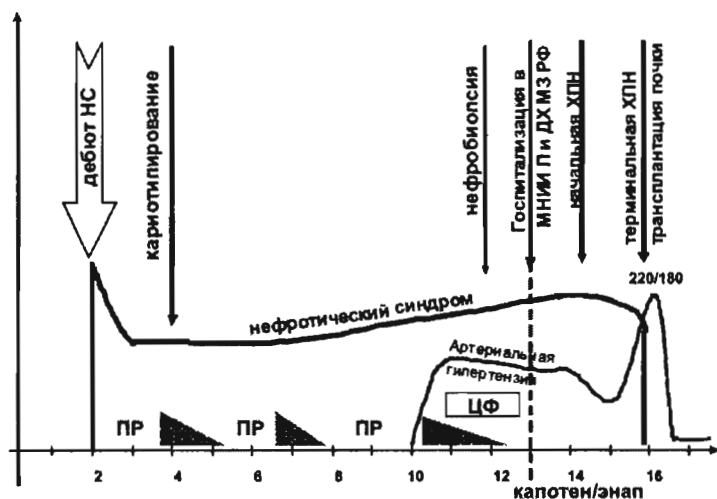


Рис. 16.10. Динамика заболевания больной А., 15 лет (пациент № 1). Диагноз: синдром Фрайзера

кортикостероидная терапия в адекватных суточных и курсовых дозах, а также цитостатическая терапия циклофосфаном эффекта не дали. С 10 лет отмечается стойкая артериальная гипертензия. Молекулярно-цитогенетическое исследование выявило карiotип 46,XY со сбалансированной транслокацией хромосом 13,16, аналогичная транслокация при карiotипе 46,XX выявлена у матери и сестры пробанда. Семейная сбалансированная транслокация хромосом 13,16, по-видимому, не имеет прямого отношения к основному заболеванию, но предположительно явилась причиной хронического невынашивания беременностей у матери и ранней гибели двух sibсов, родившихся с множественными аномалиями развития. Морфобиоптическое исследование почек у наблюдаемой больной выявило фокально-сегментарный гломерулосклероз с тотальным гиалинозом единичных гломерул, атрофией канальцевого эпителия (рис. 16.11, см. цв. вкл.). На основании результатов обследования был поставлен диагноз – синдром Фрайзера: фокально-сегментарный гломерулосклероз (нефротический синдром, неполный, гормонорезистентный); мужской псевдогермафродитизм с дисгенезией гонад (женский фенотип при карiotипе 46,XY). Диагноз подтвержден молекулярно-генетическим исследованием: определена мутация в 9-м интроне гена WT1: обнаружена замена G>A в положении (+5) (рис. 16.12, см. цв. вкл.). Учитывая вышесказанное, Ане А. была отменена стероидная терапия, без эффекта проводимая по месту жительства. С гипотензивной, антипротеинурической и противосклеротической целью был назначен капотен в суточной дозе 50 мг. В связи с возможностью малигнизации гонад и маточных труб проведено их удаление. При гистологическом исследовании выявлены маточные трубы и рудиментарная гонада, близкая по строению к придатку яичка. С целью стимуляции разви-



тия вторичных женских половых признаков и индукции менструальной функции назначена заместительная терапия препаратами эстрагенового ряда. К 14 годам у больной развилась ХПН, а в 16 лет в связи с терминальной стадией ХПН после трех сеансов гемодиализа проведена билатеральная нефрэктомия (рис. 16.13, см. цв. вкл.) и трансплантация почки от отца. По истечении 11 месяцев после проведения операции протеинурия не превышала 100–200 мг/24 ч, показатели креатинина, мочевины, мочевой кислоты были в пределах нормы. Сохранялась артериальная гипертензия – 140–130/90–80 мм рт.ст. (до операции она достигала 200/140 мм рт.ст.). В возрасте 18 лет пациентка перенесла тяжелую цитомегаловирусную инфекцию, повлекшую за собой назначение по месту жительства ганцикловира в нефротоксической дозе. В течение последнего года было также отмечено нарушение режима цитостатической терапии. В результате вышеуказанных факторов у пациентки развилось позднее отторжение трансплантата, приведшее к полной потере его функции и последующей нефрэктомии. В настоящее время пациентка находится на гемодиализе.

Ольга М., 7 лет (пациент 2), от здоровых родителей, первой беременности, первых срочных, физиологических родов. Наследственностьотягощена по патологии сердечно-сосудистой системы по линии матери, патологии органов дыхания по линии отца и мочекаменной болезни с обеих сторон. Вес и рост при рождении нормальные. Пол ребенка определен как женский. В возрасте 1 года и 2 месяцев выявлены лабораторные признаки неполного НС: протеинурия, достигающая 6–8 г/24 ч. Гормонорезистентность установлена после лечения преднизолоном в адекватной курсовой и возрастной дозе. При терапии преднизолоном отмечалось увеличение протеинурии до 16 г/24 ч. При обследовании в отделении нефрологии МНИИ педиатрии и детской хирургии в возрасте 3 лет установлен женский фенотип, поведение было адекватно паспортному полу. При проведении цитогенетического исследования установлен кариотип 46,ХУ/45Х. При морфобиоптическом исследовании почки выявлен диффузный мезангиальный склероз (рис. 16.14, см. цв. вкл.). Суточное мониторирование АД показало отчетливую тенденцию к артериальной гипертензии. У больной при нормальных женских гениталиях выявлена матка в виде тяжа, проведена гонадэктомия лапароскопическим методом, при гистологическом исследовании их обнаружена двусторонняя гонадобластома. Таким образом, у ребенка с неполным СРНС, связанным с ДМС, определен мужской псевдогермафродитизм с женским фенотипом, что является основанием для постановки диагноза “синдром Дениса–Драша”, несмотря на отсутствие в настоящее время опухоли Вильмса, так как в данном случае риск ее развития велик на протяжении всей жизни пациента. В возрасте 10 лет у девочки развилась ХПН, с 12 лет рекомендовано проведение заместительной почечной терапии (диализа или трансплантации почки).

У всех наблюдаемых больных применение преднизолона и цитостатической терапии при лечении этих состояний является неэффективным, что подтверждается и литературными данными. Более того, иммуносупрессивная терапия

может приводить к ряду осложнений, нарушению социальной адаптации и, что очень важно, уменьшает вероятность эффективного проведения коррекции пола и трансплантации почек.

Прогноз больных с синдромами Дениса–Драша и Фрайзера благоприятен в случае правильного подбора трансплантата, так как возобновления в нем патологического процесса обычно не наблюдается. При подборе донора трансплантата необходимо учитывать возможность существования мутации в 11 хромосоме у родственников с кариотипом 46,XX. Трансплантацию почек, по возможности, целесообразно проводить до начала проведения перитонеального и/или гемодиализа.

### ***Нефротический синдром, обусловленный мутацией в гене LAMB2***

Мутации в гене LAMB2, расположенном на хромосоме 3p21, определяют развитие врожденного нефротического синдрома в составе синдрома Пирсона. Синдром Пирсона – аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующиеся врожденным НС и различными глазными аномалиями, самой частой из которых является микрокория. В основе патогенеза заболевания лежит дефицит белка ламинина-β2.

Ламинин относится к семейству гетеротримерных внеклеточных гликопротеидов, состоящих из трех цепей (альфа, бета и гамма), которые представляют главные компоненты базальных мембран и играют существенную роль в процессах клеточной адгезии, пролиферации, дифференцировке и миграции. Ламинин-β2 был первоначально выявлен с помощью антисыворотки в капсуле хрусталика глаза впоследствии был также обнаружен на базальной мембране нервных клеток в нервно-мышечных синапсах, а также периневральной, гломерулярной и артериальной базальных мембранах.

Учитывая экспрессию ламинина-β2 в определенных тканях, симптомокомплекс синдрома Пирсона определяется врожденным НС, патологией органа зрения и неврологическими нарушениями. Первые описания синдрома Пирсона подразумевали почти обязательное наличие в симптомокомплексе врожденного НС и микрокории. Возможность молекулярно-генетического обследования детей с врожденным НС или протеинурией и патологией зрения на наличие мутаций в гене LAMB2 значительно расширили представления о клиническом полиморфизме этого заболевания. В основном это касается патологии органа зрения. При синдроме Пирсона, помимо микрокории, выявляются миопия, нистагм, косоглазие, катаракта, аномалии радужной оболочки глаза. Описаны несколько случаев синдрома Пирсона с “минимальными” глазными аномалиями или вообще без аномалий, подтвержденных молекулярно-генетическим исследованием гена LAMB2. Близкое клиническое наблюдение представили М.Ю. Каган и соавт. (2007), обосновывая “мягкую” форму заболевания точковой миссенс-мутацией LAMB2. При нефробиопсии у этого ребенка были выявлены значительные ультраструктурные изменения ГБМ, не являющиеся специфичными для какого-либо заболевания.

Неврологические нарушения представлены выраженной мышечной гипотонией, задержкой психомоторного развития, которые также могут быть различной степени тяжести. Поскольку все дети с синдромом Пирсона умирали от ХПН в грудном возрасте, неврологическим нарушениям не придавалось особого значения. Детальное описание неврологических нарушений дал E.Wbhl (2007) у четырех детей, находящихся на заместительной терапии в связи с тХПН до возраста 1,3–4,8 лет. Изменения скелетной мускулатуры соответствовали таковым при процессах хронической денервации.

Поражение почек представлено ДМС, клинически проявляющимся врожденным НС или выраженной протеинурией. Отечный синдром, как правило, присутствует во всех случаях. Терапия преднизолоном бесперспективна. Однако есть данные об эффективности иАПФ в плане снижения протеинурии. ХПН развивается на первом году жизни, в некоторых случаях в течение первого месяца жизни. С учетом прогрессирующих нервно-мышечных нарушений и задержки психомоторного развития, заместительная почечная терапия не всегда целесообразна.

### ***Нефротический синдром, обусловленный мутацией в гене ACTN4***

ФСГС – морфологическое проявление нескольких генетически обусловленных заболеваний, характеризующихся НС или протеинурией и прогрессирующим снижением функций почек. Генетический характер заболевания подтверждается идентичной клинической и морфологической картиной у нескольких членов одной семьи как с аутосомно-доминантным, так и с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Ген *ACTN4* кодирует основной белок подоцитарного цитоскелета  $\alpha$ -актинин-4 с массой приблизительно 100 кДа. Мутации в гене *ACTN4* приводят к нарушению основной функции  $\alpha$ -актинин-4 и изменяют его внутриклеточную локализацию. Это влечет за собой нарушение взаимодействия с основными подоцитарными белками и приводит к развитию протеинурии.

ФСГС, формирующийся при мутациях в гене *ACTN4*, носит аутосомно-доминантный характер. Ген картирован Joshua M. Kaplan et al. в 2000 г. на хромосоме 19q13 при обследовании семьи из Оклахомы, в которой 42 человека имели НС или протеинурию. При нефробиопсии выявлялся ФСГС. Смерть при прогрессировании почечного заболевания наступала от ХПН. У двух членов семьи протеинурия была связана с сахарным диабетом, у них не было выявлено мутации *ACTN4*. Пенетрантность гена в семье составляла 95%. У других двух членов, имеющих мутацию в аллеле гена *ACTN4*, связанную с формированием болезни, протеинурии не отмечалось.

При создании экспериментальной модели у мышей с мутацией *ACTN4*, НС развивался в первые месяцы жизни. Морфологически определялось сглаживание ножек подоцитов, с их полным отсутствием на более поздних сроках. Мыши погибали от ХПН.

ФСГС, формирующийся при мутациях в гене *ACTN4*, приводит к развитию протеинурии и НС чаще в подростковом или более старшем возрасте. Для этого заболевания характерно медленное прогрессирование в ХПН и аутосомно-доминантный характер наследования. Однако прогноз заболевания неблагоприятный, так как большой процент пациентов с гетерозиготной мутацией развивают ХПН. Считается, что мутации *ACTN4* составляют приблизительно 4% всех семейных случаев ФСГС.

### **Нефротический синдром, обусловленный мутацией в гене *LMX1B***

Синдром *nail-patella*, или наследственная остеоониходисплазия – редкое аутосомно-доминантное заболевание, встречающееся с частотой 1:50 000 живорожденных детей. Синдром характеризуется сочетанием симметричной дисплазии ногтей, патологии костной системы и почек. Первое описание больных с характерными изменениями ногтей и коленей относится к 1820 г., но только в 1950 г. появились работы, рассматривающие поражение почек как одно из возможных проявлений *nail-patella* синдрома. В ряде случаев развивается нефротический синдром.

Ген *nail-patella* синдрома – *LMX1B* – расположен на хромосоме 9, в локусе 9q34, и кодирует один из факторов транскрипции протеинов семейства LIM, контролирующий эмбриогенез. Особенно активно ген экспрессируется в дорсальной мезенхиме – предшественнице мышц, связок, суставов и надколенника, чем обусловлено преимущественное поражение костно-суставной системы при наследственной остеоониходисплазии. Поражение ногтей выявляется у 95% больных в виде гипоплазии или дисплазии ногтевых пластин (триангулярные лунки, продольная исчерченность, утолщение, губчатость), гемианонихии или анонихии. Приблизительно в 92% случаев при наследственной остеоониходистрофии выявляется аплазия или гипоплазия надколенной чашечки. У многих больных отмечается дисплазия костей предплечья, возможно, в сочетании с гипоплазией головок плечевой и лучевой костей, приводящей к рецидивирующим подвывихам в локтевых суставах и формированию контрактур. К типичным изменениям костной системы при *nail-patella* синдроме относятся экзостозы внутренней поверхности гребней подвздошных костей, так называемые “подвздошные рога”, выявляемые при пальпации или по данным рентгенологического исследования. В литературе описаны также эквиноварусная или эквиновальгусная деформации стоп, которые не являются специфическими признаками врожденной остеоониходисплазии. В 30% случаев при *nail-patella* синдроме отмечается патология глаз в виде изменений роговицы (микрокорнея, склерокорнея), краевой пигментации радужки (симптом Лестера), врожденной катаракты и глаукомы.

Развитие и прогрессирование патологии почек при *nail-patella* синдроме определяет витальный прогноз пациентов. Патология почек при *nail-patella* синдроме очень разнообразна: аномалии развития органов мочевой системы, протеинурия изолированная или в сочетании с гематурией, СРНС с исходом в почечную недостаточность. Возраст манифестации патологии почек и выражен-

ность клинических проявлений значительно варьируют внутри одной семьи: от тяжелого инфантильного НС до изолированной микропротеинурии у лиц старше 50 лет. Тяжесть поражения почек в одной и той же семье не зависит от типа мутации гена (на настоящий момент их описано более 80), не коррелирует с выраженностью других проявлений синдрома.

В настоящее время известно, что в почках во время эмбриогенеза и после рождения ген *Lmx1b* экспрессируется только в подоцитах клубочков. Мутация гена приводит к нарушению синтеза  $\alpha 3$ - и  $\alpha 4$ -цепей коллагена IV типа и подоцина – основных структурных компонентов гломерулярной базальной мембраны. Гомозиготные по мутантному гену животные погибают сразу же после рождения от тяжелого нефротического синдрома; в их гломерулах полностью отсутствуют  $\alpha 3$ - и  $\alpha 4$ -цепи коллагена IV типа и подоцин, в то время как гетерозиготные особи не всегда имеют клинические проявления нефропатии.

Установлено, что изменения ГБМ клубочков являются облигатным признаком *nail-patella* синдрома, хотя клинические проявления нефропатии отмечаются только у части больных. Специфичными для *nail-patella* синдрома являются электронно-микроскопические признаки: неравномерное утолщение ГБМ, отложение в утолщенных участках депозитов коллагена неправильной формы, наличие электронноплотных включений, придающих базальной мембране вид “изъеденной молью ткани”. Существует прямая связь с выраженностью данных изменений ГБМ и возрастом больных, степенью протеинурии, снижением почечных функций. Световая микроскопия нефробиоптата больных с наследственной остеоониходисплазией выявляет неспецифичные изменения разной степени: от минимальной клеточной пролиферации до фокального или полного гломерулосклероза, чаще выявляется ФСГС.

Нефротический синдром при *nail-patella* синдроме имеет неиммунный характер, поэтому для его лечения не используются иммуносупрессанты. Больные получают симптоматическую терапию, для замедления прогрессирования патологии почек используются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, гиполипидемические препараты.

Хроническая почечная недостаточность развивается у 7–15% пациентов. Клинические наблюдения показывают, что больные с *nail-patella* синдромом имеют благоприятный прогноз при трансплантации почек: нефропатия не рецидивирует в трансплантате. При *nail-patella* синдроме развитие синдрома Гудпасчера, в отличие от наследственного нефрита, при почечной трансплантации не отмечено.

### **Нефротический синдром при мутации в гене *TRPC6***

Один из вариантов генетически детерминированного НС, морфологически характеризующегося ФСГС и имеющего аутосомно-доминантный тип наследования, обусловлен мутацией гена *TRPC6* локализованного на хромосоме 11q21–22. Ген *TRPC6* был идентифицирован M.P. Winn et al. (1999) при изучении се-

мии, в которой в нескольких поколениях отмечалось развитие НС или протеинурии с ФСГС с исходом в тХПН у части членов этого семейства.

Ген *TRPC6* (transient receptor potential cation channel) кодирует белок, являющийся функциональной единицей суперсемейства катионно-избирательных ионных каналов (TRP-каналов). Семейство этих ионных каналов регулирует гомеостаз клетки за счет контроля над уровнем внутри- и внеклеточного содержания ионов кальция. Гены экспрессируются в ряде тканей и органов (сердце, кровеносные сосуды, желудочно-кишечный тракт, селезенка, почки) и при моделировании мутаций в генах этих каналов вызывают жизнеугрожающие состояния у лабораторных животных.

Протеин *TRPC6* взаимодействует с рядом подоцитарных белков (CD2AP, подоцином, нефрином,  $\alpha$ -актинином-4, F-актином, GPCR) и обеспечивает нормальную функцию подоцита (рис. 16.15, см. цв. вкл.). При мутации в гене *TRPC6* изменяется поступление ионов кальция в подоцит: повышается их внутриклеточное содержание за счет более длительного по времени и увеличенного по количеству транспорта  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку. Как следствие мутации – развитие патологии почек возможно по двум направлениям: во-первых, нарушение взаимосвязи с другими подоцитарными белками (в основном нефрином и подоцином) и, как следствие, нарушение гломерулярного фильтрующего барьера; и во-вторых – изменение содержания внутриклеточного кальция активизирует кальциневрин, который, в свою очередь, индуцирует апоптоз поврежденной клетки. Обе гипотезы требуют дальнейшего изучения.

В 2005 г. J. Reiser et al. сообщили о нескольких семьях, в которых отмечался аутосомно-доминантный тип передачи НС, связанного с ФСГС, в нескольких поколениях. Причиной заболевания явилась мутация в гене *TRPC6*. При обследовании семей 30–70% их членов имели проявления патологии почек различной степени тяжести: от изолированной протеинурии до тяжелого НС с формированием тХПН. Заболевание манифестировало у пациентов старше 15 лет с возрастным диапазоном от 15 до 57 лет.

В качестве терапии таким пациентам рекомендованы ренопротективные средства – иАПФ. Прогноз при почечной трансплантации благоприятный. Считается маловероятным развитие у них рецидивов ФСГС в трансплантированной почке. При родственной трансплантации обязательно исключение мутаций в гене *TRPC6* у донора любого возраста.

### **Синдром Галловей–Моват**

Впервые сочетание НС с микроцефалией и грыжей хиатуса описали W.H. Galloway и A.P. Mowat в 1968 г. в наблюдении за двумя детьми (братом и сестрой) от неродственного брака. У обоих детей с рождения отмечалась выраженная протеинурия. Оба ребенка умерли от осложнений НС (на 20-м и 28-м месяце жизни).

L.R. Shapiro et al. (1976) описали аналогичный случай со схожими симптомами у родных брата и сестры с протеинурией с рождения и микрокистозной дисплазией почек и ФСГС при аутопсии. Дети умерли в 14 дней и 3 года, соответственно.

В дальнейшем было описано достаточное количество клинических наблюдений за детьми с врожденным или инфантильным НС либо протеинурией, развивающейся в первые 2–3 года жизни, сочетающихся с микроцефалией и различными вариантами поражения ЦНС, из которых наиболее часто встречались грыжа хиатуса и судорожный синдром. Тяжесть состояния детей и продолжительность жизни при данном синдроме определяются степенью поражения почек и выраженностью нефротического синдрома. Максимальная продолжительность жизни, по данным литературы, у таких детей составляет 5,5 лет. Морфологически при синдроме Галловей–Моват выявляются микрокистозная дисплазия, ДМС, ФСГС.

Учитывая, что заболевание может встречаться у родных sibсов от здоровых родителей, предполагаемый характер наследования аутосомно-рецессивный. Ген синдрома Галловей–Моват к настоящему времени не картирован. Протеин, ответственный за развитие заболевания, также неизвестен. Можно только предполагать, что это будет белок с выраженной экспрессией в подоцитах и нервных клетках, как, например, синаптоподин или *GLEPP1*. Проведенные исследования нефробиоптатов от больных детей не выявили патологии, связанной с нарушением функции каких-либо из известных подоцитарных белков.

Нефротический синдром при синдроме Галловей–Моват является стероид-резистентным. Сообщений о результатах трансплантации почки в доступной нам литературе нет, что, возможно, связано с невозможностью ее проведения в связи с выраженными неврологическими нарушениями.

Диагноз синдрома в настоящее время ставится на основании сочетания у больного НС или выраженной протеинурии, дебютировавших до трех лет жизни, грыжи хиатуса, микроцефалии и различных неврологических поражений (патология спинного мозга, гидроцефалия, судорожный синдром).

### **Синдром Коккейна**

Синдром Коккейна – заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Известны два типа синдрома Коккейна, обусловленные мутациями в разных генах. Ген ERCC8, ответственный за развитие типа А, расположен на хромосоме 5q11. Ген ERCC6, обуславливающий развитие синдрома Коккейна типа В, локализован на хромосоме 10q11.

Синдром впервые описан в 1946 г. Э. Коккейном. Для заболевания характерна нормальная масса тела при рождении, с последующим существенным отставанием в массе и росте, атрофией подкожной жировой клетчатки. В результате атрофии подкожной клетчатки кожа становится сухой, тонкой, дряблой. У ребенка наблюдается старческое, узкое лицо с запавшими глазами, тонким носом. У 65% больных обнаруживается патология зрения: пигментная дегенера-

ция сетчатки (множественные черные и белые точки на глазном дне), атрофия зрительных нервов, гипоплазия сетчатки, помутнение роговицы, катаракта, косоглазие, нистагм. У 2/3 больных отмечается снижение слуха вплоть до глухоты. Одним из основных признаков является повышенная фоточувствительность кожи, которая приводит к развитию эритематозного дерматита. При этом кожа сухая, волосы редкие. Выявляется диспропорция скелета: конечности непропорционально длинные, с большими кистями и стопами. Ортопедическая патология представлена сгибательными деформациями суставов, кифозом, килевидной грудной клеткой. Рентгенологически выявляются диффузный остеосклероз, утолщение костей черепа и уменьшение его размеров (микрокрания), увеличение передне-заднего размера позвонков, удлинение диафизов длинных трубчатых костей, укорочение метакарпальных костей и фаланг, гипоплазия подвздошных костей. Клинически важный признак – наличие неврологической симптоматики (прогрессирующие мозжечковые расстройства, тремор, гиперкинезы, анорексия). Отмечается отставание в психическом развитии.

Поражение почек при синдроме Коккейна чаще проявляется протеинурией. Описаны несколько случаев развития полного или неполного НС у детей с синдромом Коккейна, морфологически выявляются ФСГС или мембранозный гломерулонефрит. U. Reiss et al. (1996) описали развитие НС у ребенка с синдромом Коккейна в возрасте 4,7 лет с кризовым течением АГ с 5,4 лет. Мальчик умер в возрасте 6 лет при явлениях почечной недостаточности и выраженных неврологических нарушений.

Интересное наблюдение представили Hayashi M. et al. (1992) за развитием НС у девочки с синдромом Коккейна и кариотипом 47,XXX. Морфологически определялись диффузный склероз и утолщение мембран капилляров клубочков.

Развитие тотального склероза 2/3 клубочков выявлялось у мальчика 9 лет с выраженной протеинурией, в оставшейся трети клубочков отмечалось утолщение капиллярных мембран и расширение мезангия, при ИФ депонирования иммуноглобулинов не отмечалось, при ЭМ – утолщение гломерулярной базальной мембраны.

Под нашим наблюдением находилась девочка с синдромом Коккейна и неполным НС, нечувствительным к преднизолонотерапии. Нефробиопсия ребенку не проводилась в связи с отказом родителей.

### **Нефротический синдром при тетауризмозах** **Периодическая болезнь**

Периодическая болезнь, или семейная средиземноморская лихорадка, является наследственным аутосомно-рецессивным заболеванием, характеризующимся рецидивирующими приступами лихорадки, болями в животе, грудной клетке, суставах и асептическими полисерозитами. Заболеванию подвержены преимущественно люди национальностей, изначально проживавших в районе Средиземного моря (евреи, армяне, турки, арабы).



Распространенность этого заболевания в различных странах колеблется от единичных случаев до 1:250 (например, в Израиле). Развитие заболевания определяется мутацией в гене *MEFV*, расположенном на хромосоме 16p13. Известно более 20 мутаций гена *MEFV*. Примерно 85% всех мутаций в странах, где заболевание встречается часто, составляют четыре, расположенных в экзоне 10 (M694V, V726A, M694I, M680I). Довольно часто встречаются также мутации K695R (экзон 10) и E148Q (экзон 2).

Фенотипические проявления заболевания во многом зависят от характера мутации, гетерогенности наследования. По мнению Е.Х. Торосян (1996), частота гена, ответственного за развитие периодической болезни, в армянской популяции составляет 0,154, пенетрантность гетерозигот происходит в 4,76% случаев, гомозигот – в 100%. При этом среди носителей гетерозигот, имеющих фенотипические проявления заболевания, могут быть только мужчины, чем и объясняется преобладание лиц мужского пола при этом заболевании в 1,5–2 раза.

Е.Х. Торосян выделяет две клинико-этиопатогенетические формы периодической болезни:

1. Малая, с относительно благоприятным течением, у гетерозигот мужского пола: поздняя манифестация, редкие приступы изолированных клинических форм, отсутствие амилоидоза.
2. Манифестная, с тяжелым течением, у гомозигот обоих полов: ранняя манифестация, частые приступы смешанной клинической формы, с частым формированием амилоидоза.

Патогенез развития заболевания связан с нерегулируемой миграцией лейкоцитов к серозным оболочкам, которые инициируют асептическое воспаление. Ген *MEFV* кодирует белок пирин, который состоит из 781 аминокислоты. Его молекулярная масса – 86 кДа. Пирин избирательно экспрессируется только в нейтрофилах и клетках серозных оболочек. Предполагается, что этот белок участвует прямо или опосредованно в регуляции воспаления, особенно в нейтрофилах. Пирин, вероятнее всего, функционирует в ядре как фактор транскрипции, действующий как репрессор провоспалительных молекул. В.М. Babior и Y. Matzner (1997) предположили, что пирин активизирует биосинтез ингибитора C5a-фракции комплемента. Последняя является хемотаксическим фактором, обладающим провоспалительным эффектом, повышающим проницаемость сосудов и секреторную способность элементов фагоцитарной системы. В норме этот фактор инактивируется, прежде чем может вызвать воспалительную реакцию. При периодической болезни фермент-инактиватор отсутствует, что позволяет длительно сохранять активность хемотаксическим факторам. В этом случае в нейтрофилах активизируются реакции, способствующие синтезу C5a-фракции комплемента.

Возраст проявления заболевания различен. М. Rawashdeh и Н. Majeed (1996) представили наблюдения за 192 детьми с периодической болезнью из Северной Иордании в возрасте от 4 месяцев до 16 лет. Н.А. Majeed и М. Barakat (1989),

наблюдая детей из Саудовской Аравии, констатировали, что у 48 из 88 детей диагноз периодической болезни был поставлен в 5 лет.

Периодическая болезнь характеризуется рецидивирующими приступами лихорадки с болями. Типичная атака определяется лихорадкой продолжительностью около 12 часов, сопровождающейся другими симптомами. Подъем температуры тела (как правило, более 38°C) продолжительностью не меньше 6 часов и не больше 7 дней. Помимо этого отмечаются симптомы перитонита, артрита или болей в грудной клетке. Затем наступает различной длительности бессимптомный межрецидивный период, когда ребенок чувствует себя совершенно здоровым.

Повторяющиеся типичные атаки являются основанием для постановки диагноза периодической болезни. Так называемые малые признаки – изолированные абдоминальные (95%), торакальные (50%), суставные (75%) боли, нетипичное течение лихорадки, эризипелоидная эритема (3–50%) – диагностически значимы при сочетании с одним или более основных критериев, характерных для типичной атаки, при наличии семейного анамнеза, соответствующего этнического происхождения, а также подтверждения лабораторными методами. К малым диагностическим критериям относят также положительный эффект от колхицина. Из редких, но встречающихся симптомов, могут быть перикардит, головная боль, асептический менингит, лимфаденопатия, миалгия, макрогематурия и явления васкулита.

Для больных с периодической болезнью в период атаки характерно значимое повышение СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопения. К более специфичным признакам относят снижение активности миелопероксидазы нейтрофилов во время приступов. Диагностически значимым является нахождение амилоида при биопсии стенки прямой кишки или почек. При окраске препаратов конго красным диагноз амилоидоза подтверждается в 89% случаев при биопсии почек и 75% – при биопсии стенки прямой кишки.

Вовлечение почек в патологический процесс при периодической болезни происходит довольно часто. В эндемичных районах у детей с этим заболеванием поражение почек как основной симптом встречается в 12% случаев и является основной причиной смерти. Типичным проявлением поражения почек оказывается протеинурия. Однако описан случай пароксизмальной гематурии, сопровождавшей приступы периодической болезни. По данным УЗИ большинстве случаев почки увеличены в размерах, граница между корковым и мозловым слоями плохо различима.

Поражение почек при периодической болезни впервые описали Н. Маттпоу и R. Cattani в 1952 г., наблюдая у 8 из 14 больных изолированную протеинурию без гематурии и АГ. При исследовании аутопсийного материала у всех больных, погибших от почечной недостаточности, был выявлен амилоидоз. В настоящее время принято считать причиной поражения почек при периодической болезни развитие амилоидоза, однако нередко встречаются опи-

сания хронического гломерулонефрита у пациентов с типичными проявлениями периодической болезни. Е.М. Тареев и соавт. установили при светоптическом и ЭМ исследованиях, что часто до развития амилоидоза при периодической болезни выявляется картина мембранозного поражения капилляров клубочков, сходная с начальными морфологическими изменениями при диффузных гломерулонефритах без амилоидоза. Это позволило назвать данную морфологическую картину “преамилоидной”. В дальнейшем у этих пациентов выявлялся типичный амилоидоз почек.

Понятие “амилоидоз” объединяет ряд заболеваний, для которых характерно внеклеточное отложение в тканях специфического нерастворимого фибриллярного белка – амилоида. Для периодической болезни характерно развитие АА-амилоидоза. АА-амилоид образуется из сывороточного предшественника – SAA, острофазного белка. SAA продуцируется в ответ на воспаление в огромных количествах, является  $\gamma$ -глобулином, близким по свойствам к С-реактивному белку, синтезируется гепатоцитами, нейтрофилами, фибробластами. Помимо почек, органами мишенями АА-амилоидоза являются печень, селезенка, кишечник, надпочечники.

При развитии НС особенно важна своевременная постановка диагноза периодической болезни для предотвращения назначения преднизолона, способствующего прогрессированию заболевания.

Единственным безопасным и эффективным методом терапии периодической болезни является применение колхицина. Колхицин в эксперименте блокирует образование амилоидускоряющего фактора, ингибирует синтез и секрецию SAA, влияет на хемотаксическую активность полиморфноядерных лейкоцитов. Рекомендуемая минимальная доза составляет 1 мг/24 ч с возможным увеличением до 2 мг/24ч в тяжелых случаях, а при почечной недостаточности уменьшается соответственно снижению скорости клубочковой фильтрации. Препарат принимают пожизненно. Прекращение приема колхицина может привести к рецидиву заболевания в течение нескольких дней. Доза свыше 2 мг/24ч может приводить к токсическим эффектам колхицина: выраженный понос, миопатия, невропатия, гиповолемический шок, гепатотоксичность, облысение, угнетение костного мозга. При терапии НС, по данным О.М. Виноградовой и соавт. (1975), отмечалось полное исчезновение или уменьшение протеинурии и НС у 97% больных. Средняя продолжительность жизни при применении колхицина увеличилась с 4,7 до 16 лет. Сходные данные по результатам терапии НС публикуют D. Zemer et al. (1993) и I. Touitou (2003).

Е. Ben-Chetrit et al. (1996) оценили уровни колхицина в сыворотке и грудном молоке у четырех кормящих женщин, получавших препарат более 7 лет. Авторы нашли, что уровни колхицина в сыворотке и грудном молоке были равны. Пиковая концентрация колхицина отмечалась в течение первых трех часов после приема препарата у всех женщин. У всех четырех детей, наблюдаемых в течение 10 месяцев, не было выявлено каких-либо отклонений или побочных

эффектов. Несмотря на то, что колхицин не оказывал вреда для детей при грудном вскармливании, авторы предложили второй вариант вскармливания, при котором кормление грудью может проводиться через 12 часов после приема препарата, в течение других 12 часов ребенка рекомендовано кормить смесями.

При развитии ХПН больным с периодической болезнью проводится почечная заместительная терапия. Возможно проведение трансплантации почки. В некоторых случаях при периодической болезни возможен рецидив амилоидоза в трансплантированной почке.

### ***Нефротический синдром при галактосиалидозе***

Галактосиалидоз – редкая аутосомно-рецессивная болезнь накопления, связанная с вторичным дефицитом лизосомальных ферментов –  $\alpha$ -нейраминидазы (сиалидазы) и галактозидазы. Общепопуляционная частота болезни неизвестна. Первое описание больных с сочетанным дефицитом  $\alpha$ -нейраминидазы и  $\beta$ -галактозидазы относится к 1971 г. Позднее было показано, что дефицит ферментов при галактосиалидозе обусловлен отсутствием в клетках “протективного белка”. В 1991 г. был идентифицирован ген протективного белка, локализованный на 20q13.1.

В настоящий момент известно, что протективный протеин вместе с сиалидазой,  $\beta$ -галактозидазой и N-ацетилгалактозамин-6-сульфатсульфатазой образуют мультиэнзимный лизосомальный комплекс, участвующий в расщеплении гликолипидов, гликопротеинов и олигосахаридов. Протективный протеин (катепсин-А), или лизосомальная карбоксипептидаза, обеспечивает стабильность лизосомальных ферментов, защищая их от деградации. Мутация в гене катепсина-А ведет к укорочению периода полураспада ферментов от нескольких часов до нескольких минут, вызывая тяжелые метаболические нарушения.

Учитывая, что при галактосиалидозе отмечается сочетанный дефицит  $\alpha$ -нейраминидазы и  $\beta$ -галактозидазы, клинические проявления болезни включают в себя симптомы сиалидоза и  $\beta$ -галактозидоза. Больные имеют типичный для болезней накопления гурлерподобный фенотип, висцеромегалию, неспецифические диффузные изменения скелета (дизостоз), нередко тугоухость и изменения на глазном дне по типу “вишневой косточки”.

Японские ученые на примере 19 пациентов с галактосиалидозом выделили два варианта болезни, отличающиеся по возрасту манифестации и тяжести клинических проявлений: инфантильный и ювенильный.

При инфантильном типе заболевание проявляется на первом году жизни. Наряду с общими признаками у больных нередко встречаются грубая задержка умственного развития, судороги, помутнение роговицы. Отдельно выделяют ранний инфантильный (врожденный) тип галактосиалидоза, характеризующийся генерализованными отеками и гибелью больного в первые сутки жизни от полиорганной недостаточности. Нередко данный вариант выявляется внутриутробно и является одной из причин неиммунного гидропиона плода.

Ювенильная форма галактосиалидоза проявляется в разном возрасте, клинические симптомы и прогноз ее очень вариабельны. Встречаются относительно благополучные варианты с изолированным поражением одной из систем органов, например, клапанного аппарата сердца.

Клинический фенотип галактосиалидоза определяется характером мутации и уровнем протективного белка в лизосомах. При раннем инфантильном типе мутация в гене гликопротеина приводит к нарушению фосфорилирования катепсина-А, что вызывает нарушение его транспорта в лизосомы. При этом активность  $\alpha$ -нейраминидазы и  $\beta$ -галактозидазы в лизосомах полностью отсутствует. У пациентов с поздним инфантильным типом катепсин-А частично фосфорилируется и транспортируется в лизосомы. Предполагают, что при ювенильной форме болезни синтезируется дефектный катепсин-А, функция которого частично нарушена.

Наряду с висцеромегалией, деформациями скелета и атаксией нефропатия с протеинурией и отеками является постоянным признаком галактосиалидоза у гомозиготных по мутантному гену экспериментальных животных. Несмотря на это, в доступной литературе мы не нашли описания НС при галактосиалидозе у людей. Возможно, это связано с очень ранней гибелью пациентов. Однако развитие НС описано у больных с тяжелой формой сиалидоза, выделяемой как нефросиалидоз. При этом НС манифестирует обычно на первом году жизни и определяет витальный прогноз пациентов. Нефробиоптическое исследование почек выявляет накопление сиалоолигосахаридов высокой молекулярной массы преимущественно в подоцитах и клетках проксимальных канальцев, очаговое расширение мезангиальных площадок в гломерулах, фокальный гломерулосклероз.

В настоящее время не разработаны методы заместительной терапии галактосиалидоза. Прогноз болезни, особенно инфантильной формы, остается очень неблагоприятным. Поэтому особое значение имеет пренатальная диагностика заболевания. В мировой практике пренатальная диагностика галактосиалидоза основана на определении уровня катепсина-А или активности  $\alpha$ -нейраминидазы и Р-галактозидазы в амниоцитах и ворсинах хориона плода.

### **Болезнь Гоше**

Болезнь Гоше (глюкоцереброзидозный липидоз, глюкоцереброзидоз) – аутомно-рецессивное заболевание, относящееся к группе лизосомальных болезней, то есть болезней, связанных с недостаточностью лизосомальных ферментов. Заболевание вызвано нарушением обмена глюкоцереброзидов, обусловленного дефицитом активности  $\beta$ -глюкоцереброзидазы. Следствием этого является внутриклеточное накопление глюкозилцереброзида, прежде всего, в клетках мононуклеарных фагоцитов, которые, в свою очередь, являются цитологическими маркерами заболевания и называются клетками Гоше.

Болезнь Гоше вызвана мутациями в гене *GBA*, расположенном на хромосоме 1q21. Выделяют три типа болезни Гоше, отличающихся возрастом дебюта забо-

левания и преобладанием тех или иных симптомов. Диагностически значимым для всех вариантов является снижение активности  $\beta$ -глюкозидазы в лейкоцитах, клетках печени и селезенки, а также обнаружение клеток Гоше в препаратах биоптированных тканей.

Тип I (взрослая форма) обычно дебютирует в детском возрасте и является наиболее часто встречаемым. Для него характерны гепатоспленомегалия, панцитопения, инфильтрация костного мозга клетками Гоше. Имеют место тромбоцитопения с геморрагическим синдромом и анемия. Возможны асептический некроз головки бедренной кости, патология позвоночника, различные ортопедические проблемы. Тип I имеет широкий клинический коридор: манифестация возможна в младенческом возрасте с тяжелыми клиническими проявлениями, возможно также бессимптомное течение болезни у взрослого человека. Неврологической симптоматики при данном варианте не выявлено.

Тип II характеризуется ранним началом (инфантильный вариант) с тяжелыми неврологическими нарушениями ("псевдобульбарный паралич", затруднение глотания, спазм гортани, опистотонус) и задержкой психомоторного развития. Фатальный исход чаще всего на втором году жизни от дыхательных расстройств.

Тип III (ювенильная форма) отличают также выраженные неврологические нарушения в виде судорог, экстрапирамидальных и мозжечковых симптомов, деменции, изменения поведения. Отмечается умеренная висцеромегалия.

Терапевтические мероприятия при I типе нередко включают в себя спленэктомию с целью коррекции тромбоцитопении и анемии. В литературе имеются данные о применении трансплантации костного мозга, ингибиторов глюкозилцерамид синтазы, генотерапии, проведению заместительной ферментной терапии инфузиями человеческих макрофагов.

Случаи развития НС при болезни Гоше относятся преимущественно к взрослым пациентам. D. Santoro et al. в 2002 г. сообщили о развитии НС с протеинурией 7,4 г/24ч у женщины 54 лет с болезнью Гоше. Пациентка не получала соответствующего при ГН лечения, однако при назначении заместительной ферментативной терапии протеинурия исчезла и в течение последующих четырех лет наблюдения не отмечалась. В двух случаях описано развитие амилоидоза почек у пациентов с болезнью Гоше. G.D. Newsom et al. (1988) представил наблюдение за мужчиной 57 лет с выраженной висцеромегалией и тяжелым НС, умершим от ХПН. При аутопсии в почках, селезенке, печени и костном мозге были выявлены отложения глюкоцереброзида.

Развитие НС с мезангиокапиллярным ГН у мальчика 6 лет с болезнью Гоше наблюдали R. Halevi et al. (1993). Была предпринята успешная попытка лечения гломерулонефрита преднизолоном, в результате чего наступила клинико-лабораторная ремиссия. Сочетание мезангиокапиллярного гломерулонефрита с болезнью Гоше было расценено как два самостоятельных заболевания у ребенка.

## Глава 17.

### Амилоидоз

**Амилоидоз** (от лат. *amylum* – крахмал) – внеклеточный стромально-сосудистый диспротеиноз, сопровождающийся отложением в межклеточной ткани и стенках сосудов сложного фибриллярного белка – амилоида.

Амилоидоз – собирательное понятие, включающее группу заболеваний, характеризующихся экстрацеллюлярным отложением белков в виде характерных амилоидных фибрилл. Эти нерастворимые фибриллярные белки могут быть локализованы в одном специфическом месте или могут быть распространены в различных органах, в том числе таких жизненноважных, как почки, печень, сердце и др. Такое накопление приводит к органной дисфункции, недостаточности органа и, в конечном итоге, смерти.

Первые упоминания об амилоидозе относятся к средним векам, а именно – к периоду эпидемии сифилиса в Европе в XV веке. Отличительной особенностью этой эпидемии была высокая вирулентность и патогенность возбудителя, что приводило к быстрому развитию и прогрессированию заболевания с наступлением смерти в течение 5–6 мес. от момента заражения. При вскрытии умерших от сифилиса довольно часто обнаруживались однотипные изменения в селезенке: она была увеличенной и плотной, с белесоватыми включениями, что описывалось как “большая саговая селезенка”. Природа этого явления в тот период времени оставалась неясной, однако сегодня очевидно, что эти изменения были вызваны развитием амилоидоза.

Следующий этап изучения амилоидоза относится к XIX веку. Венский патолог К.Рокитанский в 1844 г. описал изменения паренхиматозных органов, которые были увеличены и уплотнены, а на разрезе имели сальный блеск, что и дало название этому состоянию – “сальная болезнь”. В 1854 г. Р.Вирхов, изучавший “сальную болезнь”, показал, что специфические изменения в паренхиматозных органах связаны с отложением в них особого вещества, которое, подобно крахмалу (*amylum*), меняло свою окраску на синюю в присутствии йода и серной кислоты. Это дало ему повод назвать выявленное вещество амилоидом, а “сальная болезнь” приобрела свое современное название – амилоидоз. В 1865 г. М.М.Руднев установил белковую природу амилоида.

Важным шагом к пониманию сущности амилоидоза стали исследования Н.П.Кравкова в Санкт-Петербургской военно-медицинской академии. В 1898 г. он защитил докторскую диссертацию, в которой показал, что введение экспериментальным животным как живых, так и убитых бактерий приводит к универсальной реакции организма – отложению амилоидных фибрилл в различных органах. Так была создана первая экспериментальная модель амилоидоза. Помимо этого, исследования Н.П.Кравкова позволили сделать два важных заключения: во-первых, амилоидоз является универсальной реакцией организма и, во-вторых, его развитие связано с инфекцией.

Действительно, в XIX и первой половине XX века основной причиной амилоидоза являлись хронические инфекции, такие как сифилис, лепра, туберкулез и др., а также гнойно-деструктивные процессы, как, например, остеомиелит. Однако с началом эры антибиотиков их значение в этиологии амилоидоза снижалось, и в настоящее время ведущая роль в возникновении амилоидоза принадлежит хроническим иммунно-воспалительным заболеваниям, таким как ревматоидный артрит и другим заболеваниям соединительной ткани, болезнь Крона, псориаз и пр., некоторым наследственным и онкологическим заболеваниям. Тем не менее, хронические инфекции, особенно туберкулез, не утратили своего значения и на сегодняшний день.

С развитием методов исследования, особенно микроскопии и гистохимии, совершенствовались представления об амилоидозе и структуре амилоидного белка, а развитие генетики и иммунологии в XX–XXI веках позволили установить роль генетических факторов и иммунного воспаления в генезе отдельных форм заболевания.

### ***Морфологическая характеристика амилоида и механизмы его образования***

Амилоид определяется как аморфное, эозинофильное, гиалиноподобное вещество, откладывающееся диффузно во внеклеточном пространстве. При окраске гематоксилин-эозином амилоид окрашивается в розовый цвет, а при использовании генцианвиолета приобретает метакромазию.

Амилоид состоит из фибриллярных белков (фибриллярный компонент, F-компонент) и гликопротеидов плазмы крови (плазменный компонент, P-компонент). Фибриллярные белки являются основным компонентом амилоида и неоднородны по своему составу. Предшественниками F-компонента, как известно в настоящее время, могут быть до 25 различных белков организма. Второй белок, входящий в структуру амилоида, P-компонент, идентичен при всех формах амилоидоза и составляет 15–20% от общего белка амилоидных фибрилл и связан с ним кальцийзависимым механизмом. F- и P-компоненты амилоида обладают антигенными свойствами.

Структура амилоида идентична при всех его типах и представляет собой жесткие неразветвляющиеся фибриллы диаметром около 10 нм, обладающие складчатой  $\beta$ -кросс-конформацией, благодаря которой возникает эффект двойного лучепреломления в поляризованном свете при окраске Конго-красным.

Окраска щелочным Конго-красным является наиболее распространенным и доступным методом выявления амилоида. После окрашивания препаратов используют поляризационную микроскопию. Амилоид, окрашенный Конго-красным, в поляризационном свете дает эффект двойного лучепреломления, т.е. при повороте линзы поляризатора цвет свечения амилоида меняется от зеленого до опалово-бледного. Это отличает амилоид от некротических и слизистых масс, коллагеновых волокон и т.д., которые тоже прокрашиваются Конго-красным, но не демонстрируют двойное лучепреломление в поляризованном свете.



Фибриллы амилоида и плазменные гликопротеиды образуют комплексные соединения с хондроитинсульфатами ткани с участием гематогенных добавок, среди которых основными являются фибрин и иммунные комплексы. Связи между белковыми и полисахаридными составляющими в амилоидном веществе особенно прочные, что объясняет отсутствие эффекта при воздействии на амилоид различных ферментов организма.

Образование амилоидных фибрилл происходит из сывороточных белков-предшественников F-компонента, которые различаются при различных видах амилоидоза; предшественник Р-компонента один – сывороточный амилоидный Р-компонент (SAP), схожий с  $\alpha$ -глобулином и С-реактивным белком.

Процесс образования амилоидных фибрилл из белков-предшественников во многом остается неясным. Как указывалось выше, различные белки могут быть предшественниками фибриллярного компонента амилоида. Многие из этих белков обнаруживаются и в крови здоровых людей, у которых не происходит образования амилоида. Для синтеза фибриллярных белков необходимо, чтобы белок-предшественник обладал свойством амилоидогенности. Такое свойство обычные белки плазмы приобретают в результате спонтанных мутаций в течение жизни, либо оно наследуется. Известно, что большинство белков-предшественников крови гетерогенно, т.е. они отличаются друг от друга на молекулярном уровне, что принципиально, как правило, не влияет на функцию белка, но некоторые из таких аллотипов белка-предшественника обладают амилоидогенностью. Например, при наследственном ATTR-амилоидозе плазменным белком-предшественником является транстиретин с измененной аминокислотной последовательностью, что обуславливает структурную нестабильность этого белка, склонность его к образованию малорастворимых макромолекулярных комплексов с дальнейшим образованием амилоидных фибрилл. Также при AL-амилоидозе отдельные аминокислотные замены в некоторых подтипах L-цепей иммуноглобулинов приводят к их молекулярной нестабильности и способности образовывать фибриллярные белки. Однако очень многие вопросы амилоидогенеза остаются нерешенными, в том числе функция и образование клеток, синтезирующих амилоид.

Синтезируют амилоидные белки амилоидобласты, роль которых могут выполнять различные клетки. При генерализованных формах – макрофаги/моноциты, плазматические и миеломные клетки, а также фибробласты, ретикулоциты и эндотелиальные клетки. При локальных формах эту роль выполняют клетки пораженного органа: кардиомиоциты – при амилоидозе сердца, гладкие миоциты – при амилоидозе аорты, кераноциты – при амилоидозе кожи и т.д.

Появление клона амилоидобластов можно объяснить наличием мутаций (мутационная теория). Их может вызвать длительная антигенная стимуляция (при вторичном амилоидозе), опухолевые мутагены (при амилоидозе опухолей, “плазмноклеточной дискразии”), врожденные мутации в различных локусах (при генетических вариантах).

Гиперпродукция циркулирующих белков-предшественников, выходящих затем за пределы сосуда и способствующих образованию амилоида, также может играть значительную роль в развитии амилоидоза (теория диспротеиноза). Установлено существование клеток мезенхимального происхождения со специфическими функциями амилоидобластов и амилоидокластов (теория клеточного локального генеза) – ретикулярных клеток (при вторичном амилоидозе), плазматических (при парапротеинемических гемобластозах и идиопатическом амилоидозе), фибробластов (при генетическом амилоидозе). В почках роль амилоидобластов и амилоидокластов выполняют мезангиальные и эндотелиальные клетки.

Антигены белка амилоидных фибрилл обладают слабыми иммуногенными свойствами, в результате чего мутировавшие клетки не распознаются иммунной системой, не элиминируются и развивается толерантность к белкам амилоида, что способствует прогрессированию заболевания. Исключительно редко происходит рассасывание амилоида макрофагами-амилоидокластами.

Иммунологическая депрессия также может иметь значение в возникновении толерантности к амилоиду и нарушению процессов его резорбции. Например, при периодической болезни происходит одновременное нарушение систем иммунитета – Т- и В-лимфоцитов, фагоцитов.

Генетически предрасположенность к амилоидозу выявлена в популяции с гаплотипом HLA-B5, а при вторичном амилоидозе – также HLA-Bw 2I, HLA-B27. Наоборот, среди лиц с HLA-A3 амилоидоз встречается редко.

Сущность патологического процесса при любом виде амилоидоза сводится к отложению амилоида и сдавлению окружающих тканей, вызывающих их атрофию. Морфологически образование амилоида происходит вне клеток и может быть связано с ретикулярными (паренхиматозный или периретикулярный амилоидоз) или коллагеновыми (мезенхимальный или периколлагеновый амилоидоз) волокнами соединительной ткани. При паренхиматозном (периретикулярном) варианте отложение амилоида происходит по ходу содержащих ретикулин мембран сосудов и желез, а также ретикулярной стромы паренхиматозных органов; поражаются интимы мелких и средних сосудов, почки, печень, селезенка, надпочечники, кишечник. При этом амилоидные массы вытесняют и замещают паренхиматозные элементы органов, что ведет к развитию их хронической функциональной недостаточности. Мезенхимальному периколлагеновому варианту свойственно отложение амилоида по ходу коллагеновых волокон, которые преобладают в адвентициальном слое сосудов. Поэтому поражаются адвентиций средних и крупных сосудов, строма миокарда, гладкая и поперечнополосатая мускулатура, кожа, нервы.

### **Классификация амилоидоза**

Первоначально классификация амилоидоза строилась по принципу наличия или отсутствия предрасполагающего заболевания и выделялись первичные

формы (при отсутствии связи с предшествующими или сопутствующими заболеваниями и преимущественном поражении мезодермальных тканей), вторичные формы (развивающиеся как осложнение других заболеваний: хронических инфекций, гнойно-деструктивных процессов, хронических неспецифических воспалительных заболеваний, ревматических болезней, злокачественных новообразований), в последующем были выявлены наследственные формы амилоидоза (генетический, семейный). По распространенности амилоидоза выделяли генерализованную (системную) и локальную формы.

По мере изучения природы амилоидных фибрилл было показано, что образование жестких, неразветвляющихся, нерастворимых, обладающих свойством двойного лучепреломления и имеющих  $\beta$ -кросс-конформацию фибрилл амилоида – это универсальная реакция организма, и самые разные белки могут образовывать такую фибриллярную структуру.

Более того, при вторичных формах и наследственных формах амилоидные фибриллы могут быть образованы из одного и того же белка, и было показано, что именно природа фибриллярного белка определяет течение заболевания. Эти данные потребовали пересмотра классификации амилоидоза.

В итоге появились классификации, где основной классификационный признак – это природа амилоидного белка. Понимание этого важно и для выработки тактики успешной терапии, оценки прогноза заболевания.

Современная классификация амилоидоза утверждена на заседании номенклатурного комитета на IX Международном симпозиуме по амилоидозу, состоявшемся в Будапеште в июне 2001 г. В основу ее, в первую очередь, положена природа специфического фибриллярного белка и его известного белка-предшественника. Во всех названиях типов амилоида первой буквой является прописная буква А, означающая слово “амилоид”, за ней следует обозначение конкретного фибриллярного белка амилоида (табл. 17.1).

Природа амилоидного белка интенсивно изучается. Так, со времени предпоследнего симпозиума по амилоидозу в 1998 г. выявлено пять новых типов амилоидных фибрилл, таких как Amed (предшественник – белок медин), которые выявляются при амилоидозе среднего слоя аорты, AApoAII и др.

Амилоид может затрагивать любые органы и ткани. Это может быть как локальное поражение одного органа, так и системное. Распространение амилоидоза и преимущественное поражение органов зависит от происхождения и типа фибриллярного белка. Следует иметь в виду, что при системных формах могут поражаться все органы, но все же существуют наиболее частые зоны поражения. При локальных формах амилоидоза может изолированно поражаться кожа, роговая оболочка, гипофиз, сердечные клапаны, интима сосудов, мезентериальные и портальная вены, островки Лангерганса и многое другое. Более того, при некоторых заболеваниях мозга встречаются типичные амилоидные структуры, но расположенные внутриклеточно (A Tau amiloid), что не позволяет их

Таблица 17.1

**Человеческие амилоидные фибриллярные белки  
и их предшественники**

<b>Амилоидный белок</b>	<b>Предшественник</b>	<b>Системный (С) или локальный (Л)</b>	<b>Заболевания и синдромы, обусловленные или ассоциированные с амилоидозом/поражаемые ткани</b>
AL	Легкие цепи иммуноглобулинов	С, Л	Первичный AL-амилоидоз, миелома-ассоциированный
AH	Тяжелые цепи иммуноглобулинов	С, Л	Первичный AL-амилоидоз, миелома-ассоциированный
ATTR	Транстиретин	С	Семейная амилоидная полинейропатия (португальский тип) Старческий кардиоваскулярный амилоидоз <sup>1</sup> Суставы и сухожилия
A $\beta_2$ M	$\beta_2$ -микроглобулин	С Л?	Гемодиализ Суставы
AA	Плазменный амилоид А	С	Вторичный, реактивный
AApoAI	Аполипопротеин AI	С Л	Семейный (наследственный) амилоидоз Атеросклероз <sup>1</sup>
AApoAII	Аполипопротеин AII	С	Наследственный почечный амилоидоз
AGel	Гельсолин	С	Семейная амилоидная полинейропатия (финский тип), сетчато-роговичная дистрофия
ALys	Лизоцим	С	Семейный висцеральный амилоидоз
AFib	$\alpha$ -цепь фибриногена	С	Наследственный системный амилоидоз
ACys	Цистатин С	С	Семейный амилоидоз (Исландский тип)
ABri	ABriPP (или Bri-L) <sup>2</sup>	Л, С?	Семейная деменция (Британский тип)
ADan	ADanPP (или Bri-D) <sup>2</sup>	Л	Семейная деменция (Датский тип) – офтальмо-ото-энцефалопатия
A $\beta$	A $\beta$ -белок-предшественник (A $\beta$ PP)	Л	Болезнь Альцгеймера, синдром Дауна, амилоидная ангиопатия; старческое слабоумие
APrP	Прионовый белок	Л	Спонгиозформная энцефалопатия
ACal	(Про)кальцитонин	Л	Медуллярные тиреоидные опухоли
AIAPP	Островковый амилоидный полипептид	Л	Острова Лангерганса Инсуломы
AANF	Предсердный натрий уретический фактор	Л	Предсердия, фибрилляция предсердий
APro	Пролактин	Л	Возрастной гипофизарный Пролактиномы, гипофизарные аденомы
AIIns	Инсулин	Л	Ятрогенный
AMed	Лактадгерин	Л	Старческий, амилоид в media аорты
AKer	Керато-эпителин	Л	Роговица; Семейный
A(tbn) <sup>3</sup>	tbn <sup>3</sup>	Л	Pindborg опухоли
ALac	Лактоферрин	Л	Роговица; Семейный
ATau	Tau-протеин	Л	Головной мозг

<sup>1</sup> – ненаследственный амилоидоз с отложением неопределенного протеина;<sup>2</sup> – фибриллярные белки, производные некоторых генов, со сходными специфическими генными мутациями, которые генерируют фибриллярные белки, отличающиеся по их 12 С-концевой аминокислоте;<sup>3</sup> – пока не назван.

Таблица 17.2

## Наследственные системные амилоидозы

Белок-предшественник	Мутация	Клинические проявления	Этно-географическое распространение
Аполипопротеин AI (Apolipoprotein AI)	Gly26Arg	Периферическая нейропатия, нефропатия, язвенная болезнь	Айова (США)
	Gly26Arg	Нефропатия, поражения печени	Ирландия, США
	Leu60Arg	Нефропатия	Англия
	Trp50Arg	Нефропатия	Англия
	del60-71	Поражения печени	Испания
	insVal/Thr		
	del70-72	Нефропатия	Южная Африка
	Leu90Pro	Кардиомиопатия, дерматопатия, поражения гортани	Франция
	Arg173Pro	Кардиомиопатия, дерматопатия, поражения гортани	США
	Leu173Ser	Кардиомиопатия	Италия
	Leu174His	Кардиомиопатия, дерматопатия, поражения гортани	Франция
Аполипопротеин AII (Apolipoprotein AII)	Stop78Gly	Нефропатия	США
	Stop78Ser	Нефропатия	США
AbnPP-277 (или Bri-L)	Stop267→Arg	Слабоумие	Великобритания
Цистатин С (Cystatin C)	Leu68Gln	Церебральное кровоотечение	Хорваты-американцы, Исландия
$\alpha$ -цепь фибриногена (Fibrinogen A $\alpha$ -chain)	Arg554Leu	Нефропатия	Франция, афро- и ирландцы-американцы, польские канадцы, перуанцы-мексиканцы
	Glu526Val	Нефропатия	Англия, ирландцы-американцы
	Stop548Ile (4904delG)	Нефропатия	Кавказцы-американцы
	Stop548Ile (4897delT)	Нефропатия	Франция
Гельсолин (Gelsolin)	Asp187Asn	Краниальная нейропатия, дерматопатия, сетчатно-роговичная дистрофия	Финляндия, Япония, США, Нидерланды
	Asp187Tyr	Краниальная нейропатия, дерматопатия, сетчатно-роговичная дистрофия	Чехия, Дания
Лизоцим (Lisozime)	Ile56Thr	Нефропатия, кожные петехии, желудочно-кишечные кровотечения	Англия (скандинавское происхождение?)
	Phe57Ile	Нефропатия	Итальянцы-канадцы
	Trp64Arg	Нефропатия, синдром сухости слизистых глаз и рта, желудочно-кишечные кровотечения	Франция
	Trp64Arg	Желудочно-кишечные кровотечения	Италия
	Asp67His	Нефропатия, печеночные и желудочно-кишечные кровотечения	Англия
Транстиретин (Transthyretin)	Более 80	Периферическая нейропатия, кардиомиопатия, нефропатия, катаракта	Всемирное распространение, Португалия

отнести к амилоидозу в силу его определения – как процесса внеклеточного отложения фибрилл. Вероятно, подобные факты приведут к пересмотру самого понятия амилоидоза и включению внутриклеточных вариантов накопления амилоида в общую структуру амилоидоза.

Современная классификация амилоидоза (Будапешт, 2001) представлена в таблицах 17.1, 17.2.

### **Эпидемиология**

Точных данных о распространенности амилоидоза нет. В целом нет различий по частоте заболеваемости среди мужчин и женщин, по этническим и географическим признакам.

Однако некоторые формы могут встречаться преимущественно в той или иной популяции и регионе; для некоторых выявлена большая встречаемость у представителей того или иного пола.

Наследственные формы амилоидоза чаще встречаются в определенных регионах. Например, наследственный ATTR-амилоидоз наиболее распространен в Португалии, северной Швеции и Японии; ACys- и AGel-амилоидоз в Финляндии и других северных странах.

AA-амилоидоз, являющийся наиболее серьезным проявлением периодической болезни (или семейной средиземноморской лихорадки), наиболее часто встречается у евреев-сефардов, армян и др. Однако интересен тот факт, что у армян, проживающих в Америке, AA-амилоидоз встречается намного реже, чем у живущих в Армении, что, возможно, обусловлено влиянием факторов окружающей среды.

Встречаемость AL-амилоидоза достаточно стабильна в течение последних 40–50 лет и составляет 8 случаев на 1 млн. населения в год.

Распространенность старческого амилоидоза у людей в возрасте 85 лет и более приравнена к 100%.

Возраст развития заболевания зависит от природы амилоидоза. В детском возрасте наиболее часто выявляется AA-амилоидоз и намного реже AL-амилоидоз, хотя эти данные, накопленные в предыдущие годы, не учитывали многие выявленные впоследствии формы и в большинстве своем не подтверждались иммунологически в реакциях со специфическими антителами. Поэтому истинная структура амилоидоза у детей может быть более разнородной.

Интересен тот факт, что манифестация некоторых наследственных семейных форм амилоидоза, например семейного ATTR-амилоидоза, происходит, как правило, к середине жизни (35–45 лет).

### **Общая клиническая картина и клинико-морфологическое течение амилоидоза**

Клиническая картина амилоидоза неспецифична и зависит от распространенности амилоида в различных органах и степени его накопления.

Если раньше считалось, что каждая форма амилоидоза (первичная, вторичная) имеет свои, только ей присущие, органы мишени, то по мере изучения клиники было показано, что отложения амилоида при всех его системных формах отмечаются на территории всех органов и тканей организма, но существует приоритетное поражение тех или иных органов, например: AL-амилоидоз – поражение сердца, языка; AA-амилоидоз – поражение почек, печени;  $A\beta_2M$ -(диализный)-амилоидоз – эпифизы костей, суставы. Однако по мере прогрессирования болезни эта грань стирается и при том же диализном амилоидозе можно отметить его системные черты – поражение кишечника с образованием перфораций толстого кишечника, поражение сердца; при AL-амилоидозе возможно поражение почек и т.д.

Клинически симптомокомплекс заболевания может быть высокоспецифичным для данного пациента, однако неспецифичным для какого-либо типа амилоидоза. Это создает определенные проблемы, т.к. амилоидоз зачастую долго остается нераспознанным, а тяжесть течения заболевания, как правило, не соответствует угрожающему жизни состоянию.

Наиболее часто при амилоидозе выявляются: нефротический синдром, ХПН, карпальный туннельный синдром, сенсомоторная нейропатия, ортостатическая гипотензия (как результат поражения надпочечников), сердечная недостаточность, аритмии, гепатоспленомегалия, диарея, мальабсорбция, макроглоссия, лимфоаденопатия, кровотечения, пурпура и др.

В процессе отложения амилоида в почечной ткани и вызванного им поражения органа можно проследить определенную **стадийность**. Выделяют четыре стадии амилоидоза почек: латентную (диспротеинемическую), протеинурическую, нефротическую (отечную) и уремическую (азотемическую).

В **латентную** стадию изменения в почках незначительны. Отмечаются нарушения гломерулярного фильтра в виде очагового утолщения, двухконтурности мембраны и аневризм ряда капилляров. Строма интермедиарной зоны пропитывается плазменными белками, в ее межклеточном веществе накапливаются кислые мукополисахариды. В эпителиоцитах канальцев и просвете канальцев определяются многочисленные белковые гранулы. В пирамидах может обнаруживаться склероз и амилоидоз по ходу прямых сосудов и собирательных трубок. В гломерулах амилоида нет или он обнаруживается не более, чем в 25% клубочков.

Ведущим в патогенезе этой стадии амилоидоза является значительный синтез и повышение в плазме крови концентрации белков-предшественников амилоидоза, т.е. диспротеинемия. Клинически у детей на фоне тяжелых хронических или часто рецидивирующих воспалительных заболеваний, деструктивных процессов, заболеваний соединительной ткани появляются лихорадка, нейтрофильный лейкоцитоз, нарастающий тромбоцитоз, увеличивается СОЭ, может развиваться гипохромная железодефицитная анемия, гиперпротеинемия, диспротеинемия с увеличением  $\alpha_2$ ,  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулинов, отмечается высокое содержание фибриногена и сиалопротеинов. Характерны увеличение и уплотнение печени и селезенки.

Изменения в моче поначалу отсутствуют или носят транзиторный характер, однако со временем протеинурия становится постоянной и более выраженной, часто наблюдается микрогематурия и цилиндрурия. Появление постоянной протеинурии характеризует переход во вторую, протеинурическую, стадию.

В протеинурическую стадию амилоид появляется не только в пирамидах, но и в половине клубочков почек в виде небольших отложений в мезангии, отдельных капиллярных петлях, а также артериолах. Отмечается выраженный склероз и амилоидоз стромы, сосудов, пирамид и интермедиарной зоны, что приводит к атрофии многих глубокорасположенных нефронов, редукции путей юк-стагломерулярного крово- и лимфотока в мозговом веществе почки. Развивается прогрессирующая гиалиново-капельная и жировая дистрофия эпителия канальцев, в просвете канальцев обнаруживаются цилиндры. Характерно, что не отмечается полного параллелизма между степенью отложений амилоида в клубочках и выраженностью протеинурии. Считается, что белок проникает в тех местах, где амилоид пенетрирует базальную мембрану и вскрывает подэпителиальное пространство и камеру Боумена-Шумлянского. При этом протеинурия зависит не столько от величины отложений амилоида, сколько от деструкции ножек и самих клеток подоцитов.

Продолжительность этой стадии, как и предыдущей, колеблется от нескольких месяцев до многих лет. По мере нарастания тяжести амилоидоза клинические проявления основного заболевания обычно стихают, создавая маску видимого благополучия. С этим контрастируют сохраняющиеся лабораторные показатели выраженной активности процесса: значительная протеинурия и диспротеинемия, гиперфибриногенемия, СРБ, гиперкоагуляция. Дальнейшее отложение амилоида в почечной ткани и нарастающая протеинурия приводят к усугублению функциональной недостаточности органа, развитию отеочного синдрома, появление которого свидетельствует о переходе заболевания в третью, отеочную, стадию.

В **отеочную** стадию амилоидоза количество амилоида в почках увеличивается. Пораженными оказываются более чем 75% гломерул. Однако выраженный склероз коркового вещества отсутствует. Прогрессирует склероз интерстиция и сосудов, в пирамидах и интрамедиарной зоне склероз и амилоидоз имеют выраженный диффузный характер. Канальцы расширены и забиты цилиндрами. В эпителии канальцев много липидов (холестерина). Кровеносное и лимфатическое русло почки запустевает.

Клинически эта стадия амилоидоза представлена полным нефротическим синдромом, хотя иногда может наблюдаться неполный (безотечный) нефротический синдром. Протеинурия становится массивной и, как правило, неселективной; увеличивается цилиндрурия. Гематурия бывает редко и, как правило, незначительна. Нарастают гепатоспленомегалия, гипопротеинемия, усиливаются диспротеинемия с дальнейшим повышением уровня  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ - и  $\gamma$ -глобулинов, гиперфибриногенемия, гиперлипемия. Со временем появляется артериальная гипертензия, нарастает азотемия, прогрессирует почечная недостаточность.



**Уремическая** (азотемическая) стадия развивается в финале заболевания. В связи с нарастающим амилоидозом и склерозом наблюдается гибель большинства нефронов, их замещение соединительной тканью, развивается ХПН.

Клиническими особенностями ХПН при амилоидозе, отличающими ее от ХПН вследствие других заболеваний, является сохранение нефротического синдрома с массивной протеинурией, часто определяются большие размеры почек, характерно развитие гипотензии.

Часто выражен ДВС-синдром в виде пурпуры, носовых, желудочных и кишечных кровотечений. Возможны тромбозы почечных сосудов с развитием инфарктов ишемического или геморрагического типа.

## ***Системные формы амилоидоза***

### **АА-амилоидоз**

**АА-амилоидоз** представляет собой генерализованный амилоидоз с преимущественным поражением почек. В его основе – отложение в тканях АА-белка. АА-белок (амилоидный А-протеин) образуется из сывороточного предшественника – SAA – острофазового белка, продуцируемого в ответ на воспаление под влиянием стимулов антигенной и неантигенной природы. SAA является  $\beta$ -глобулином, близким по своим функциональным свойствам к С-реактивному белку. SAA синтезируется клетками разных типов (нейтрофилами, фибробластами, гепатоцитами), его количество повышается во много раз при воспалительных процессах и опухолях. У человека выделено несколько типов SAA-протеина, и только фрагменты некоторых из них входят в состав амилоидных фибрилл, что, возможно, объясняет развитие амилоидоза только у части больных с хроническими воспалительными заболеваниями, несмотря на повышенную выработку SAA.

Ранее АА-амилоидоз назывался вторичным амилоидозом, потому что развивается вторично при хронических воспалительных состояниях, таких как ревматоидный артрит. По новой классификации это АА-амилоидоз, поскольку в качестве главного протеинового фактора в процесс накопления вовлекается предшественник – протеин АА, расщепленный продукт сывороточного амилоида А (SAA).

АА-амилоидоз является прогрессирующим заболеванием и приводит к фатальным последствиям у значительной части пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, включая ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный ревматоидный артрит, болезнь Крона и др. Пациенты с ревматоидным артритом составляют около 50% среди всех больных с АА-амилоидозом. Это заболевание также развивается у пациентов со многими другими состояниями, от хронических инфекций до наследственных воспалительных заболеваний, таких как семейная средиземноморская лихорадка (или периодическая болезнь).

Коварство АА-амилоидоза заключается в том, что его симптомы имеют тенденцию проявляться на поздних стадиях заболевания, долго он остается недиагности-

рованным, пока не разовьются значительные повреждения. Фибриллы АА-амилоида откладываются в основном в жизненноважных органах, приводя к нарушению органных функций и впоследствии к смерти – приблизительно 42% больных с ревматоидным артритом умирают в течение 4 лет от момента установления диагноза. АА-амилоидоз является смертельно опасной и сложной для диагностики и лечения болезнью и на современном этапе не имеющей специфической терапии.

**Развитие АА-амилоидоза.** Хроническое воспаление, при котором имеется подъем острофазовых белков, является предпосылкой для развития АА-амилоидоза. Патогенез АА-амилоидоза может быть представлен следующим образом (рис. 17.1). В ответ на длительный воспалительный стимул (иммунное воспаление, хронические инфекции, гнойно-деструктивные поражения и пр.) вырабатываются острофазовые белки крови – SAA (предшественник АА-амилоидных фибрилл), С-реактивный белок (СРБ), которые циркулируют в крови, поддерживаясь в постоянно высоких концентрациях. Далее SAA связывается с липопротеинами высокой плотности (ЛВП) (преимущественно третьей фракцией), образуя своеобразный комплекс, который захватывается макрофагами по всему организму. Соответственно, поражаются при АА-амилоидозе в первую очередь органы с большим количеством макрофагов, особенно если они в этом органе фиксированы (почки, печень, селезенка).



Рис. 17.1. Патогенез АА-амилоидоза (G. Cunnane, A.S. Whitehead, 1999)

Макрофагальная система играет ведущую роль в патогенезе АА-амилоидоза. С помощью медиатора интерлейкина-1 макрофаг стимулирует повышенную выработку SAA клетками печени и его концентрация в крови резко увеличивается. При этом макрофаги выполняют и функцию амилоидобластов. Макрофаг-амилоидобласт в этой ситуации не в состоянии осуществить полную деградацию комплекса SAA-ЛВП, поэтому происходит неполное его расщепление протеазами макрофага на поверхности мембраны, в результате чего образуются фибриллы АА-амилоида.

На поверхности макрофага-амилоидобласта происходит и полимеризация растворимого АА-белка в фибриллы при учас-

тии мембранных ферментов. Фибриллярный АА-белок связывается с мембранными компонентами, плазменным Р-компонентом (SAP), фракциями комплемента, аполипопротеинами Е и пр., формируя окончательную структуру АА-амилоидного белка. При этом важную роль играют гепарин-сульфатпротеогликаны, благодаря химическим связям с которыми складчатая структура АА-амилоида становится малорастворимой. Процесс формирования амилоида катализируется так называемым амилоид-стимулирующим (или ускоряющим) фактором (АСФ), вырабатываемым в печени и селезенке протеином.

АА-амилоидоз включает в себя вторичный амилоидоз, периодическую болезнь и синдром Макла–Уэлса. Этот вид амилоидоза наиболее часто встречается среди случаев заболевания у детей.

Первое место среди поражаемых органов занимают почки (почти 100%), часто поражаются печень, селезенка и кишечник.

Среди причин вторичного АА-амилоидоза на первый план выступают ревматоидный артрит, в том числе и ювенильный, болезни соединительной ткани, псориатический артрит, опухоли, особенно гематологические, и хронические неспецифические заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона). Гнойно-деструктивные заболевания (остеомиелит, нагноение ран и др.) и туберкулез, которым ранее отводилось ведущее место в развитии вторичного амилоидоза, в настоящее время отступают на второй план (табл. 17.3).

**АА-амилоидоз при наследственных синдромах с периодической лихорадкой.** Развитие АА-амилоидоза описано при пяти генетических синдромах, протекающих с возвратной (периодической) лихорадкой: периодической болезни (семейной средиземноморской лихорадке), синдроме Макла–Уэлса (MWS), синдроме гипериммуноглобулинемии D, наследственной холодовой сыпи и периодическом синдроме, ассоциированном с рецепторами фактора некроза опухоли (tumor necrotic factor receptor associated periodic syndrom – TRAPS).

Все эти синдромы характеризуются периодическими приступами немотивированной лихорадки, не связанной с инфекционными или иммуновоспалитель-

Таблица 17.3

### Заболевания, предрасполагающие к развитию АА-амилоидоза

Заболевание	Частота АА-амилоидоза (%)
Ревматоидный артрит	3–10
Псориатический артрит	3–13
Ювенильный ревматоидный артрит	0,2–17
Анкилозирующий спондилит	4–5
Воспалительные заболевания кишечника	0,5–2
Периодическая болезнь	8–37
Хр. воспалительные заболевания (туберкулез, остеомиелит, бронхоэктатическая болезнь, хронический пиелонефрит и др.)	до 10
В структуре АА-амилоидоза ревматоидный артрит составляет 48%	

ными процессами. Основой заболеваний являются различные наследуемые мутации генов белков, влияющих на терморегуляцию. Например, при периодической болезни выявлена мутация в гене белка нейтрофилов – пирина, который, выделяясь в больших количествах в различных тканях организма, вызывает неспецифическую воспалительную реакцию, сопровождаемую повышением температуры и болевым синдромом, раздражением брюшины и плевры; при синдроме Макла–Уэлса определена мутация в гене криопирин – одной из составных частей белков группы пиринов, являющееся своеобразным рецептором для интерлейкина-1; синдром Макла–Уэлса встречается преимущественно в английских семьях и протекает с нефропатией, лихорадкой, крапивницей, глухотой; при TRAPS лихорадка опосредована действием фактора некроза опухоли на видоизмененные рецепторы.

Для всех синдромов с лихорадкой характерно частое развитие амилоидоза (40–50% случаев), который развивается вследствие постоянного выброса провоспалительных медиаторов, неспецифической воспалительной реакции и, как результат, повышенной концентрации циркулирующего SAA с дальнейшим образованием амилоидных фибрилл. Несмотря на генерализованный характер амилоидоза, нефропатия становится доминирующим синдромом, прогрессирование которого определяет характер прогноза.

Генетические синдромы, приводящие к АА-амилоидозу, который ранее назывался наследственным или генетическим амилоидозом, встречаются редко. Распространение и частота генетического амилоидоза – результат процессов, происходивших в предшествующих поколениях. Сохраняется основная особенность – явное преобладание в пределах определенных этнических групп населения, среди потомков одного рода, семьи. Последним свойственна длительная изоляция, которая сочетается с большой частотой кровнородственных браков и зачастую высокой плодовитостью. Мутацию генов предка–“родоначальника” получают его потомки, в том числе метисы. Поэтому описанные варианты наследственного амилоидоза распространены в определенных странах и регионах, у представителей отдельных наций. Как правило, для всех этих вариантов характерен аутосомно-доминантный тип наследования.

Исключение составляет **периодическая болезнь или семейная средиземноморская лихорадка**, которая наследуется аутосомно-рецессивно. Это наиболее часто встречающийся, в том числе и у детей, вариант наследственного амилоидоза, который распространен у представителей древних народов, выходцев из средиземноморского региона – армян, евреев, арабов и др.

Характеризуется возникающими через определенные интервалы (недели – месяцы) стереотипными приступами лихорадки, которая “не контролируется” антибиотиками и антипиретическими средствами. Лихорадке могут сопутствовать болевые синдромы, связанные с развитием неспецифического воспаления в серьезных и синовиальных покровах.

В зависимости от пенетрантности генов эти синдромы могут быть изолированными или сочетаться, но каждый из них сохраняет свой ритм. Может наблюдаться изолированный лихорадочный вариант. При торакальном варианте развивается одно-двусторонний плеврит со стерильным выпотом. Длительность этого синдрома – 3–7 дней, он рецидивирует через несколько лет. Суставной синдром характеризуется артралгиями, воспалением крупных суставов. Может наблюдаться абдоминальный вариант, так называемый “доброкачественный пароксизмальный перитонит”. Перитонит, как и суставной синдром, наиболее закономерен для детского возраста. При рецидивирующем пароксизмальном перитоните наблюдаются: температура до 40°C в течение 1–2 дней, резчайшая абдоминалгия, тошнота, рвота, угнетение перистальтики кишечника. Через 2–14 дней перитонит стихает, перистальтика восстанавливается. Подобная клиника часто является причиной диагностических ошибок, и больных оперируют.

Любая атака сопровождается лейкоцитозом, увеличением СОЭ, снижением активности миелопероксидазы нейтрофилов. Вне приступа дети чувствуют себя хорошо. Исход заболевания зависит от развития амилоидоза, который наблюдают у 41,3% больных со значительным и стойким увеличением СОЭ, повышением уровней фибриногена, IgG и M,  $\gamma$ -глобулина, СРБ, уменьшением уровня IgA.

Течение и прогноз, как и при всех формах АА-амилоидоза, определяется выраженностью поражений почек.

### ***AL-амилоидоз***

AL-амилоидоз рассматривается как единая В-лимфоцитарная дискразия, при которой аномальный клон В-лимфоцитов красного костного мозга или плазматических клеток продуцирует иммуноглобулины, обладающие амилоидогенностью. В основе амилоидных фибрилл – AL-белок, сывороточным предшественником которого являются легкие (light) цепи моноклонального иммуноглобулина. Ведущую роль в патогенезе этой формы амилоидоза играет лимфатическая система. Во-первых, возможны аминокислотные замены в структуре легких цепей иммуноглобулинов, что приводит к изменению их вторичной и третичной структуры и повышению амилоидогенности. Во-вторых, наблюдается аномально высокий синтез определенных подгрупп легких цепей, которые в нормальных иммуноглобулинах встречаются редко (в 5%) и являются амилоидогенными. И, в-третьих, нарушается деградация моноклоновых легких цепей с образованием фрагментов, способных к агрегации в амилоидные фибриллы. Синтез AL-амилоида происходит в плазматических и миеломных клетках, а также в макрофагах.

AL-амилоидоз включает в себя первичный (идиопатический) амилоидоз, амилоидоз при В-клеточных опухолях и миеломной болезни. У детей встречается нечасто.

При AL-амилоидозе наиболее часто поражаются сердечно-сосудистая система, желудочно-кишечный тракт, а также в большинстве случаев и почки.

Таблица 17.4

## Поражения сердца при амилоидозе

<b>Зона поражения</b>	<b>Клинические проявления</b>
Поражение миокарда	Глухость тонов, кардиомегалия, синдром слабости синусового узла, АВ-блокада, аритмии, сердечная недостаточность
Поражение эндокарда	Деформация клапанного аппарата (недостаточность митрального клапана)
Поражение коронарных сосудов	Кардиалгии, ИБС

Поражения сердца являются доминирующими в клинике AL-амилоидоза и проявляются нарушениями ритма и проводимости, клапанными поражениями по типу недостаточности митрального клапана, отложениями амилода в коронарных артериях и т.д. (табл. 17.4). Однако основой являются поражения миокарда с развитием прогрессирующей сердечной недостаточности, рефрактерной к современной терапии.

***Аβ<sub>2</sub>М-амилоидоз***

Аβ<sub>2</sub>М-амилоидоз (диализный) представляет собой новую форму амилоидоза. Белком-предшественником при диализном амилоидозе является β<sub>2</sub>-микроглобулин, который не фильтруется через большинство диализных мембран и задерживается в организме. У больных, длительно получающих лечение гемодиализом, уровень β<sub>2</sub>-микроглобулина повышается в 20–70 раз, что способствует развитию амилоидоза.

Наиболее часто поражаются кости и периаартикулярные ткани, что клинически может проявляться болевым синдромом и переломами. Для диализного амилоидоза характерны артропатии (табл. 17.5), артралгии, деструкция суставов и синдром запястного канала. Синдром запястного канала – это специфический, довольно рано развивающийся признак диализного амилоидоза, обусловленный сдавлением срединного нерва в запястном канале, ограниченном связкой – удерживателем сгибателей кисти (туннельный синдром). Проявляется он онемением и болями в первых 3-х пальцах кисти, иногда боли.

Прогрессирование диализного амилоидоза приводит к системным проявлениям.

Амилоидные массы откладываются в сердце и коронарных артериях, что может приводить к инфарктам; отмечаются поражения легких; в кишечнике поражение стенки может приводить к перфорации с развитием перитонита. Особо страдают сосуды: амилоид откладывается в срединном слое практически всех сосудов, снижается их эластичность, сужается просвет. Характерной особенностью диализного амилоидоза является отсутствие отложений в селезенке.

Таблица 17.5

**Характеристика амилоидной артропатии**

– Часто начинается с плечевых суставов
– Далее вовлекаются другие крупные суставы – коленные, лучезапястные и др.
– Припухлость суставов
– Гемартрозы
– Тендовагиниты сгибателей пальцев
– Потеря функции сустава
– Процесс обычно двухсторонний

Средний срок развития диализного амилоидоза составляет 7 лет, что делает вероятным его развитие у детей с ХПН, получающих лечение гемодиализом. Однако, следует отметить, что при применении современных синтетических и полусинтетических диализных мембран повышения уровня  $\beta_2$ -микроглобулина практически не отмечается и частота диализного амилоидоза снизилась, поэтому возможно, что через некоторое время, с совершенствованием диализной техники, эта форма амилоидоза исчезнет совсем.

### **ATTR-амилоидоз**

ATTR-амилоидоз включает в себя виды амилоидоза, в основе которых лежит синтез AF-белка (FAP) и ASC1-белка. Белком-предшественником является транстиретин (TTR) – компонент молекулы преальбумина и транспортный белок для тироксина и ретинола, вырабатываемый в печени. К ATTR-амилоидозу, в основе которого лежит накопление AF-белка, относится семейная амилоидная полинейропатия (реже кардио- и нефропатия) с аутосомно-доминантным типом наследования мутации в гене, ответственном за синтез молекулы транстиретина. Имеет ограниченное распространение (Португалия, Япония, Швеция и др.). В нашей стране встречается исключительно редко.

Вторая форма ATTR-амилоидоза – старческий системный амилоидоз (SSA), при котором амилоидные фибриллы состоят из ASC1-белка, сывороточным предшественником которого является нормальный транстиретин. Болезнь исключительно пожилых людей (старше 70 лет).

### **Диагностика амилоидоза**

Наибольшую сложность и важность, применительно к детскому возрасту, имеет диагностика AA-амилоидоза. В большинстве случаев AA-амилоидоз своевременно не диагностируется, даже когда имеются клинические признаки заболевания. Причиной этого являются, с одной стороны, неспецифичность симптомов заболевания, а с другой – отсутствие у большинства врачей настороженности в отношении амилоидоза, что связано, в том числе, с его малой распространенностью у детей. Однако, возможно, наши представления о частоте амилоидоза у детей ошибочны, и выявляемые случаи представляют собой лишь “вершину айсберга”. Как показывают последние исследования, проведенные у взрослых пациентов, амилоидоз недиагностирован у 83% больных (табл. 17.6). Поэтому можно предположить, что истинная частота амилоидоза у детей выше, чем считается на сегодняшний день.

Таблица 17.6

#### **Частота недиагностированного AA-амилоидоза**

<b>Наличие симптомов/постановка диагноза AA-амилоидоза</b>	<b>Частота (%)</b>
Асимптоматический/Недиагностированный	67%
Симптомы были/Недиагностирован	16%
Симптомы были/Диагностирован	17%
Т.о. у 83% больных AA-амилоидоз недиагностирован	

Помимо этого следует учитывать, что нередко начинаясь в детском возрасте на фоне каких-либо хронических иммуно-воспалительных заболеваний, АА-амилоидоз диагностируется уже во взрослой клинике, когда разворачивается его клиническая картина, как правило в виде нефротического синдрома или ХПН. Удлинение сроков наблюдения за пациентами в педиатрической сети (до 18 лет) также способно повлиять на частоту выявляемости АА-амилоидоза. Критическим для формирования АА-амилоидоза считается течение предрасполагающего заболевания более 5-ти лет, следовательно, вероятность возникновения АА-амилоидоза у соответствующего контингента пациентов увеличивается с удлинением сроков наблюдения.

Как правило, первые подозрения на АА-амилоидоз могут возникнуть у педиатра при лечении больных с нефротическим синдромом, резистентных к стандартной глюкокортикоидной терапии. Однако и в этом случае такое подозрение возникает нечасто, и лишь проведение биопсии почки позволяет установить этот диагноз. Исключение составляют случаи АА-амилоидоза при периодической болезни и других генетических синдромах с возвратной лихорадкой. Характерный анамнез заболевания у таких детей, национальная принадлежность, семейный анамнез позволяют в большинстве случаев своевременно заподозрить заболевание и диагностировать его. При подозрении на АА-амилоидоз только изучение материалов биопсии с обязательным окрашиванием Конго-красным и поляризационной микроскопией позволяет поставить окончательный диагноз. Помимо этого для диагностики можно использовать специфические антитела к АА-фибриллам (табл. 17.7).

Таблица 17.7

### Диагностика АА-амилоидоза

**Анамнез:** наличие предрасполагающего заболевания (особенно если оно существует больше 5 лет)



**Осмотр:**

признаки поражения почек,  
признаки поражения ЖКТ,  
гепатоспленомегалия,  
деформирующий артрит



**Лабораторные исследования:**

все признаки неспецифичны: протеинурия, СРБ, SAA,  
гипергаммаглобулинемия,  
исследование почечных функций



**Биопсия:**

прямая кишка, почка и др. органы, жировая  
ткань



**Гистологическое исследование:**

обязательное окрашивание Конго-красным;  
иммуногистохимическое исследование с антителами к АА-фибриллам



**Сцинтиграфия:**

меченный  $J^{123}$  плазменный Р-компонент (SAP).  
Недостатки — высокая стоимость, выявляет все  
виды амилоидоза.



Таблица 17.8

**Значение различных видов гистопатологических методов в диагностике АА-амилоидоза**

Орган или ткань	Почки	ЖКТ	Прямая кишка	Абдоминальная жировая аспирационная биопсия
<b>Чувствительность</b>	92–100%	90–94%	69–97%	35–84%
<b>Преимущества</b>	Высокая чувствительность	Хорошая переносимость Низкий риск осложнений	Меньший риск, чем при почечной или печеночной биопсии	Возможно амбулаторное проведение Минимальное воздействие на пациента Низкий риск осложнений
<b>Недостатки</b>	Риск кровотечения	Необходимость специального эндоскопического оборудования	Иногда дискомфортно для пациента Риск кровотечения	Необходима высокая техника исследователя и соответствующее обеспечение Низкая чувствительность
<b>Методы исследования</b>	Обработка гематоксилином и эозином Окрашивание Конго-красным: в поляризованном свете – двойное зеленое лучепреломление Иммуногистохимия: антитела к АА-белку			

Также для изучения амилоида используют окрашивание тиюфлавином Т с последующим изучением в люминесцентном микроскопе. Метод окраски со щелочным гуанидином или перманганатом калия может использоваться для приблизительного типирования видов амилоида, но не является высокоспецифичным.

Наиболее достоверной является биопсия почки. Частота выявления АА-амилоидоза в этом случае достигает 90–100%. Чем более распространен процесс, тем больше вероятность выявления АА-амилоида в других местах (ЖКТ-слизистая и подслизистая, слизистая десны, прямая кишка, жировая биопсия). Наиболее информативной среди непочечных биопсий является биопсия стенки ЖКТ и прямой кишки, при которой вероятность выявления амилоида составляет 50–70% (табл. 17.8).

В большинстве случаев АА-амилоидоз диагностируется уже при развитии ХПН (53%), реже – на стадии нефротического синдрома (28%), еще реже – на стадии протеинурии (19%).

При поражениях сердца при амилоидозе на ЭКГ выявляется резкое снижение вольтажа, различные нарушения ритма и проводимости. На ЭхоКГ определяется симметричное утолщение стенок обоих желудочков с признаками диастолической дисфункции. В диагностике выраженных отложений амилоида помогает проба с Тс 99m-пирофосфатом.

Диагностическими критериями диализного амилоидоза будут являться УЗИ-признаки отека периартикулярных тканей и утолщение сухожилий. Рентгенологически можно обнаружить субхондральные кисты, эрозии суставных поверхностей.

## Лечение амилоидоза

Основные задачи лечения амилоидоза:

- подавление синтеза предшественников амилоидного белка (например – трансплантация печени);
- подавление образования амилоида и его отложений в тканях (донаторы SH-групп);
- стимуляция разрушения и выведения амилоидного белка (препараты из группы антрациклинов, йодоксирубомидин).

Уменьшение синтеза и доставки предшественников – основная задача в лечении АА-амилоидоза. Если причинный фактор продолжает существовать, прогрессирование амилоидоза неизбежно. В настоящее время повсеместно признано, что любое улучшение при амилоидозе сопровождается снижением уровня сывороточных предшественников.

Этиологическое лечение АА-амилоидоза обязательно включает в себя удаление очага продукции белка-предшественника: опухоли, гнойного очага, резекцию кишки, излечение хронических инфекций, лечение ревматоидного артрита и др.

Патогенетическая терапия применяется при наследственных синдромах с возвратной лихорадкой. При периодической болезни хороший эффект оказывает терапия колхицином, который может вообще предотвратить развитие амилоидоза. Колхицин обладает антимиотическим эффектом в отношении амилоидобластов при периодической болезни – макрофагов и стабилизирует мембрану нейтрофилов, препятствуя выбросу пирина. Колхицин назначается пожизненно в дозе 1–2 мг/сут. Он хорошо переносится, иногда возникают диспептические явления, которые не требуют полной отмены препарата. При почечной недостаточности дозу снижают, исходя из степени снижения клубочковой фильтрации. Препарат может быть временно отменен при острых инфекциях у ребенка.

При синдроме Макла–Уелса применяются антагонисты к рецепторам интерлейкина-1, при TRAPS – антисыворотка к фактору некроза опухоли (однако это очень дорогостоящие виды лечения, что ограничивает их применение).

Отмечен положительный эффект диметилсульфоксида (ДМСО), обладающего прямым резорбтивным действием на отложения амилоида. Однако его терапевтический эффект возможен лишь при больших дозах и продолжительном лечении, что приводит к развитию осложнений (аллергические реакции).

В настоящее время перспективным является препарат NC-503, антиамилоидное соединение, специально разработанное в качестве конкурента природным гликозаминогликанам, благодаря которым происходит формирование фибрилл амилоида. NC-503, блокируя связи гликозаминогликанов, ингибирует накопление амилоида.

При AL-амилоидозе среди патогенетических методов лечения применяется схема преднизолон+мелфалан (по 0,8 мг/кг преднизолона и по 0,15 мг/кг мелфалана 7-дневными курсами с перерывом 4–6 недель)

При лечении диализного амилоидоза, во-первых, нужно добиться повышения элиминации  $\beta_2$ -микроглобулина, для чего используются синтетические и полусинтетические мембраны, что позволяет снизить его уровень в 3 раза. Своевременная трансплантация почки может рассматриваться как средство терапии, т.к. она "отменяет" диализ и соответственно не происходит накопления белка-предшественника. Также при диализном амилоидозе эффективны нестероидные противовоспалительные препараты. При синдроме запястного канала производят рассечение связки – удерживателя сгибателей кисти.

При любом виде амилоидоза необходима организация правильного питания ребенка, так как увеличение общего количества белка в рационе стимулирует амилоидогенез, тогда как белок печени и мышцы сердца ингибирует его. Рекомендуется диета со сниженным на 50% содержанием животного (особенно казеина) и растительного белка и увеличением продуктов, содержащих крахмал. Диета должна быть достаточно обогащенной фруктами, овощами и другими шлакогонными продуктами. Белок предпочтительнее давать ежедневно (100 г печени, сырой или кулинарно обработанной). Печень употребляют годами, в виде повторных многомесячных курсов. Используют гепатотропные препараты, повторными курсами: по 2–4 мес. эссенциале, липоевую кислоту.

## Прогноз

Как правило, амилоидоз – необратимый процесс, который прогрессирует в течение нескольких месяцев или десятков лет, но при ряде генетических вариантов его течение может превышать 40–50 лет. Прогноз АА-амилоидоза зависит от природы предрасполагающего заболевания и возможности его контролировать. Анализ заболеваемости у взрослых и детей показывает, что при естественном течении периодической болезни приблизительно у 50% больных терминальная стадия почечной недостаточности развивается через 5 лет от момента появления протеинурии, у 75% – в течение 10 лет. При других формах АА-амилоидоза эти значения составляют 33 и 56%, соответственно. Средняя продолжительность жизни при периодической болезни без лечения – около 7 лет, при вторичном АА-амилоидозе – 13–14 лет.

Течение амилоидоза (данные взрослых пациентов):

- при поражении сердца с сердечной недостаточностью – 6 мес.;
- при синдроме нарушенного всасывания – 8 мес.;
- при ортостатической гипотонии – 9 мес.;
- при нефротическом синдроме – 18 мес.;
- при периферической нейропатии – 51 мес.

Прогноз болезни определяет, в основном, поражение либо сердца (примерно 20% всех больных), либо почек (до 80%).

## Глава 18.

### Диабетическая нефропатия

**Сахарный диабет (СД)** – самое распространенное эндокринологическое заболевание. Актуальность сахарного диабета определяется исключительно быстрым ростом заболеваемости. Так, по оценкам экспертов, число больных на нашей планете к 2000 г. составило 175,4 млн, а к 2010 г. увеличится до 239,4 млн. человек. Совершенно очевидно, что прогноз специалистов о том, что число больных диабетом за каждые последующие 12–15 лет будет удваиваться, оправдывается.

Тяжесть течения и прогноз при сахарном диабете 1 типа определяются временем проявления и скоростью прогрессии поздних сосудистых осложнений, одним из которых является диабетическая нефропатия (ДБН).

Впервые поражение почек при сахарном диабете было описано P.Kimmelstiel и C.Wilson в 1936 году. Клинически оно характеризуется следующими проявлениями: нарастающей протеинурией (при неизменном мочевом осадке), артериальной гипертензией, формированием нефротического синдрома (30%), прогрессирующим уменьшением фильтрационной функции почек. Опасность этого осложнения заключается в том, что оно развивается постепенно и долгое время клинически никак не проявляется, так как на начальных стадиях не вызывает у больного ощущения дискомфорта. А на поздних стадиях, когда наличие диабетической нефропатии уже не вызывает сомнений, предотвратить дальнейшее её прогрессирование крайне сложно, а зачастую и невозможно.

Известно, что около 1/3 всех больных сахарным диабетом 1 типа погибают от терминальной почечной недостаточности уже через 15–20 лет от начала заболевания. Наиболее неблагоприятный исход наблюдается у лиц, заболевших в детском возрасте. H.Akerblom показал, что диабетическая нефропатия была причиной смерти у 50–75% больных с началом диабета в возрасте до 20 лет.

### Эпидемиология

Эпидемиологические исследования по изучению распространённости осложнений в различных странах показали, что от 7 до 20% детей и подростков с сахарным диабетом имеют ДБН. Так, по данным детского отделения ЭНЦ РАМН ДБН была выявлена в 8,7% случаев, в Великобритании в 3,5%, в Дании – 20%, Швеции – 20%, по данным Европейской диабетической ассоциации – у 15%. Некоторые исследователи приводят более высокие цифры распространённости ДБН – до 45%. По данным отделения диабетологии и эндокринологии Российской детской клинической больницы Министерства здравоохранения Российской Федерации (РДКБ МЗ РФ), полученным в результате обследования 5704 пациентов за 9 лет наблюдения, частота ДБН составляет 7,2%, статистически достоверного изменения частоты выявления данного осложнения за время наблюдения не выявлено.

Многими исследователями выявлена устойчивая взаимосвязь между длительностью течения СД и развитием ДБН. Анализ распространённости ДБН в ретроспективных исследованиях больших групп больных СД показал её рост пропорционально длительности заболевания. Так, у детей при длительности СД менее 5 лет вероятность развития ДБН минимальна и регистрируется в единичных случаях. Среди пациентов, страдающих СД от 5 до 10 лет, диабетическая нефропатия выявляется у 37%, а выше 10 лет – у 60% обследованных. По данным отделения диабетологии РДКБ выявлена зависимость между продолжительностью заболевания СД и частотой выявления ДБН. При длительности заболевания СД 9–10 лет ДБН выявляется у каждого пятого, 10–12 лет – у каждого четвертого, более 13 лет – у трех из четырех.

Огромное значение для появления и прогрессии ДБН имеет не только продолжительность заболевания СД, но и возраст. Становление пубертата оказывает влияние не только на течение самого СД, но и на прогрессию его осложнений, в том числе и ДБН. В исследовании было продемонстрировано, что при одинаковой длительности диабета подростки старше 12 лет имеют более значимый уровень экскреции альбумина с мочой, чем дети до пубертата.

Анализ частоты встречаемости диабетической нефропатии в зависимости от возраста по результатам исследования показал, что риск развития нефропатии также выше у больных с началом СД в пубертатном возрасте по сравнению с больными, у которых дебют заболевания пришёлся на возраст до 10 лет. Так, максимальная частота ДБН (до 45%) имеется у больных с развитием диабета в пубертатном возрасте – от 11 до 20 лет. При развитии диабета в возрасте старше 20 лет показатель значительно снижается, после 35 лет он не превышает нескольких процентов. Работы также указывают на отрицательное влияние пубертата в развитии ДБН. Именно в период полового развития у больных подростков резко увеличивается вероятность развития микрососудистых осложнений. По данным отделения диабетологии и эндокринологии РДКБ у детей допубертатного возраста первые проявления ДБН появляются при длительности заболевания СД более 4 лет, тогда как у подростков – уже через 1–2 года от манифестации СД. Это обусловлено лабильностью нейрогуморальной регуляции, гормональной перестройкой организма в период пубертата (активной секрецией гормона роста, половых гормонов) и связанной с этим худшей компенсацией метаболических нарушений в этот период. Действительно, с момента вступления больных в период пубертата у них нередко развивается не только микроальбуминурия, но и явная протеинурия, причём длительность диабета может не превышать 7–10 лет.

### **Классификация**

Совершенствование методик исследования функционального состояния почек, а также расширение возможностей анализа морфологических изменений почечной ткани как на светооптическом, так и ультраструктурном уровнях по-

Таблица 18.1

## Классификация диабетической нефропатии (по С.Могensen)

Стадия ДБН	Клинико-лабораторная характеристика	Сроки развития
I – Стадия гиперфункции	Увеличение скорости клубочковой фильтрации ( $>140$ мл/мин), гипертрофия почек; нормоальбуминурия ( $<30$ мг/сут)	Манифестация СД
II – Стадия начальных структурных изменений почек	Утолщение базальной мембраны клубочков, экпансия мезангиума, сохранение высокой скорости клубочковой фильтрации, нормоальбуминурия ( $<30$ мг/сут)	2–5 лет от начала заболевания
III – Стадия начинающейся ДБН	Микроальбуминурия (30–300 мг/сут), скорость клубочковой фильтрации повышена или в норме, нестойкое повышение артериального давления	5–15 лет от начала заболевания
IV – Стадия выраженной ДБН	Протеинурия ( $>300$ мг/сут), скорость клубочковой фильтрации умеренно снижена, артериальная гипертензия	10–25 лет от начала заболевания
V – Стадия уремии	Снижение скорости клубочковой фильтрации (менее 10 мл/мин); артериальная гипертензия; симптомы интоксикации	Более 20 лет от начала диабета; 5–7 лет от появления протеинурии

звоило датскому исследователю С.Могensen в 1983 г. разработать современную классификацию ДБН, широко используемую всеми диабетологическими центрами (табл. 18.1).

Выраженная протеинурия – появляется только на IV стадии, когда склерозу подвергнуто уже более 50% клубочков, и процесс носит необратимый характер. Первые две стадии (так называемый “доклинический” период) ДБН протекают бессимптомно. Первые клинические проявления в виде персистирующей альбуминурии появляются на 3-й стадии ДБН. Это особенно важно т.к. изменения структуры почечной паренхимы и функции еще обратимы.

### Патогенез

В настоящее время выделяют три основных патогенетических фактора влияющих на формирование и прогрессию ДБН: это метаболические факторы, гемодинамические нарушения и наследственная предрасположенность.

В группе детей, сходных по длительности и тяжести течения СД, одни развивают ДБН, а другие нет, что, безусловно, связано с генетическими особенностями пациентов. В настоящее время выделяется несколько групп генов, которые, возможно, могут играть роль в формировании и прогрессировании этого осложнения: ген ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), гены различных форм нитрозооксидсинтетазы.

Известно, что гипергликемия оказывает повреждающее действие на сосуды клубочков как прямо, так и через активацию некоторых биохимических процессов. Прямая глюкоотоксичность связана, в частности, с тем, что высокие концентрации глюкозы способны оказывать непосредственное повреждающее действие

на эндотелий сосудов. В ходе целого ряда клинических исследований доказано, что риск развития сосудистых осложнений находится в прямой зависимости от степени компенсации углеводного обмена и накопления не только поздних, но и ранних продуктов гликозилирования. Кроме того, при длительно существующей гипергликемии обратимые продукты гликозилирования подвергаются перестройке с образованием стабильных комплексов, что оказывает повреждающее действие на почечные структуры и способствует поддержанию гиперфильтрации. Гликозилирование структурных белков мезангия и базальной мембраны клубочков приводит в конечном итоге к нарушению синтеза их основных компонентов, снижению зарядо- и размероселективности базальной мембраны, нарушению ее инфраструктуры и утолщению; одновременно с нарушением структуры и функций базальной мембраны гипергликемия инициирует экспансию клеток мезангия.

Таким образом, гипергликемия является пусковым фактором в развитии нарушений внутрипочечной гемодинамики. На начальных стадиях это проявляется внутриклубочковой гипертензией, гиперфильтрацией и гиперперфузией почек, а на более поздних стадиях к ДБН присоединяется и системная артериальная гипертензия, которая в свою очередь ускоряет развитие склеротических изменений в почечной ткани.

Помимо гиперперфузии, на величину скорости клубочковой фильтрации (СКФ) могут влиять и непосредственно внутрипочечные механизмы. Одним из них является снижение активности механизма канальцево-клубочковой обратной связи. Следствием этого является ослабленная реакция почки на неизбежное на ранней стадии СД изменение доставки канальцевой жидкости и натрия к плотному пятну (*macula densa*). Очевидно, что в условиях осмотического диуреза, обусловленного гипергликемией и глюкозурией, дистальная доставка канальцевой жидкости возрастает, а дистальная доставка натрия снижается. В норме такие сдвиги активируют механизм канальцево-клубочковой обратной связи, что обеспечивает снижение СКФ и устранение упомянутых сдвигов. Таким образом клубочковая гиперфильтрация вне зависимости от её причины (снижение количества нефронов, повышенная нагрузка глюкозой или белком) приводят к раннему гломерулосклерозу.

Последние 10–15 лет группа шведских ученых, возглавляемая J. Wahren, активно разрабатывает проблему физиологической роли С-пептида, его синтеза и возможности применения в клинике с целью проведения патогенетической профилактики и терапии сосудистых осложнений сахарного диабета. Известно, что С-пептид отщепляется от молекулы проинсулина в момент освобождения активной формы инсулина. Ранее он считался биологически неактивным. Однако в течение последних 5 лет ряд исследователей продемонстрировали, что использование С-пептида коротким курсом (1–3-кратно с интервалом в 60 мин) уменьшают гломерулярную гиперфункцию, увеличивают утилизацию глюкозы. Более длительная терапия в течение 1–3 мес. приводит к полному купированию проявлений диабетической нефропатии.

## **Диагностика**

В соответствии с международными стандартами наиболее ранним и надежным маркером начинающейся ДБН является альбуминурия. Измерение низких концентраций альбумина в моче впервые было произведено Н. Кееп радиоиммунологическим методом еще в 1960 г. Использование данного метода для диагностики начальной ДБН в клинической практике стало возможным только в 80-х годах прошлого столетия.

В норме низкомолекулярные белки почти полностью реабсорбируются в проксимальных канальцах почек. Поэтому потеря альбумина с мочой не должна превышать 30 мг/сут. Потеря альбумина от 30 до 300 мг/сут расценивается, как микроальбуминурия, свыше 300 мг/сут – макроальбуминурия. Приведенные значения лабораторных показателей несколько отличаются от общепринятых в нефрологии, что связано с особенностью поражения почек при сахарном диабете.

Альбуминурия выявляется на 3-й стадии развития ДБН. Первоначально альбуминурия выявляется в отдельных порциях мочи. Поэтому для выявления персистирующей альбуминурии проводится исследование трех порций мочи, собранной в разные дни. Диагноз ДБН в стадии персистирующей альбуминурии правиомерен при выявлении альбуминов в двух из трех порций мочи. Для исследования используются утренние порции мочи. После выявления альбуминурии необходимо исключить сопутствующие заболевания почек или мочевыводящих путей, вульвитов у девочек.

В поликлинических условиях для скрининга ДБН удобен способ исследования соотношения альбумина к креатинину, устраняющий необходимость сбора мочи в течение суток для определения суточного диуреза. В норме соотношение альбумин/креатинин не должно превышает 2,5. Диагноз начальной нефропатии устанавливается при превышении этого значения.

Критерием для начала скрининга ДБН является возраст пациентов, продолжительность заболевания сахарным диабетом, качество компенсации углеводного обмена по уровню гликированного гемоглобина (HBA1c). У детей младше пубертатного возраста это 4–5 лет от манифестации СД (при плохой компенсации углеводного обмена, когда HBA1c выше 8% через 2–3 года от манифестации СД). У детей пубертатного возраста и подростков – через 1–2 года от начала инсулинотерапии.

Кратность исследований определяется стадией ДБН. До выявления постоянной микроальбуминурии исследования проводятся 1–2 раза в год. Диагностика начальной ДБН в стадии постоянной микроальбуминурии требует начала терапии, что определяет необходимость увеличения кратности исследований до 3–4 раз в год. При выявлении клинической стадии ДБН рекомендуется проведение скрининга диабетической ретинопатии и дистальной полинейропатии.

## **Профилактика и лечение**

В настоящее время не вызывает сомнений, что хорошая компенсация показателей углеводного обмена снижает риск развития сосудистых осложнений и



замедляет скорость их прогрессии. В основе этого лежит снижение патологического влияния хронической гипергликемии на паренхиму почек и удлинение периода остаточной секреции С-пептида инсулинпродуцирующими клетками поджелудочной железы.

Скрининг микроальбуминурии позволяет рано выявить ДБН и назначить терапию на стадии, когда патологические процессы обратимы. Общеизвестно, что показанием к такой терапии является постоянная микроальбуминурия без артериальной гипертензии. В качестве лекарственных препаратов для лечения ДБН используются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), низкомолекулярный гепарин, ограничение белка в пище. Следует отметить, что такая терапия носит симптоматический характер и способна уменьшить потерю альбумина с мочой. Доказательства влияния этих препаратов на скорость прогрессии ДБН в настоящее время нет.

**Ингибиторы АПФ.** Терапевтическое влияние данной группы препаратов основано на коррекции внутривисцеральной гемодинамики. Подавляя активность АПФ данная группа лекарственных средств блокирует системный и органный синтез ангиотензина II, одного из самых мощных вазоконстрикторов. Они расширяют выносящую (эффекторную) артериолу, снижая тем самым внутриклубочковую гипертензию (табл. 18.2).

В настоящее время отдается предпочтение препаратам пролонгированного типа действия, создающим дополнительные удобства пациентам (принимаются 1 раз в сут).

**Низкомолекулярный гепарин.** Хроническая гипергликемия приводит к снижению синтеза гликозаминогликанов, составляющих основу структуры клубочков и обеспечивающих селективную проницаемость клубочкового фильтра для белка. Это приводит к развитию неселективной протенинурии. Низкомолекулярный гепарин (сулодексид) не оказывает влияния на свертывающую систему крови. Он увеличивает содержание гепаринсульфата в мембранах клубочков, восстанавливая тем самым селективную проницаемость почечного фильтра.

Таблица 18.2

### Препараты ингибиторы АПФ

Препарат	Фирма производитель	Форма выпуска	Суточная доза*
Каптоприл (капотен)	Сквибб (Англия)	Таблетки 25 мг	12,5–25 мг 3 раза в день
Ренитек (эналаприл, энал)	Мерк Шарп (США), Здравле (Югославия), КРКА (Словения)	Таблетки 5 и 10 мг	5–10 мг 1 раз в день
Тритаце (рамиприл)	Хехст (Германия)	Таблетки 2,5–5 мг	2,5–5 мг 1 раз в день
Престариум (периндоприл)	Сервье (Франция)	Таблетки 4 мг	2–4 мг 1 раз в день

Примечание: в таблице приведены дозировки для взрослых пациентов; в педиатрической практике доза препарата подбирается индивидуально

Сулодексид назначается внутримышечно по 600 LRU 1 раз в день курсом 10 дней. Затем в течение 2-х недель перорально 2 раза в день.

**Антагонисты рецепторов ангиотензина II.** Последнее время проявился интерес к использованию в терапевтической практике специфических антагонистов рецепторов ангиотензина II – Losartan (Козаар, Merck sharp & Dohme, Англия). В международном плацебо-контролируемом исследовании RENAAL оценивались ренопротективные свойства козаара у пациентов с артериальной гипертензией и ДБН. В исследовании приняли участие 1513 пациентов из 28 стран; исследование длилось 3,4 года. Было показано, что использование в терапии козаара помогает контролировать течение ДБН, замедляет развитие терминальной стадии ДБН (ХПН) на 28%, уменьшает протеинурию на 35%, что не зависело от уровня достигнутого артериального давления. Исследований с использованием в терапии козаара в детской практике не было. Начальная доза козаара 12,5 мг 1 раз в день, далее доза препарата титруется под контролем артериального давления и альбуминурии.

**Органная трансплантация.** В декабре 1966 г. была осуществлена первая трансплантация поджелудочной железы на сосудистых связях больному СД. К 1996 г. в мире было выполнено уже около 7000 клинических трансплантаций поджелудочной железы. В большинстве случаев пересадку поджелудочной железы осуществляли больным СД, которые являлись и реципиентами почки. Это объясняется в значительной степени тем, что трансплантация поджелудочной железы не является в прямом смысле операцией, спасающей жизнь больного, а возникновение серьезных осложнений, связанных с хирургическим вмешательством и сопутствующей иммуносупрессией, у больного с СД весьма вероятно. Поэтому пересадку поджелудочной железы выполняют реципиентам с терминальной стадией диабетической нефропатии, когда для спасения жизни больного нужна трансплантация почки. По данным ведущих трансплантационных центров США и Западной Европы, трансплантация поджелудочной железы при удачном ее выполнении обеспечивает стойкую нормализацию гликемии и инсулинонезависимость в течение первого года после операции почти у 70% больных СД при одновременной пересадке им почки, а годовая выживаемость самих реципиентов достигает 90%. При этом, однако, не отмечается отчетливого положительного влияния трансплантации поджелудочной железы на течение диабетических ангиопатий. Это можно объяснить тем, что в момент операции вторичные осложнения СД находятся на таких стадиях своего развития, когда их приостановление и тем более обратное развитие уже маловероятно.

**Трансплантация островковых клеток поджелудочной железы плодов.** Использование плодной ткани поджелудочной железы для лечения сахарного диабета было предложено многими исследователями, включая открывателей инсулиновой эры – Бантинга и Беста. Поджелудочная железа плода человека была впервые трансплантирована в 1928 г. 18-летнему больному тяжелым сахарным диабетом, но эта пересадка не имела успеха: реципиент умер через три дня после

операции от диабетической комы. В дальнейшем попытки лечения СД с помощью трансплантации плодной поджелудочной железы периодически повторялись, но они не давали четкого положительного результата. Несмотря на это, плодная поджелудочная железа продолжала привлекать внимание как источник донорской ткани для трансплантации, благодаря появившимся новым данным о ее значительном (по сравнению с поджелудочной железой взрослых) богатстве эндокринной тканью и потенциально меньшей иммуногенностью. По данным Н. Ferner (1974), в поджелудочной железе 4–5-месячных плодов человека доля эндокринной ткани составляет более 30% общей массы органа, что несравнимо выше содержания эндокринной ткани в поджелудочной железе взрослого человека, составляющего лишь 1%. Доля эндокринной ткани в поджелудочной железе новорожденных также велика – 10%. Эндокринные клетки в поджелудочной железе обнаруживают у плода человека на 8-й неделе внутриутробного развития, организация же их в островки происходит на 14-й неделе; в дальнейшем относительное и абсолютное количество инсулинсекретирующих клеток увеличивается. Таким образом, у 5–7-месячных плодов человека способность островкового аппарата поджелудочной железы к продукции инсулина весьма значительна. В то же время экзокринная ткань плодной поджелудочной железы развита слабо. В связи с этим использование плодной панкреатической ткани для трансплантации имеет по сравнению с поджелудочной железой взрослого донора значительное преимущество, в частности, благодаря тому, что избавляет от необходимости бороться с ферментативной активностью пересаженной панкреатической ткани.

В октябре 1979 г. в НИИ Трансплантологии и искусственных органов (НИИТиО) В. И. Шумаковым была осуществлена первая в СССР и одна из первых в мире клиническая трансплантация культур островковых клеток. Обнадеживающие результаты этой пересадки, выполненной больной осложненным СД в пульпу селезенки, позволили активно продолжать аллотрансплантации культур плодной поджелудочной железы в клинике НИИТиО, причем стал применяться безопасный и простой внутримышечный способ трансплантации (взвесь культур в физиологическом растворе или растворе Хенкса вводится под местной анестезией под апоневроз прямой мышцы живота через иглу с большим просветом). В дальнейшем аллотрансплантации культур островковых клеток поджелудочной железы плодов человека, получаемые, как правило, по методике, разработанной в НИИТиО, нашли широкое применение при лечении СД в ряде научно-медицинских центров России, Украины, Латвии, а также в Югославии. Анализ результатов более 800 пересадок показал, что улучшение состояния отмечается примерно у 80% реципиентов. В посттрансплантационном периоде происходят следующие основные положительные изменения в состоянии больных: стабилизация течения лабильных форм СД, снижение потребности в экзогенном инсулине на фоне стойкой компенсации углеводного обмена, приостановление прогрессирования и частичный регресс вторичных осложнений СД.

Выраженное снижение потребности в экзогенном инсулине (на 20–80%) у больных инсулин-зависимым сахарным диабетом, подвергшихся внутримышечной аллотрансплантации культур островковых клеток плодной поджелудочной железы, отмечается в большинстве случаев через 1–3 мес. после пересадки. Период сниженной потребности в экзогенном инсулине сохраняется обычно на протяжении 8–12 мес., после чего в большинстве случаев происходит возврат к дозе инсулина, близкой к дотрансплантационной.

Терапевтический эффект аллотрансплантации культур островковых клеток плодной поджелудочной железы на течение диабетической нефропатии существенно зависит от ее стадии, от глубины поражения почечной функции. Так, у всех реципиентов с 3-й стадией диабетической нефропатии уже через 1 мес. после пересадки отмечается полное и стойкое исчезновение альбуминурии. У больных с 4-й стадией диабетической нефропатии отчетливый положительный эффект (значительное уменьшение протеинурии, а в большей части случаев – ее исчезновение и нормализация артериального давления) наблюдается уже в 70–80% случаев. Примерно у половины реципиентов с нефротической стадией диабетической нефропатии через 1–1,5 мес. регистрируется постепенное уменьшение протеинурии, которая к 3-месячному послеоперационному сроку оказывается сниженной в несколько раз. Одновременно происходит выраженное уменьшение артериальной гипертензии, что позволяет снижать дозу гипотензивных препаратов и даже временно отменять их. К сожалению, у больных диабетической нефропатией в последней, нефросклеротической стадии, как правило, не удается добиться не только заметного улучшения клинико-лабораторных показателей, но и приостановления прогрессирующего ухудшения почечной функции.

По окончании предполагаемого периода функционирования пересаженных островковых клеток могут быть с успехом выполнены повторные аллотрансплантации, которые, как показали иммунологические исследования, не приводят к гипериммунному ответу. Несмотря на определенные успехи применения аллотрансплантаций островков поджелудочной железы взрослых доноров и культур островковых клеток плодной поджелудочной железы, широкое проведение таких пересадок при неуклонном увеличении числа больных сахарным диабетом существенно ограничивается явным недостатком донорского материала.

**Ксеногенная трансплантация культур островковых клеток.** Ксеногенная трансплантация культур островковых клеток, полученных из поджелудочной железы плодов и новорожденных животных, получила свое клиническое воплощение еще в 1981–1982 гг. В качестве источника культур островковых клеток стали использовать поджелудочную железу плодов свиньи и крупного рогатого скота, а также новорожденных поросят. Экспериментальным обоснованием возможности выполнения эффективной ксеногенной трансплантации куль-

тур островковых клеток поджелудочной железы плодов и новорожденных животных в клинике служили успешные опыты по ксенотрансплантации культур островковых клеток животным с индуцированным сахарным диабетом без применения иммуносупрессии.

Как показали многолетние наблюдения, по своему антидиабетическому эффекту клинические ксенотрансплантации культур островковых клеток мало отличаются от аллогенных пересадок. С помощью внутримышечной ксенотрансплантации культур островковых клеток удается, как правило, стабилизировать течение СД при лабильном его характере.

При ксенотрансплантации культур островковых клеток больным с диабетической нефропатией отчетливого положительного эффекта можно добиться у большинства реципиентов с 3-й стадией этого вторичного осложнения СД. В то же время у реципиентов с нефропатией с явлениями хронической почечной недостаточности и высокой артериальной гипертензией не происходит заметного улучшения состояния.

С 1979 г. в НИИТиО и РДКБ МЗ РФ выполняются клинические трансплантации культур островковых клеток, полученных из нового, до сих пор не использовавшегося источника – поджелудочной железы кролика. Одним из аргументов в пользу изучения возможности применения этого донорского материала была близость строения инсулина человека и кролика и, кроме того, возможность широкого разведения этих животных. Детальное гистологическое исследование показало, что поджелудочная железа кролика обладает своеобразным строением, которое существенным образом отличает ее от поджелудочной железы человека, свиньи и крупного рогатого скота. Это отличие касается, в частности, размеров и формы островков, взаимоотношения их с окружающей экзокринной тканью. Более подходящей (как источник островковых клеток) оказалась поджелудочная железа новорожденных кроликов. В результате проведения морфологических исследований был разработан оригинальный метод получения очищенных культур островковых клеток, обладающих высокой инсулинпродуцирующей активностью и имеющих при этом резко сниженную иммуногенность. Получение такого типа культур из поджелудочной железы новорожденных кроликов позволило не только существенно увеличить количество выполняемых трансплантаций, но и повысить их эффективность до 90% и более.

Кроме традиционного введения культур островковых клеток в прямую мышцу живота, в НИИТиО нашел применение более сложный, но и более физиологичный способ трансплантации – интрапортальный.

Оказалось, что ксенотрансплантация культур островковых клеток поджелудочной железы новорожденных кроликов в печень вызывает более раннее (начинающееся через 1–2 недели после пересадки) и выраженное сахароснижающее действие и способствует более значительному уменьшению потребности реципиентов в экзогенном инсулине. Продолжительность выраженного антидиабетического действия ксенотрансплантации культур островковых клеток

составляет, как и при аллотрансплантации, около 1 года. Для поддержания позитивного лечебного эффекта больным выполняют в значительной части случаев повторные пересадки, нередко многократно.

Таким образом, как аллогенная, так и ксеногенная трансплантации культур островковых клеток, полученных, соответственно, из поджелудочной железы плодов человека и поджелудочной железы плодов и новорожденных животных, могут быть с успехом применены при лечении инсулинозависимого сахарного диабета без проведения сопутствующей иммуносупрессии. Основные результаты пересадок культур островковых клеток заключаются в стабилизации лабильного течения СД, приостановлении прогрессирования, а в ряде случаев и в частичной регрессии вторичных диабетических осложнений 1–4 стадий. Повторные алло- и ксенотрансплантации позволяют значительно продлить благоприятный посттрансплантационный эффект. Больным с диабетической нефропатией 4-й стадии, когда трансплантация культур островковых клеток уже неэффективна и возникает потребность в пересадке аллогенной почки, возможно под прикрытием иммуносупрессивной терапии проведение успешной аллотрансплантации островков, выделенных из донорской поджелудочной железы. Своевременное применение определенного трансплантационного лечения соответственно клинической стадии и характеру осложнений СД способно существенно повысить качество и продолжительность жизни больных, страдающих этим тяжелым заболеванием.

## *Глава 19.*

### **Туберкулез почек у детей и подростков**

Туберкулез почек является одной из локализаций специфического поражения мочевой системы. В структуре детской заболеваемости туберкулезом поражение мочевой системы составляет 2–3% и занимает второе место среди внелегочных локализаций специфического процесса. Ранее считалось, что туберкулез почек у детей и подростков редкое, выявляемое на аутопсии заболевание.

#### **Патогенез**

Наиболее вероятным считается, что попадание микобактерий туберкулеза (МБТ) в почки происходит в период первичного туберкулеза при гематогенном распространении возбудителя в различные органы и системы. Однако, возможно и проникновение МБТ в почки в период вторичного туберкулеза из других органов и систем при обострении в них специфического процесса. Условием для развития туберкулезного процесса в этих случаях является снижение сопротивляемости организма, когда создаются условия, благоприятные для размножения и развития микобактерий в почках. Такими условиями являются частые вирусные, инфекционные заболевания, частые переохлаждения, а также аномалии развития мочевой системы. Таким образом, состояние иммунитета и степень сопротивляемости детского организма, а также степень вирулентности МБТ являются предрасполагающими факторами в развитии патологического процесса при нефротуберкулезе.

Нередкими являются сочетания туберкулеза почек с активным туберкулезом легких (в 30–50% случаев), экссудативным туберкулезным плевритом и костно-суставным туберкулезом (в 6–12% случаев), или же тем и другим одновременно. У детей младшего возраста нефротуберкулез служит одним из проявлений периода первичного инфицирования МБТ, которое сочетается с другими локализациями специфического процесса – в легких, внутригрудных лимфатических узлах, костно-суставном аппарате. У детей старшего возраста и подростков поражение почек чаще всего развивается как вторичное, через несколько лет после первых проявлений туберкулеза в организме, когда в других органах уже нет активного процесса. Иногда туберкулез почек у детей и подростков оказывается единственной локализацией туберкулеза в организме.

Местом первичной локализации туберкулезной инфекции при развитии нефротуберкулеза является паренхима почки. Ранее предполагалось попадание МБТ в почку лимфогенным, восходящим уриногенным путем, но в настоящее время большинство исследователей признает, что инфекция попадает в большинстве случаев гематогенным путем. Поэтому, вполне обоснованным является, что основной клинической формой туберкулеза легких, сочетающейся с поражением почек является гематогенно-диссеминированный туберкулез легких.

Это необходимо учитывать в практике, при проведении углубленного обследования больных диссеминированным туберкулезом. Восходящий уриногенный путь возможен только при туберкулезе одной почки и пузырно-мочеточниковом рефлюксе в контралатеральную почку. Чаще специфическое поражение почек двустороннее, с преимущественным поражением одной из почек.

Различают острое и хроническое течение туберкулеза почек.

При остром милиарном туберкулезе локализация его в почках представляет собой местное проявление генерализации туберкулезного процесса в организме. В настоящее время у детей и подростков этот вариант встречается очень редко и обычно заканчивается летальным исходом из-за тяжести заболевания.

При хроническом течении нефротуберкулеза развиваются бугорковые фиброзно-индуративные и казеозно-кавернозные поражения почек, которые по сути своей являются проявлениями единого туберкулезного процесса в почке.

В почке первично туберкулезом поражаются почечные клубочки, позднее в процесс вовлекается и мозговое вещество, но нередко к этому времени очаги в корковом веществе уже успевают зарубцеваться, и найти в нем выраженные элементы специфического воспаления сложно.

В структуре поражений туберкулезом органов мочевой системы самой частой локализацией являются почки, а распространение туберкулезного процесса на мочеточник и мочевой пузырь является вторичным.

## **Клиника**

Клинические проявления туберкулеза почек у детей и подростков зависят от глубины патоморфологических изменений в почках и мочевых путях.

В соответствии с принятой клинической классификацией туберкулеза почек различают:

- I. Туберкулез паренхимы почек (паренхиматозный туберкулез почек) – инфильтративная (недеструктивная) форма.
- II. Туберкулезный папиллит (туберкулез почечного сосочка) – ограниченно-деструктивная форма.
- III. Кавернозный туберкулез почек (моно- и поликавернозный).
- IV. Туберкулезный (казеозный) пионефроз.
- V. Посттуберкулезные изменения: пиелонефрит, гидронефроз, гидрокаликоз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, микроцистис.

В практике не менее важно помнить о типах клинического течения туберкулеза мочевыделительной системы, так как нередко специфический процесс будет протекать под маской других заболеваний. Выделяют течение туберкулеза по типу латентной пиурии, безболевого профузного макрогематурии, почечной колики, острого или хронического пиелонефрита, острого или хронического цистита и, наконец, по типу острого или хронического орхоэпидидимита (у мальчиков).



По данным детской клиники СПб НИИФ, у 85% детей выявляются ранние формы заболевания – туберкулез паренхимы почек, реже туберкулезный папиллит (9%) и очень редко – кавернозный туберкулез почек (около 6%). У подростков же, напротив, около 35–40% случаев составляют деструктивные формы заболевания.

Патоморфоз туберкулеза почек в последние годы проявляется изменением клинической картины заболевания. Отмечается скудность клинических проявлений специфического процесса. Часто заболевание проявляется только функциональными расстройствами и параспецифическими проявлениями. При этом заболевание принимает хроническое течение. В современных условиях данные туберкулинодиагностики не имеют большого диагностического значения, так как чувствительность к туберкулину при проведении туберкулиновых проб чаще низкая.

Специфический процесс в почках развивается очень медленно. С момента попадания МБТ в почку до первых клинических проявлений туберкулеза почек проходит срок от 3 до 10 лет (в среднем, около 5 лет). При туберкулезе паренхимы почек у детей и подростков процесс протекает чаще бессимптомно. Диагностика заболевания представляет большие сложности, поскольку специфические признаки туберкулеза почек и мочевых путей отсутствуют. Признаками, которые позволяют заподозрить поражение почек туберкулезом, нередко являются лишь изменения в общем анализе мочи, по поводу которых назначается углубленное дополнительное обследование этих пациентов на туберкулез. Заподозрить туберкулез можно также при наличии у детей симптомов общей интоксикации в виде длительного субфебрилитета, снижения аппетита, лабильности нервной системы, астенизации, частых простудных заболеваний, что свидетельствует в пользу туберкулеза.

При туберкулезном папиллите и кавернозном туберкулезе почек поражение распространяется на мочеточник и мочевой пузырь, что приводит к появлению жалоб и усиливает клинические проявления заболевания. Наряду с симптомами общей интоксикации, нередко выраженной, отмечаются локальные признаки поражения мочевыделительной системы в виде появления болей в области поясницы, чаще тупого характера, иногда – с приступами почечной колики и дизурическими явлениями в виде учащенного болезненного мочеиспускания и недержания мочи. При объективном обследовании отмечается болезненность при пальпации и поколачивании поясничной области, пальпируется увеличенная в размерах почка.

Клинические проявления тяжелых деструктивных форм туберкулеза почек практически не отличаются от клиники неспецифических воспалительных, опухолевых заболеваний мочевыделительной системы, мочекаменной болезни и аномалий развития органов мочевыделительной системы. При длительном, тяжелом, прогрессирующем течении процесса с локализацией его в одной или обеих почках развиваются признаки хронической почечной недостаточности.

Дополнительные сложности в диагностике туберкулеза мочевыделительной системы обусловлены тем, что нередко специфическое поражение почек соче-

тается с неспецифической патологией – хроническим пиелонефритом, мочекаменной болезнью. В таких случаях в клинической картине заболевания преобладают клинические проявления сопутствующей патологии. По данным детской клиники СПб НИИФ, у 35% детей и подростков регистрируется сочетание туберкулеза почек с хроническим пиелонефритом.

## Диагностика

Диагностика туберкулеза мочевыделительной системы у детей и подростков проводится по направлению их общей педиатрической сети в условиях специализированных фтизиатрических учреждений врачами-фтизиатрами. Для подтверждения диагноза туберкулеза почек у детей и подростков применяется комплекс клинических, лабораторных, лучевых, инструментальных методов исследования, индивидуальная туберкулинодиагностика.

Тщательный **сбор анамнеза** позволяет выявить имевшийся контакт с больным туберкулезом, перенесенный ранее туберкулез любых локализаций и хронические неспецифические воспалительные заболевания мочевой системы, особенно при длительном их течении и неэффективности лечения антибиотиками широкого спектра действия, а также проявления интоксикации различной степени выраженности в течение длительного периода времени.

**Туберкулинодиагностика** включает постановку пробы Манту с 2ТЕ PPD-L, кожно-градуированную пробу Гринчара-Карпиловского, пробу Манту с разведениями и пробу Коха. Однако, у 3% детей, больных туберкулезом мочевыделительной системы, регистрируется отрицательная туберкулиновая чувствительность.

В связи с этим, в настоящее время большие диагностические возможности имеет применение Диаскинтеста\* для дифференциальной диагностики туберкулеза и с целью уточнения активности процесса.

Диаскинтест\* – аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении, применяют внутрикожно в специализированных учреждениях. Препарат имеет высокий профиль безопасности, высоко специфичен – не дает положительных реакций у здоровых и вакцинированных БЦЖ, высоко чувствителен – все больные активным туберкулезом дают положительную реакцию.

**Лабораторная диагностика** включает применение обязательного диагностического минимума и дополнительных методов исследования. Какие-либо специфические изменения, характерные для туберкулезной этиологии заболевания, в клиническом и биохимическом анализах крови отсутствуют. В клиническом анализе крови возможно снижение уровня гемоглобина, наличие умеренного лейкоцитоза, лимфопении, незначительной эозинофилии, умеренное ускорение СОЭ. В биохимическом анализе крови выявляется снижение содержания альбуминов, увеличение содержания глобулинов, в основном за счет  $\alpha_2$ - и  $\gamma$ -фракций, положительный СРБ, увеличение содержания сиаловых кислот и

уровня гаптоглобина. Необходимо учитывать, что нередко указанные показатели остаются в пределах нормы.

Важными в диагностическом плане являются результаты исследования мочи. Информативным является общий анализ мочи у детей и подростков, больных туберкулезом мочевыделительной системы. Характерным признаком, свидетельствующим о туберкулезном характере заболевания, является стойко кислая реакция мочи. Самым частым признаком является лейкоцитурия, которая обнаруживается практически у всех пациентов. У большинства больных регистрируется протеинурия различной степени выраженности. Частым является обнаружение микрогематурии, которая при прогрессировании процесса и развитии деструкции в ткани почки сменится на макрогематурию. Еще одним важным признаком в общем анализе мочи больных туберкулезом мочевыделительной системы является так называемая “стерильная моча” – отсутствие какой-либо неспецифической флоры при наличии других неоспоримых признаков воспаления. Обнаружение в анализе мочи микрофлоры в сочетании с выраженной лейкоцитурией возможно при сочетании туберкулеза почек с хроническим неспецифическим воспалительным заболеванием почек. Однако, при туберкулезном поражении возможно обнаружение кишечной и синегнойной палочки, которые могут сопутствовать туберкулезу. Необходимо помнить, что при ранних формах туберкулеза почек у детей и подростков изменения в общем анализе мочи могут быть кратковременными и непостоянными.

При отсутствии патологии в осадке мочи необходимо провести анализ по методу Нечипоренко (в норме в 1 мл мочи содержится до 4000 лейкоцитов и 1000 эритроцитов). При туберкулезе почек отмечается увеличение содержания лейкоцитов до 10000–20000 и более или содержания эритроцитов до 3000–5000–10000.

**Функциональные исследования почек** (суммарная функция почек по пробам Зимницкого, Реберга-Тареева, по показателям уровня мочевины, креатинина, электролитов крови) имеют диагностическое значение при хронической почечной недостаточности, которая развивается только при тяжелых формах заболевания.

**Обнаружение МБТ в моче** является основным и решающим критерием для установления диагноза туберкулеза мочевыделительной системы. Поиск МБТ в моче производят бактериоскопическим, бактериологическим и молекулярно-генетическим методами.

Бактериоскопическое исследование мочи проводится с применением методов флотации и люминесцентной микроскопии. Обязательным является не менее чем трехкратное последовательное исследование мочи. Основным и наиболее достоверным методом обнаружения МБТ является выделение культуры в посеве стерильно полученной утренней порции мочи. Чаще пациенты выделяют МБТ нерегулярно, поэтому в целях повышения информативности практикуется схема, предусматривающая не менее чем 3-х кратное в течение 3 последовательных дней исследование мочи. Такая тактика позволяет повысить число

положительных находок. Сбор мочи для исследования – весьма ответственный этап диагностической процедуры, от проведения которого во многом зависит результат исследования. В специализированных стационарах у впервые выявленных больных желательны по возможности повысить кратность исследований до 6–9 посевов. В диагностически сложных случаях возникает необходимость в проведении посевов после постановки провокационной туберкулиновой пробы. Отсутствие клинико-рентгенологических признаков туберкулеза почек позволяет расценивать бациллурию туберкулезной этиологии как основание для постановки диагноза “туберкулез паренхимы почек”. Необходимо обратить внимание, что диагноз туберкулеза паренхимы почек без обнаружения МБТ в моче не правомочен, т.к. в ранней “субклинической” форме туберкулеза почек МБТ в моче находят в 100% случаев.

Широкое распространение получил посев мочи на жидкие среды с применением автоматических систем BACTEC MGIT 960. Система BACTEC – радиометрический метод быстрого определения роста МБТ. Для роста МБТ в данной системе используются флаконы с жидкой питательной средой. Наличие роста МБТ в системе BACTEC регистрируется на 4–5-й дни от момента посева, учет идет в течение 6–8 недель.

В качестве дополнительного метода исследования в настоящее время используются методы, основанные на амплификации фрагментов генома МБТ (полимеразная цепная реакция – ПЦР), которые позволяют обнаружить в анализе мочи ДНК возбудителя туберкулеза.

**Иммунологические исследования.** Современная иммунологическая диагностика основывается на применении метода иммуноферментного анализа (ИФА) с целью обнаружения антител к возбудителю туберкулеза или антигенов микобактерий в сыворотке крови и является дополнительным диагностическим критерием для постановки диагноза туберкулеза мочевыделительной системы.

**Рентгенологические методы исследования.** Обязательным является проведение обзорной рентгенографии органов грудной клетки в двух проекциях для исключения локализации специфического процесса в легких, внутригрудных лимфатических узлах и плевральной полости.

Обзорная рентгенография почек не имеет решающего диагностического значения и является вспомогательным исследованием. На обзорной рентгенограмме можно обнаружить очаги обызвествления (петрификаты) в паренхиме почек, лимфатических узлах, в надпочечниках, лимфатических узлах брыжейки кишечника, контрастные конкременты в просвете мочевых путей, омелотворенную почку, что требует проведения дифференциального диагноза туберкулеза и мочекаменной болезни.

Более информативным методом рентгенологической диагностики при туберкулезе почек у детей и подростков является экскреторная урография, которая в

сложных диагностических ситуациях может быть дополнена ретроградной пиелографией.

При туберкулезе паренхимы почек у большинства пациентов на урограммах изменения отсутствуют. Возможно выявление изменений в виде нечеткости контуров полостной системы обеих почек или одной из них, умеренной атонии верхних мочевых путей, сужения, удлинения или прерывистости шеек, как правило, верхней группы чашечек, сглаженность их сводов. При туберкулезном папиллите изменения в сводах чашечек, сосочках, шейках чашечек обычно необратимы.

При кавернозной форме туберкулеза почек рентгенологически определяются полости распада или каверны, располагающиеся в одном из полюсов почки или захватывающие всю паренхиму почки (моно- или поликаверноз почек). Каверны, развивающиеся при туберкулезном папиллите, имеют вид больших полостей с неровными контурами, сообщающихся широким ходом с лоханкой или чашечкой, либо после очищения от казеозных масс выглядят в виде гигантского гидрокаликса.

Для исследования мочевого пузыря применяется цистография. На цистограммах оценивают состояние мочевого пузыря и уретры, наличие пузырно-мочеточниково-лоханочного рефлюксов, которые выявляются на ранних стадиях заболевания.

По показаниям производят радиоизотопные исследования (изотопная ренография, сканирование почек), результаты которых оценивают только в комплексе с прочими методами исследования.

**Эндоскопические методы исследования** включают проведение цистоскопии, хромоцистоскопии, катетеризацию мочеточников. У большинства больных цистоскопическая картина без изменений. При патологии определяются умеренная очаговая либо разлитая гиперемия слизистой, инъецирование сосудов, гранулярные высыпания, а при деструктивных формах туберкулеза почек, при вовлечении в процесс мочеточника и мочевого пузыря, выявляются гиперемия, отек устьев мочеточника, высыпания милиарных бугорков на слизистой, фибринозный, язвенный цистит.

Учитывая возможность сочетанного поражения мочевыделительной и половой систем туберкулезом, важным диагностическим мероприятием является осмотр девочек гинекологом.

Диагностически значимым является проведение морфологической диагностики с исследованием послеоперационного или пункционного (биопсийного) материала.

**Дифференциальная диагностика.** У детей и подростков туберкулез моче-выделительной системы необходимо дифференцировать с:

- хроническим неспецифическим пиелонефритом;
- хроническим гломерулонефритом;

- аномалиями развития почек и мочевых путей (дивертикулы чашечек, кисты, гидронефроз, уретерогидронефроз, мегокаликоз, мегополикаликоз, поликистоз, пузырно-мочеточниково-лоханочные рефлюксы);
- мочекаменной болезнью;
- с опухолью почек.

## Лечение

Основные принципы лечения туберкулеза почек и мочевых путей у детей и подростков таковы же, как и при других локализациях туберкулеза, и включают этапность, комплексность, непрерывность, преемственность, контролируемое лечение с применением полихимиотерапии, индивидуальность. Особенности индивидуального подхода к лечению зависят от стадии и распространенности процесса в мочевыделительной системе. При туберкулезе паренхимы почек и туберкулезном папиллите лечение больных консервативное, а при деструктивных формах специфического процесса консервативное лечение сочетается с хирургическим.

Специфическая химиотерапия включает применение стандартных режимов химиотерапии в комплексе с патогенетической и симптоматической терапией.

Этапами лечения детей и подростков, больных туберкулезом мочевыделительной системы, являются специализированный фтизиатрический (фтизиоурологический) стационар, туберкулезный санаторий и противотуберкулезный диспансер. Длительность основного курса лечения у детей и подростков, больных туберкулезом мочевыделительной системы, и схема лечения определяются режимом химиотерапии индивидуальными особенностями пациента. Режимы химиотерапии предусматривают назначение 4–5 противотуберкулезных препаратов в интенсивную фазу лечения и 2–3 противотуберкулезных препарата на фазе продолжения. Важным для выбора рациональной схемы химиотерапии является наличие сведений о лекарственной устойчивости возбудителя.

Хирургическое лечение проводят при деструктивных формах заболевания и обязательно сочетают с консервативным (противотуберкулезной химиотерапией).

### Критерии эффективности лечения:

- нормализация клинических анализов мочи и пробы Нечипоренко;
- абациллирование мочи;
- стойкая рентгенологическая картина при динамическом наблюдении;
- восстановление или сохранение функции почек.

Обязательным является диспансерное наблюдение больных, излеченных от туберкулеза мочевыделительной системы, у фтизиатра, с проведением, по показаниям, обследований и противорецидивных курсов лечения, в том числе в условиях санатория, с целью снижения риска обострения и рецидива туберкулеза мочевой системы.

## **Профилактика**

Правильная организация совместной работы общей лечебной (педиатрической, урологической) и противотуберкулезной служб направлена на предупреждение и обнаружение ранних форм туберкулеза мочеполовой системы у детей и подростков.

К группе риска развития туберкулеза мочевыделительной системы относятся дети и подростки, состоящие на учете в противотуберкулезных учреждениях, а также больные хроническим пиелонефритом, пациенты с длительной микрогематурией неясной этиологии без эффекта от лечения, макрогематурия неясной этиологии и больные мочекаменной болезнью.

Контингентам из групп риска развития туберкулеза мочевыделительной системы рекомендуется проведение бактериологического исследования мочи на МБТ методом бактериоскопии и посева трехкратно.

## Глава 20.

### Заболевания органов мочевой системы у новорожденных и детей раннего возраста

Заболевания органов мочевой системы (ОМС) у детей не только распространены (в среднем 29:1000), но и имеют тенденцию к росту. Наиболее высокий риск для здоровья и развития организма связан с воздействием повреждающих факторов в ранние этапы онтогенеза – пренатальный и неонатальный. Ни одно патологическое состояние перинатального периода не оставляет интактными почки. Антенатально возникшие повреждения почек могут манифестировать не сразу после рождения, а через годы и, даже, десятилетия. Следовательно, многие заболевания у детей старшего возраста и взрослых начинают свое развитие с периода новорожденности или еще до рождения ребенка.

Ухудшение экологического фона, токсико-аллергическое воздействие лекарственных препаратов, некоторые алиментарные факторы ведут к поражению в первую очередь почек, которые являются элиминирующим органом. Нарастание заболеваний ОМС у новорожденных детей связывают также с увеличением частоты врожденных и наследственно-обусловленных нефропатий, возрастанием гинекологических, соматических заболеваний матерей и перинатальной патологии, расширением реанимационной помощи новорожденным и направленным исследованием данной проблемы. Возникновению патологии органов мочевой системы (ОМС) у детей раннего возраста способствует морфо-функциональная незрелость почек, особенно при наличии у ребенка обструктивных уropатий, инфекции, гипоксических состояний и проведение реанимационных мероприятий. Малосимптомность и неспецифичность клинических проявлений заболеваний почек и мочевыводящих путей у новорожденных и детей первых трех лет жизни затрудняет своевременную их диагностику, что способствует хронизации процесса из-за позднего проведения адекватной терапевтической коррекции. Особенностью заболеваний почек у новорожденных и грудных детей является своеобразный фон – морфологическая незрелость почечной ткани и недифференцированность нефронов в функциональном отношении, а также наличие у них дисфункции иммуногенеза, дисбактериоза и своеобразия течения перинатального периода. У новорожденных детей стали чаще встречаться латентные формы нефропатий, поздно диагностируемые и рано приводящие к развитию хронических заболеваний почек и даже к формированию хронической почечной недостаточности (ХПН) уже в младенчестве. Среди всех детей с терминальной ХПН новорожденные составляют 1–2%. **Ежегодно частота ХПН среди детей младше 2-х лет увеличивается на 0,3–0,6 на млн населения.**

Отсутствие, нередко, заметных клинических признаков нефропатий у новорожденных вследствие их неспецифичности, требует поиска новых информа-



тивных диагностических тестов, указывающих на развитие патологического процесса в почечной ткани. Последствия поражения почек в раннем детском возрасте настолько значимы, что своевременное их выявление является проблемой не только медицинского, но и социального характера.

Своеобразие течения многих заболеваний, в частности, почек, у детей неонатального периода связано с морфологической и функциональной незавершенностью всех органов и систем ребенка к моменту рождения. Особенности организма новорожденного способствуют нередко быстрому прогрессированию воспалительного процесса с развитием некротических и склеротических изменений в почечной ткани и других органах. Однако, по мнению большинства исследователей, при этом у новорожденных наблюдается и высокая пластичность, позволяющая при ранней диагностике и своевременном вмешательстве предотвратить неблагоприятные последствия, если они не определяются генетическими факторами.

### **Факторы риска развития нефропатий у новорожденных детей**

Основными патогенетическими механизмами развития заболеваний почек у детей перинатального периода являются гипоксия и массивная инфекция. Повреждающее воздействие на ОМС у новорожденных детей оказывают также синдром ДВС, гипербилирубинемия, метаболический ацидоз, шок, токсическое влияние лекарственных препаратов.

Высокая вероятность дебюта нефропатий у новорожденных определяется наличием у них признаков морфо-функциональной незрелости почек, своеобразием течения перинатального периода, генетических факторов, неадекватной терапией соматических заболеваний.

У детей неонатального периода отмечают:

- более низкие показатели парциальных функций нефрона ( клубочковой фильтрации, реабсорбции и секреции);
- функции клубочкового и канальцевого аппаратов к моменту рождения оказываются развитыми неравномерно. Созревание канальцев наступает позднее, чем клубочков;
- отдельные парциальные функции тубулярного аппарата развиваются неодновременно. Наименее зрелыми являются проксимальные отделы канальцев. Если диаметр клубочков новорожденных в 2,5 раза меньше, чем у взрослых, то длина проксимальных канальцев уменьшена в 10 раз, поэтому реабсорбция всех веществ происходит медленнее.

Количество клубочков в единице объема ткани у новорождённых и грудных детей больше, чем у взрослых, но диаметр их значительно меньше, следовательно, общая фильтрующая поверхность клубочков у новорождённых небольшая (около 30% нормы взрослого). Канальцы у новорождённых более корот-

кие, и просвет их в 2 раза более узкий, чем у взрослых, что приводит к значительному снижению реабсорбции первичной мочи.

В целом, морфология почек становится сходной с почкой взрослого человека только к школьному возрасту. В благоприятных условиях почки оказываются способными к поддержанию гомеостаза, а значит к обеспечению нормального развития и роста ребенка. Однако, даже нарушения в питании (высокобелковая и/или с большим содержанием солей пища) в условиях ограниченных компенсаторных возможностей почек детей первых месяцев жизни может привести к избыточной экскреторной нагрузке, к отекам, гипертонии; а потеря жидкости – к дегидратации. Для новорожденных детей необходим точный расчет инфузионной терапии, так как одномоментное введение большого количества жидкости приводит к нарушению водного баланса у доношенного и, особенно, недоношенного ребенка. При этом может развиваться сердечная недостаточность, а также ацидоз и азотемия. У каждого ребенка перинатального периода, перенесшего реанимационные мероприятия, возможно развитие патологии ОМС.

Наши исследования подтверждают неблагоприятное влияние осложненного течения беременности и родов, а также соматических заболеваний у матери и родственников на возникновение нефропатий у новорожденных. Однако, отягощенный акушерский анамнез является фактором риска и других патологических состояний. У новорожденных детей в постреанимационном периоде заболевания ОМС редко бывают изолированными. Яркая их клиническая картина возникает обычно только вследствие грубых пороков развития почек. На первый план выступают симптомы поражения ЦНС, явления дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности.

Таким образом, необходима настороженность педиатров в плане возможности развития у новорожденных, особенно перенесших реанимационные мероприятия, почечной патологии, и в связи с этим обязательного проведения нефрологического обследования с использованием новых скрининг-тестов.

### ***Диагностика заболеваний почек у новорожденных детей***

У детей неонатального периода следует активно выявлять или исключать почечную патологию. Диагностика заболеваний почек у новорожденных в настоящее время должна основываться на данных изучения семейного анамнеза, учета особенностей течения беременности и послеродового периода, комплексного объективного обследования и лабораторно-биохимического контроля.

Врожденные и наследственные нефропатии, как правило, выявляются случайно, нередко на фоне тяжелой соматической патологии и имеют латентное и торпидное течение. А такие нозологические формы, как инфекция мочевой системы, токсические нефропатии, острая почечная недостаточность и другие, в развитии которых велика роль экзогенных факторов, в дебюте имеют определенную клинику.

Ранней и дифференциальной диагностике поражения почек у новорожденных способствуют:

- 1) тщательный сбор анамнеза (наличие нефропатий у родственников, отягощенное течение беременности и родов);
- 2) проведение антенатальной эхографии почек, начиная с 20 недели гестации;
- 3) осмотр, во время которого обращают внимание на отечность или пастозность тканей новорожденного, увеличение размеров живота с наличием синдрома "пальпирующейся опухоли" (пальпируемые почки), задержку мочеиспускания, дизурические явления;
- 4) результаты клинических и биохимических анализов крови и мочи (мочевой синдром любой степени выраженности в виде протеинурии, лейкоцитурии, эритроцитурии, цилиндрурии, бактериурии, наличие солевого осадка, изменение реакции мочи с кислого на щелочной или нейтральный; рост флоры в посеве мочи: условно-патогенной более 100000 микробных тел в 1 мл или любое количество патогенной; воспалительная реакция крови в виде лейкоцитоза и нейтрофилии со сдвигом влево, ускорение СОЭ; азотемия по данным биохимического анализа крови, изменение уровней калия, натрия, кальция и фосфора; протеинурия, глюкозурия, оксалурия, уратурия, кальцийурия и изменение экскреции титруемых кислот и аммиака по результатам биохимического анализа мочи; снижение антикристаллообразующей способности мочи);
- 5) проведение УЗИ почек, где обращается внимание на положение и размеры почек, структуру паренхимы, ширину чашечно-лоханочного комплекса, наличие эхо-негативных дорожек;
- 6) дополнительное нефрологическое обследование для уточнения характера патологии ОМС включает: цистографию (для диагностики пузырно-мочеточникового рефлюкса, стеноза уретры, клапана задней уретры), внутривенную урографию (для определения аномалии формы и количества почек, диагностики нефроптоза, моче-каменной болезни и нарушения функционального состояния почек), радиоизотопное исследование почек – статическую и динамическую реносцинтиграфию (возможно определение изолированно гломерулярной и тубулярной функции отдельно правой и левой почек с целью диагностики врожденной рефлюкс-нефропатии, инфарктов почек), доплерографию (изучение почечного кровотока), а так же исследование ферментурии и уровня  $\beta$ -2-микроглобулина в крови и моче.

По данным 10-летнего наблюдения за детьми, поступающими в неонатальный центр (отделение реанимации), а затем переводимых в отделение патологии новорожденных с различными соматическими заболеваниями, более чем у трети (34%) пациентов выявляется, по результатам обследования, нефрологическая патология.

**Показанием** к обязательному проведению УЗИ почек у новорожденных детей является наличие: 1) отягощенной наследственности в плане почечной патологии; 2) отеочного синдрома любого генеза; 3) пальпируемого образования в брюшной полости; 4) мочевого синдрома любой степени выраженности; 5) азотемии; 6) множественных (более 6) стигм дизэмбриогенеза.

У 80% **здоровых** детей в возрасте до 3 месяцев эхографически почки дольчатые. У малышей до 5 лет при внепочечном и смешанном типах толщина лоханки не более 5 мм. У детей первого года жизни медуллярные пирамиды выглядят гипозоночными и отчетливо выделяются среди других структур почки. У новорожденных и детей первого года жизни эхогенность кортикального слоя равна эхогенности паренхимы печени. Соотношение ЧЛС и паренхимы в норме у новорожденных составляет 1:4 – 1:5.

У ребенка после рождения по данным УЗИ почек можно определить и изменения, связанные с перенесенной гипоксией, которая занимает ведущее место в патологии неонатального периода. Ренальные изменения проявляются в виде повышения эхогенности почечных слоев, нарушения их дифференцировки, единичных эхоплотных включений. Гипоксический шок может привести к повышению эхогенности коркового или мозгового слоя с отложением мочевой кислоты. Усиление эхогенности пирамид может быть обусловлено ишемическим поражением мозгового слоя почек в результате перенесенной асфиксии. Локальные гиперэхогенные включения в чашечно-лоханочной системе с отходящими от них ультразвуковыми “дорожками” (затемнениями) являются симптомами нефролитиаза, а данные включения без затемнений в дистальных отделах могут быть проявлениями кандидоза почек.

Методы ультразвуковой диагностики позволяют провести морфологическую оценку почек у детей различных возрастных групп, в том числе и у новорожденных. Однако ряд состояний имеют неспецифические и схожие морфологические проявления. Только комплексная оценка, включающая анализ клинического материала и результаты других методов исследования, позволяют поставить точный диагноз.

В качестве скрининг-теста для исключения тяжелой нефрологической патологии (гидронефроза, поликистоза почек, мультикистоза и др.) рекомендуется всем новорожденным, перенесшим реанимационные мероприятия, проведение УЗИ почек на первом месяце жизни, начиная с 3–5 суток, остальным детям – в первые 6 месяцев жизни в поликлинических условиях.

Одну из важнейших сторон перинатальной нефрологии составляет стремление к ранней диагностике с тем, чтобы предпринять адекватные меры лечения. В этом отношении мы настоятельно рекомендуем шире использовать при обследовании детей неонатального периода современные микрометоды – определение активности различных ферментов мочи у новорожденных детей, уровня  $\beta$ -2-микроглобулина и исследование мочи методом клиновидной дегидратации (Литос-система).

Исследование ферментурии перспективно для диагностики преимущественно заболеваний почек, так как основным источником ферментурии являются клетки нефротелия, влияние же других причин крайне незначительно. При повреждении различных структур канальцев и клубочков почек увеличивается проницаемость клеточных мембран и разрушаются клетки, что в свою очередь индуцирует экскрецию разных ферментов или их групп из клеток в мочу. Определение активности ферментов в моче позволяет оценить степень повреждения структурно-функциональных элементов нефрона, уточнить преимущественную локализацию процесса и судить о прогнозе заболевания.

Щелочная фосфатаза (ЩФ) в почках практически полностью находится в корковом слое и прочно фиксирована на матриксе мембран “щеточной” каемки нефротелия. Активность ЩФ в моче возрастает при поражении проксимальных извитых канальцев почек.

У-глутамилтранспептидаза (ГГТП) обнаруживается преимущественно в клетках проксимальных извитых канальцев и в нисходящей части петли Генле. Увеличение активности ГГТП в моче выявлено на ранних стадиях повреждения почек. Для пациентов, резистентных к проводимой терапии, характерна медленная нормализация активности ГГТП в моче в процессе лечения.

Арилсульфатаза-А относится к лизосомальным гидролазам, ее основным источником являются дистальные канальцы. Сульфатазная активность мочи может быть использована для оценки глубины повреждения почечной ткани.

Бета-глюкуронидаза также является лизосомальным ферментом, преимущественно отражает повреждение дистальных канальцев.

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) находится в цитоплазме клеток. В корковом веществе почек преобладают изоферменты ЛДГ<sub>1</sub> и ЛДГ<sub>2</sub>, в мозговом слое и сосочках – ЛДГ<sub>4</sub> и ЛДГ<sub>5</sub>. Повышение активности только цитоплазматических ферментов указывает на легкое и обратимое повреждение клеток.

Холинэстераза (ХЭ) – единственный фермент, отражающий поражение клубочкового аппарата.

Наиболее оптимальным является соотношение активности ферментов на 1 мг выделенного с мочой креатинина (мЕ/мг креатинина), что позволяет при использовании разовой порции мочи нивелировать колебания суточного диуреза. Результаты исследованной нами активности ферментов мочи у детей различных возрастных групп представлены в таблице 20.1.

Показатели активности ферментов мочи у новорожденных в 1,5–2 раза выше, чем у детей старше года. Вероятно, это объясняется морфофункциональной незрелостью почек, преимущественно тубулярного отдела, у новорожденных. Со второго полугодия жизни активность ферментов в моче соответствует таковой у детей старше года. Активность ХЭ у здоровых детей практически не претерпевает изменений в возрастном аспекте, что свидетельствует о более быстром созревании гломерулярного отдела нефрона по сравнению с тубулярным.

Таблица 20.1

**Активность ферментов в моче (мЕ/мг креатинина) у практически здоровых новорожденных и грудных детей ( $M \pm m$ )**

<b>Возраст ферменты</b>	<b>7–10 суток</b>	<b>1–2 месяца</b>	<b>6–7 месяцев</b>	<b>Старше 1 года*</b>
ГТП	57,472 $\pm$ 1,173	46,182 $\pm$ 2,769	34,462 $\pm$ 2,591	до 40
ЩФ	17,089 $\pm$ 1,407	13,482 $\pm$ 2,290	8,769 $\pm$ 0,642	до 10
ЛДГ <sub>6</sub>	34,828 $\pm$ 1,905	26,346 $\pm$ 4,581	28,308 $\pm$ 3,169	до 42
ЛДГ <sub>1,2</sub>	14,594 $\pm$ 1,536	12,091 $\pm$ 2,002	18,615 $\pm$ 2,209	до 35
ХЭ	7,55 $\pm$ 0,611	6,818 $\pm$ 0,749	6,462 $\pm$ 0,595	до 10
$\beta$ -глюкуронидаза	0,58 $\pm$ 0,088	0,39 $\pm$ 0,074	0,194 $\pm$ 0,016	до 0,23
Арилсульфатаза-A	0,968 $\pm$ 0,088	0,463 $\pm$ 0,051	0,334 $\pm$ 0,027	до 0,42

\*собственные данные, совпадающие с данными литературы

В последние годы сохраняется внимание исследователей к  $\beta$ -2-микроглобулину и его значению в патологии детского возраста.  $\beta$ -2-микроглобулин – низкомолекулярный белок, представляет собой легкую цепь HLA – комплекса и является его постоянной субъединицей. Основной путь выведения и метаболизма  $\beta$ -2-микроглобулина осуществляется через почки. Он полностью фильтруется через базальную мембрану гломерул и на 99,9% реабсорбируется клетками проксимальных канальцев посредством пиноцитоза. Повышение уровня  $\beta$ -2-микроглобулина в крови отражает либо увеличение его синтеза, либо снижение скорости гломерулярной фильтрации (СКФ). Для определения СКФ лучше использовать сывороточный уровень  $\beta$ -2-микроглобулина, чем креатинина, так как первый показатель стабилен в течение дня и не зависит от характера принимаемой пищи. Повышение уровня  $\beta$ -2-микроглобулина в моче наблюдается только при тубулярных дисфункциях – нарушении реабсорбции и катаболизма проксимальными канальцами почек. Повышение уровня  $\beta$ -2-микроглобулина в моче наблюдается только при тубулярных дисфункциях – нарушении реабсорбции и катаболизма проксимальными канальцами почек. Оценка уровня  $\beta$ -2-микроглобулина в сыворотке крови и моче у новорожденных детей может быть использована в целях дифференциальной диагностики почек (особенно пиелонефрита и инфекции мочевыводящих путей), уточнения преимущественного места поражения нефрона, в качестве объективного критерия степени функциональных нарушений.

Результаты наших исследований показывают, что нет половых различий в концентрации  $\beta$ -2-микроглобулина в крови и моче, но установлена четкая зависимость от возраста детей (табл. 20.2). Более высокий уровень  $\beta$ -2-микроглобулина в сыворотке крови обнаружен у новорожденных и детей первого месяца жизни (6,0–8,0 мг/л), далее он заметно снижается и после 1 года приближается к показателям у детей старшего возраста (по данным литературы – от 0,8 до 3,0 мг/л). Наиболее высокий уровень  $\beta$ -2-микроглобулина в моче наблюдается у новорожденных, особенно в первые 7–10 дней жизни. У грудных детей

Таблица 20.2

**Уровень  $\beta$ -2-микроглобулина в сыворотке крови и моче у практически здоровых новорожденных и детей раннего возраста ( $M \pm m$ , мг/л)**

Возраст	Число детей (n)	В крови	В моче
1–2 сут.	18	7,055 $\pm$ 0,123	1,494 $\pm$ 0,827
3–5 сут.	20	8,233 $\pm$ 0,508	1,847 $\pm$ 0,284
8–10 сут.	18	7,612 $\pm$ 0,505	1,354 $\pm$ 0,242
11–15 сут.	12	6,823 $\pm$ 0,544	1,181 $\pm$ 0,233
16–30 сут.	13	5,762 $\pm$ 0,275	0,504 $\pm$ 0,093
2–3 мес.	18	4,942 $\pm$ 0,441	0,305 $\pm$ 0,052
4–6 мес.	16	4,047 $\pm$ 0,338	0,144 $\pm$ 0,014
7–12 мес.	21	3,505 $\pm$ 0,171	0,109 $\pm$ 0,013
2–3 г.	16	3,446 $\pm$ 0,146	0,099 $\pm$ 0,012

он постепенно снижается, на 2-м и 3-м годах жизни достигает минимальной отметки (0,1 мг/л), хотя остается в 2–3 раза выше, чем у детей старшего возраста и у взрослых (по данным литературы – до 0,05 мг/л), что объясняется незрелостью канальцевого аппарата почек.

В связи с ухудшением экологических условий, улучшением реанимационных мероприятий в неонатальном периоде, приводящим к выхаживаниям детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела, отмечается нарастание дисметаболических нефропатий, нередко приводящих к развитию мочекаменной болезни даже у детей раннего возраста. Своевременная диагностика обменных нарушений у детей, предупреждение развития камнеобразования, а также профилактики осложнений является одной из важнейших задач детской нефрологии. С этой целью рекомендуется использование не только биохимического анализа мочи и определение антикристаллообразующей способности мочи, но и исследование мочи с помощью Литос-системы, которое позволяет: 1) выявлять процесс камнеобразования в органах мочевой системы; 2) определять степень активности и устойчивости процесса камнеобразования; 3) устанавливать состав камнеобразующих солей мочи. Литос-система разработана на основе метода клиновидной дегидратации, предложенного С.Н. Шатохиной и В.Н. Шабалиным.

Исследование степени активности кристаллообразования в моче у новорожденных и детей раннего возраста, а также определение повышенного содержания различных солей в моче при биохимическом исследовании, позволяют своевременно назначить соответствующее лечение, предупредить развитие мочекаменной болезни и наложение пиелонефротического процесса в более старшем возрасте.

Таким образом, активное выявление почечной патологии у новорожденных детей с применением современных неинвазивных информативных диагностических тестов необходимо для осуществления ранней диагностики и своевременного проведения реабилитационных мероприятий.

### ***Пограничные состояния новорожденных детей, связанные с функцией почек***

У достаточно большого процента новорожденных развиваются так называемые **пограничные или переходные состояния**, связанные с воздействием ряда неблагоприятных факторов на еще незрелую почку, приводящих к напряжению компенсаторных механизмов. К ним относятся: 1) **транзиторная олигурия новорожденных**, возникающая в связи с недостаточным поступлением жидкости в организм и со становлением лактации у матери: встречается в первые 3 дня практически у всех здоровых новорожденных; 2) **транзиторная протеинурия** – у новорожденных первых дней жизни является следствием увеличенной проницаемости эпителия клубочков, канальцев, капилляров; 3) **мочекислый диатез (транзиторная гиперурикемия новорожденных)**, развивающийся у 1/3 детей первой недели жизни в результате отложения кристаллов мочевой кислоты в просвете собирательных трубочек: причина – распад большого количества клеток, из ядер которых образуется много пуриновых и пиримидиновых оснований. В большинстве случаев переходные состояния у новорожденных купируются к концу раннего неонатального периода (на 6–7 сутки жизни). Однако, при усилении воздействия неблагоприятных факторов или при развитии соматической патологии у ребенка, особенно при неблагоприятном течении беременности и родов, недоношенности, гипотрофии, происходит срыв компенсаторных механизмов новорожденного и на фоне пограничных состояний развивается нефропатия.

Все пограничные или переходные состояния у новорожденных детей при неблагоприятных условиях могут служить основой формирования патологических состояний. При сохранении признаков переходных состояний у новорожденных детей старше 7-дневного возраста необходимо относиться к ним как к патологическим, что требует проведения дополнительного обследования с целью установления характера нефропатии и выработки тактики реабилитационных мероприятий.

### ***Структура почечной патологии у новорожденных детей***

В настоящее время выделяют 2 группы заболеваний ОМС:

- I. Врожденные и наследственно-обусловленные болезни почек;
- II. Приобретенные болезни ОМС с первичным их поражением в результате воздействия различных этиологических факторов.

Наиболее часто в неонатальном периоде встречаются инфекционно-воспалительные заболевания ОМС, несколько реже – гипоксические нефропатии, острая почечная недостаточность (ОПН), токсико-аллергические состояния и интерстициальный нефрит, а также у них возможно развитие врожденных и наследственных заболеваний почек (гидронефроз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, поликистоз почек, мультикистоз, микрокистоз почек и др.), инфарктов почек, дизметаболических нефропатий и мочекаменной болезни (МКБ).



При анализе историй болезни и осмотре более 2 тысяч новорожденных детей, перенесших реанимационные мероприятия, находившихся в неонатальном центре и в отделении патологии новорожденных ДГКБ №13 им. Н.Ф.Филатова, нефропатии были выявлены у 1/3 детей (34,17%). Установлена структура и частота встречаемости различных нозологических форм заболеваний ОМС у детей неонатального периода.

Результаты представлены в таблице (табл. 20.3).

Таблица 20.3

**Структура и частота встречаемости поражений органов мочевой системы у новорожденных детей**

	<i>Клинический диагноз</i>	<i>Частота в %</i>
1.	Инфекция мочевой системы (ИМС)	37,3
2.	Гипоксическая нефропатия (ГНП)	32
3.	Острая почечная недостаточность (ОПН)	16
4.	Интерстициальный нефрит (ИН)	6
5.	Дизметаболические нефропатии (ДН)	4
6.	Инфаркты почек (ИП)	3,5
7.	Прочие	1,2

## **Патология почек у новорожденных детей**

### **Инфекция мочевой системы**

Гипоксия и наступающие вследствие этого расстройства микроциркуляции в почечной ткани являются одним из ведущих факторов развития инфекционно-воспалительного процесса в почках. На долю инфекционно-воспалительных заболеваний ОМС приходится большинство из нозологических форм нефропатий в детском возрасте.

**Шифры по МКБ-10** заболеваний, относящихся к группе инфекции мочевой системы:

**N10.** Острый тубулоинтерстициальный нефрит (включает острый инфекционный интерстициальный нефрит – пиелонефрит).

**N11.** Хронический тубулоинтерстициальный нефрит (включает хронический инфекционный интерстициальный нефрит – пиелонефрит).

**N11.0.** Необструктивный хронический пиелонефрит, связанный с рефлюксом.

**N11.1.** Хронический обструктивный пиелонефрит (включает хронический пиелонефрит, связанный с: аномалией; перегибом; обструкцией; стриктурой лоханочно-мочеточникового соединения, тазового сегмента мочеточника).

**N11.8.** Другие хронические тубулоинтерстициальные нефриты (включает необструктивный хронический пиелонефрит).

**N12.** Тубулоинтерстициальный нефрит, не уточненный, как острый, так и хронический (включает пиелонефрит БДУ).

**N30.** Цистит.

**N30.0.** Острый цистит.

**N30.1.** Интерстициальный цистит (хронический).

N30.2. Другой хронический цистит.

N30.8. Другие циститы.

N30.9. Цистит неуточненный.

N39.0. Инфекция мочевыводящих путей без установленной локализации.

R39.3. Инфекция мочевых путей новорожденного.

P00.1. Поражения плода и новорожденного, обусловленные болезнями почек и мочевых путей матери.

**Инфекция органов мочевой системы (ИОМС)**, объединяющая пиелонефрит (ПН), инфекцию мочевыводящих путей (ИМВП), цистит, уретрит и асимптоматическую бактериурию, обнаруживается у новорожденных наиболее часто из всех нефропатий (в 37% случаев). **Пиелонефрит** – инфекционно-воспалительное заболевание почек с преимущественным поражением чашечно-лоханочной системы, канальцев и интерстиция, проявляющаяся картиной инфекционного заболевания, особенно у детей раннего возраста, характеризующаяся лейкоцитурией и бактериурией и обязательным нарушением функционального состояния почек. В последние годы пиелонефрит относят к инфекционному (бактериальному) варианту тубулоинтерстициального нефрита, что нашло отражение в шифрах по МКБ-10 болезней мочевой системы. Под диагнозом **ИМВП** понимается инфицирование органов мочевой системы при отсутствии указаний на её уровень и определения топики воспалительного процесса. Если при углубленном обследовании в условиях стационара не подтверждается диагноз ПН, цистит, уретрит и др., то в этом случае возможна постановка диагноза ИМВП. Однако, данный диагноз должен ставиться достаточно редко, при тщательном дальнейшем наблюдении за грудными детьми, с учетом лабораторных анализов мочи и крови.

**Цистит** – воспалительное заболевание мочевого пузыря. Особенности анатомического строения стенки мочевого пузыря у детей раннего возраста, способствующие возникновению цистита:

- малый объём мочевого пузыря;
- более тонкая слизистая и меньшее (по сравнению со взрослыми) развитие желез слизистого слоя;
- богатая васкуляризация стенки;
- разрастание интерстициальной ткани;
- слабое развитие мышечной оболочки и сфинктеров;
- короткий интрамуральный отдел мочеточников.

Эквивалентом дизурических явлений у новорожденного ребенка могут быть: выраженное беспокойство перед мочеиспусканием и во время него, плач, натуживание, покраснение лица, прерывистость мочеиспускания, слабость мочевой струи.

**Асимптоматическая бактериурия** характеризует течение инфекционно-воспалительного процесса в нижних отделах мочевой системы преимущественно у новорожденных детей, проявляющаяся бактериурией без лейкоцитурии и протекающая без выраженной клиники. Асимптоматическая бактериурия (АБ) не-

редко диагностируется у относительно здоровых новорожденных, при отсутствии клинических и лабораторных (лейкоцитурии) признаков инфекционно-воспалительного заболевания. При АБ придается большая значимость состоянию иммунного статуса. Патогенез АБ достаточно сложен, в последнее время высказывается мнение о её эндогенном происхождении. Источником бактериурии может становиться кишечник. Асимптоматическая бактериурия является фактором риска формирования пиелонефрита и др.

Дети раннего возраста вызывают особое беспокойство в плане развития ИОМС в связи с **малосимптомностью течения**, а также более высоким уровнем потенциального развития повреждения почечной ткани.

У пациентов с **необъяснимой лихорадкой** в возрасте от 2 мес. до 2 лет можно предположить **наличие** ИМС и провести обследование.

ИОМС в неонатальном периоде редко течет изолированно и клиническая картина у новорожденных обычно обусловлена сопутствующей патологией. У больных данной возрастной группы нередко отсутствуют симптомы, характерные для инфекционно-воспалительных заболеваний ОМС у детей старшего возраста. В клинике большинства новорожденных доминируют неспецифические признаки: симптомы интоксикации, субфебрилитет, слабое сосание, недостаточная прибавка массы, дисфункция кишечника.

Необходимо отметить, что более 20% матерей детей с ИОМС имели в анамнезе хронический пиелонефрит. При этом отягощенный акушерско-гинекологический анамнез установлен у 80% женщин. Наиболее часто у матерей данной группы детей встречались воспалительные заболевания генитальной сферы (неспецифического или специфического характера).

Клиническая картина пиелонефрита у новорожденных детей может быть разнообразной: преобладает малосимптомное или бессимптомное течение ПН (у 59% детей), что можно объяснить особенностями иммунологического ответа новорожденных. У остальных детей (41%), в основном, с врожденными пороками ОМС, отмечается более яркая клиническая картина ПН: субфебрильная температура, нарастание симптомов интоксикации, усиление неврологической симптоматики, появление пастозности тканей и дисфункции кишечника с увеличением патологических примесей в стуле.

Основными лабораторными анализами, подтверждающими течение ПН, являются: 1) общий анализ мочи, в котором выявляются умеренная протеинурия от следовой до 0,06 г/л (однако при пороках развития почек, наличии пузырно-мочеточникового рефлюкса, протеинурия может быть более выраженной), лейкоцитурия от 15–20 в поле зрения (что более характерно для патологии дистальных отделов мочевой системы) до сплошь все поля зрения (наиболее часто встречается при пиелонефрите), бактериурия, а также отмечается нейтральная или щелочная реакция мочи, мутность мочи, наличие солей; 2) посев мочи, где наиболее часто высеваемым возбудителем является кишечная палочка, реже встречаются клебсиелла, си-

негнойная палочка, протей; 3) общий анализ крови, в котором подтверждается воспалительный характер патологического процесса – лейкоцитоз и ускорение СОЭ.

Дополнительными исследованиями, позволяющими определить пиелонефритический процесс, являются: биохимическое исследование мочи, выявляющие нарушения канальцевых функций почек (снижение ацидоаммонιοгенеза, оксалурия, уратурию, фосфатурию и кальциурию); биохимический анализ крови, позволяющий определять степень активности воспалительного процесса и функцию почек; ультразвуковое исследование почек, выявляющее аномалии развития почек. По данным УЗИ отмечается также увеличение почек, снижение (в острую фазу) или повышение эхогенности паренхимы почек; при цистографии устанавливается наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса и клапана задней уретры; по данным урографии и радиоизотопного исследования почек определяется нарушение функции почек.

Наибольшие трудности у новорожденных детей представляет дифференциальная диагностика ПН с ИМВП. В данном вопросе важную роль играет определение энзимирии и уровня  $\beta$ -2-микроглобулина в крови и моче, поскольку без вовлечения в процесс почечной ткани активность ферментов и нарастание значений  $\beta$ -2-микроглобулина у пациентов с ИМВП выражены незначительно. При ПН повышается активность всех ферментов мочи, за исключением холинэстеразы. Наиболее выражен уровень лактатдегидрогеназы (в 6 раз превышает норму), а также гамма-глутамилтранспептидазы (в 3 раза). Обращает на себя внимание значительное увеличение содержания  $\beta$ -2-микроглобулина в моче (в 20–25 раз) при повышении его в сыворотке крови только в 1,3 раза.

**ИМВП** – инфекционно-воспалительное заболевание нижних отделов мочевой системы, не затрагивающее почки, можно предположить у детей неонатального периода при выявлении только мочевого синдрома в виде лейкоцитурии, протеинурии и бактериурии, у которых не было изменений по данным рентгенологических и ультразвуковых методов исследования, метаболических нарушений, не отмечались изменения воспалительного характера в анализе крови, а также не было нарастания энзимирии и увеличения уровня  $\beta$ -2-микроглобулина в крови и моче. В случае обнаружения нарушения уродинамики, наличия аномалий развития почек, воспалительных изменений в крови, мочевого синдрома, бактериурии, метаболических изменений, снижения концентрационной функции почек, выявления значительной ферментурии и повышения  $\beta$ -2-микроглобулина в моче можно предположить развитие вторичного пиелонефрита.

Дети раннего возраста с ИОМС должны находиться под пристальным вниманием педиатров и нефрологов в связи с недостаточными клиническими проявлениями, кроме лихорадки, и более высоким уровнем потенциального **развития повреждения почечной ткани**, чем у старших детей.

Американской Академией педиатров (1999) были разработаны следующие рекомендации по диагностике и лечению ИОМС у новорожденных и детей раннего

возраста: 1) наличие ИОМС должно быть заподозрено у всех детей в возрасте от 2 месяцев до 2 лет с необъяснимой лихорадкой; 2) детям раннего возраста с необъяснимой лихорадкой (без катаральных явлений) рекомендуется достаточно быстро назначать антимикробную терапию (до получения результатов посева мочи), а при выраженной степени интоксикации, дегидратации и снижении способности перорального усвоения питания – парентеральное введение антибактериальных средств; 3) сбор мочи для посева у детей первого года жизни рекомендовано осуществлять через катетеризацию мочевого пузыря, а также методом надлобковой пункции (данный метод используется за рубежом, но не нашел широкого применения в нашей стране); 4) при отсутствии положительного клинического ответа у детей раннего возраста с ИОМС на проводимую в течение 2 суток антимикробную терапию, необходимо повторное исследование мочи; 5) дети в возрасте от 2 месяцев до 2 лет с ИОМС, получавшие парентеральное введение антибиотика, должны после этого пройти 7–14-дневный курс пероральной антибактериальной терапии; 6) после 7–10-дневного курса антибактериальной терапии и санации мочи, детям раннего возраста с ИОМС необходимо получать антимикробные препараты в терапевтических или профилактических дозах в течение 3–4 недель.

По данным различных авторов, этиологическим фактором развития пиелонефрита у детей первых трех лет жизни чаще всего являются различные штаммы кишечной палочки (до 75%), реже обнаруживаются клебсиелла, протей, энтерококки, стафилококки и др. Затяжное и рецидивирующее течение пиелонефрита может быть связано с воздействием микоплазм, хламидий, грибов рода *Candida*. У детей раннего возраста пиелонефрит развивается, как правило, при нарушении уродинамики или нестабильности цитомембран. Дисрегуляция системы кишечного микробиоценоза со снижением колонизационной резистентности кишечника и увеличением условно-патогенной флоры считается одним из научно обоснованных механизмом инфицирования мочевого тракта у детей первых трех лет жизни.

### ***Лечение пиелонефрита у детей раннего возраста***

Основное место в терапии ИОМС занимают антибактериальные препараты широкого спектра действия, способные подавлять как грамотрицательную, так и грамположительную флору – в первую очередь, цефалоспорины 2, 3 поколения и защищенные пенициллины. Дозы антибактериальных препаратов для лечения ИОМС у детей раннего возраста представлены в табл. 20.4 и табл. 20.5.

По результатам ряда исследований у детей раннего возраста за последние несколько лет преобладающей является грамотрицательная флора, малочувствительная к цефалоспорином II поколения, что диктует необходимость постоянного мониторинга микрофлоры мочи для коррекции антибактериальной терапии. Необходимым звеном рациональной терапии ИМС является определение чувствительности выделенного возбудителя к антибактериальным препаратам. По результатам определения чувствительности бактериального высева при необходимости производится смена антибактериального препарата. Курс лечения оставляет 10–14 дней.

Таблица 20.4

**Антибактериальные препараты для перорального применения при ИОМС у детей первых 2 лет жизни**

<b>Антибактериальный препарат</b>	<b>Суточная доза</b>
Амоксициллин	20–40 мг/кг в сутки (в 3 приема)
Амоксиклав по	0,5 ч. л. суспензии 3 раза в сутки
Сульфаниламиды: триметоприм/сульфаметоксазол (детям старше 1 месяца жизни)	6–12 мг/кг триметоприма, 30–60 мг/кг сульфаметоксазола в сутки (в 2 приема)
Цефиксим	8 мг/кг в сутки (в 2 приема)
Цефалексин	50–100 мг/кг в сутки (в 4 приема)

Таблица 20.5

**Антибиотики для парентерального введения, применяемые при ИОМС у детей первых 2 лет жизни**

<b>Антибиотик</b>	<b>Суточная доза</b>
Цефтриаксон (роцефин)	75 мг/кг в сутки (кратность введения каждые 24 ч)
Цефотаксим (клафоран)	75–150 мг/кг в сутки (кратность – каждые 6 часов)
Цефтазидим (фортум)	50–150 мг/кг в сутки (кратность – каждые 6 часов)
Цефазолин	50 мг/кг в сутки (кратность – каждые 8 часов)
Гентамицин*	5,5 мг/кг в сутки (кратность – каждые 8 часов)
Тобрамицин	5 мг/кг в сутки (кратность – каждые 8 часов)
Амоксициллин	50–100 мг/кг в сутки (кратность – каждые 8 часов)
Амоксиклав	30 мг/кг в сутки (кратность – каждые 12 часов)

\*гентамицин является нефро- и ототоксичным антибиотиком, применяется с большой осторожностью, под контролем уровня креатинина сыворотки крови, у детей, не имеющих нарушений почечных функций.

**Профилактика рецидивов инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы**

После окончания антибактериальной терапии и санации мочи, рекомендуется назначение уроантисептиков. У детей раннего возраста наиболее часто применяется фурагин в дозе 6–8 мг/кг/24ч на 2–4 недели. При наличии пузырно-мочеточникового рефлюкса большинство исследователей склоняется к длительной антимикробной терапии в профилактических дозах, например, нитрофурантоин 1–2 мг/кг однократно в сутки. Остается дискуссионным вопрос о необходимости детям с атакой пиелонефрита, но имеющим нормальные реносцинтиграфию и цистографию, получать длительно профилактические дозы антимикробных препаратов. Профилактика может быть рекомендована у детей младше 6 месяцев жизни с повторяющимися эпизодами ИОМС и у детей с ПМР. В табл. 20.6 указаны основные препараты, применяемые для профилактики ИОМС у детей раннего возраста.

При антибактериальной терапии рекомендуется применение десенсибилизирующих препаратов и препаратов, способствующих восстановлению микрофлоры кишечника.

Таблица 20.6

**Препараты, обычно применяемые для профилактики ИОМС  
у детей раннего возраста**

<i>Название лекарства</i>	<i>Доза</i>	<i>Не применять</i>
нитрофурантоин	1–2 мг/кг/сутки	
триметоприм-сульфаметоксазол	2 мг/кг/сутки по триметоприму	у детей моложе 2 месяцев жизни
цефалексин	2–3 мг/кг/сутки	

Детям старше 1 года жизни, при отсутствии аллергических реакций, назначается курс противорецидивной фитотерапии: фитолизин по 1 чайной ложке на 1/2 стакана воды 3 раза в день в течение месяца; сборы лекарственных трав (лист толокнянки, лист березы, лист крапивы, лист брусники, лист черной смородины, трава хвоща полевого, плоды шиповника, плоды можжевельника) в различных комбинациях (2–3 травы одновременно) объемом 20–40 мл по 2 недели каждого месяца.

При развитии интеркуррентных заболеваний необходимо проведение противорецидивного курса уроантисептиками и фитотерапии.

При длительном или хроническом течении пиелонефрита в раннем возрасте необходимо проведение полного нефро-урологического обследования с целью выявления признаков функциональной или органической обструкции. УЗИ почек можно делать во время активности инфекционно-воспалительного процесса, при этом необходимо учитывать, что нормальные результаты антенатальной сонографии не исключают наличия врожденных пороков развития ОМС. Микционная цистография и экскреторная урография проводятся не ранее, чем через 1–2 недели после стихания воспалительного процесса. Урографию можно проводить, начиная с 3 недельного возраста ребенка. Если результаты обследования оказались отрицательными, рекомендуется исследование мочи на микоплазмы, уреоплазмы, хламидии с введением в терапию (при положительных результатах) антибиотиков из группы макролидов.

Необходимо учитывать, что в раннем возрасте пиелонефрит протекает при выраженной нестабильности цитомембран и дизметаболических нарушениях, поэтому уже через 3–4 дня после начала антибактериальной терапии целесообразно совместное назначение нижеперечисленных антиоксидантов и мембраностабилизаторов курсом не менее месяца: 1) витамин “Е” 2 мг/кг 1 раз в сутки в дневное время; 2) витамин “В<sub>6</sub>” 1 мг/кг 1 раз в сутки в утреннее время; 3) Ксидифон 2% раствор по 1 чайной ложке 3 раза в день перед едой; 4) Веторон (β-каротин) по 1 капле на год жизни.

Пробиотики применяются после окончания антибактериальной терапии, а специфические фаги – при длительном высеве однотипного возбудителя из кишечника и мочи. Показано проведение иммунокорригирующей терапии, например,

курс циклоферона 6–10 мг перорально 1 раз в три дня в течение месяца. У детей с гипоиммунными состояниями рекомендовано назначение препаратов рекомбинантного интерферона “Виферон-1” (150000 МЕ) по 1 свече 2 раза в день в течение 7–10 дней, затем 2–3 раза в неделю в течение 4–6 недель.

Следующие правила могут помочь сократить риск возникновения ИМС у детей раннего возраста: 1) устранение расстройств мочеиспускания и запоров; 2) потребление адекватного количества жидкости; 3) режим принудительных мочеиспусканий.

В последние годы в неонатологии актуальной проблемой является **микотическая инфекция**. Первая встреча с грибами может произойти еще внутриутробно, при прохождении через родовые пути, при кормлении новорожденного. Для кандидозной патологии мало одного присутствия грибов, главным в патогенезе является состояние макроорганизма. Микотические поражения развиваются чаще у новорожденных, перенесших реанимационные мероприятия, сопровождающиеся длительным лечением различными антибиотиками. В настоящее время отмечается нарастание кандидозной патологии мочевой системы (пиелонефрита, острой почечной недостаточности, однако на фоне симптомов других заболеваний она нередко просматривается, поздно диагностируется, что ведет к несвоевременному лечению. В большинстве случаев кандидозная инфекция, проявляющаяся поражением кожи, слизистых и наличием в анализах мочи нитей мицелия, в первые 1–2 недели сочетается с бактериальной, затем стабильно превалирует грибковая. В анализах мочи этих новорожденных могут обнаруживаться грибы, несмотря на то, что дети получали противогрибковые препараты (нистатин). Манифестация кандидоза ОМС способствует прогрессивному ухудшению состояния новорожденных. В большинстве случаев развитию кандидозной инфекции мочевыводящих путей у детей предшествует грибковое поражение слизистых и кожи. Обнаружение в анализах мочи мицелия дрожжевых грибов, а также определение грибов рода *Candida* в посевах мочи является показанием для назначения противогрибковых средств, хорошо всасывающихся из желудочно-кишечного тракта (флуконазола, а в случае тяжелого генерализованного поражения или нечувствительности к нему – применение амфотерицина В) и, иногда, промывания мочевого пузыря с целью предотвращения обструктивной ОПН.

Появление у детей неонатального периода, особенно у новорожденных с тяжелой перинатальной патологией, после реанимационного лечения, даже малой грибковой инфекции (кожа, слизистые, грибы в моче), является показанием для назначения дифлюкана в дозе 6 мг/кг для профилактики генерализации кандидозной инфекции. Наряду с этим следует проводить более углубленное обследование мочевой системы, включающее УЗИ почек и цистографию. Лечебные дозы дифлюкана у новорожденных составляют 8–12 мг/кг в сутки перорально или парентерально в течение 4–6 недель, а амфоглюкамина – 10000 Ед 2 раза в сутки перорально в течение 2–3 недель под контролем клинических и биохимических анализов крови, общих анализов мочи, результатов посева мочи.



При лечении пиелонефрита у детей раннего возраста, необходимо учитывать, что почти в 70% случаев начало болезни – хронический цистит, нередко с латентным течением, в 49% случаев – это нейрогенная дисфункция мочевого пузыря по гипо- или гиперрефлекторному типу. В 45% пиелонефрит развивается при пузырно-мочеточниковом рефлюксе и имеет затяжное или хроническое течение.

Рассматривая многообразие неблагоприятных факторов, оказывающих влияние на организм плода и новорожденного, исследователи отмечают, что весомая роль принадлежит острой и хронической гипоксии, которая нарушает формирование и созревание структурных единиц почек, вызывая гипоперфузию тканей вплоть до развития ишемических поражений и инфарктов. Степень гипоксически-ишемического поражения почек варьирует от легких форм (гипоксическая нефропатия) до тяжелых вариантов в виде инфарктов почек и интерстициального нефрита с возможным развитием острой почечной недостаточности. Прогноз заболеваний органов мочевой системы зависит от ранней диагностики и своевременности терапевтической коррекции.

### **Гипоксическая нефропатия**

Основными факторами, способствующими развитию заболеваний ОМС у новорожденных детей, являются гипоксия и инфекция как в пренатальном периоде, так и после рождения. Степень гипоксически-ишемического поражения почек определяется тяжестью и длительностью воздействия патологического фактора, а также зрелостью организма новорожденного и наличием у него сопутствующей соматической патологии.

**Шифры по МКБ-10** поражений почек, относящихся к гипоксической нефропатии – легкому варианту гипоксически-ишемического поражения почек:

N28.9. Болезни почки и мочеточника неуточненные (включает нефропатию БДУ и почечную болезнь БДУ).

N14.4. Нефропатия токсическая.

P20. Внутритрубная гипоксия.

P21.9. Гипоксия новорожденного.

P93. Реакции и интоксикации, вызванные лекарственными средствами, введенными плоду и новорожденному.

P96. Другие нарушения, возникшие в перинатальном периоде.

P96.8. Другие уточненные нарушения, возникшие в перинатальном периоде.

**Гипоксическая нефропатия (ГНП)** в патологии периода новорожденности встречается не так уж редко. Однако, данная проблема не нашла должного отражения в литературе. Прежде всего новорожденные, перенесшие гипоксию, рассматриваются как пациенты с церебральной патологией. Имеются лишь единичные работы, отражающие изменения функций почек при гипоксии. Вместе с тем, в связи с нарастанием перинатальной гипоксии и постреспираторного синдро-

ма у новорожденных, заслуживает внимания более подробное изучение поражения почек при гипоксических состояниях детей неонатального периода.

Термином "гипоксическая нефропатия" М.С. Игнатова и соавт. (1989) рекомендуют обозначать патологию почек, часто обратимую, обусловленную нарушением функции отдельных частей нефрона, вызываемую, в основном, ишемией, длительным дефицитом калия и магния. Речь идет о вторичных состояниях, когда основное заболевание влечет за собой развитие и усугубление обменных нарушений, которые, в свою очередь, обуславливают поражение почек.

Тяжелая и/или длительная гипоксия влечет за собой срыв механизмов компенсации, что проявляется прежде всего истощением коры надпочечников, брадикардией, снижением минутного объема кровообращения, артериальной гипотензией, коллапсом, шоком. При длительной внутриутробной гипоксии, приведшей к рождению ребенка в асфиксии, развивается гиповолемия. Это обусловлено тем, что вследствие повышенной проницаемости сосудов у таких детей жидкая часть крови уходит в ткани, а эритроциты иногда могут быть угнетены. Продолжающаяся гипоксия приводит к активации анаэробного гликолиза. Нарастающий дефицит кислорода заставляет организм снизить оксигенацию пищеварительной системы, кожи, мышц, почек в связи с тем, что происходит перераспределение кровообращения, направленное на преимущественное кровоснабжение жизненно важных органов (головной мозг, сердце). Централизация кровообращения, в свою очередь, усиливает тканевой ацидоз. Патологический ацидоз увеличивает проницаемость сосудистой стенки и клеточных мембран. Это, в свою очередь, приводит к гемоконцентрации, сладжированию эритроцитов, образованию внутрисосудистых тромбов, выходу жидкости из крови в интерстициальное пространство, гиповолемии. Повышение проницаемости клеточных мембран вызывает также дизэлектролитемии (гиперкалиемию, гипомagneмию, гипокальциемию). При асфиксии поражается весь организм с неразрывной патогенетической связью отдельных звеньев патологического процесса, вызванных гипоксией и нарушениями гемодинамики, возникшими еще внутриутробно. Влияние гипоксии на почечную функцию, очевидно, опосредуется через нервную систему, которая участвует в ее регуляции. В экспериментальных условиях было показано, что денервация почки вызывает нарушения почечной гемодинамики, сходные с нарушениями при гипоксии.

Гипоксические нефропатии могут возникать у новорожденных, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, асфиксию в родах, реанимационные мероприятия, а также у детей, страдающих гнойно-воспалительными заболеваниями — пневмониями.

**Гипоксическая нефропатия**, по нашим данным, устанавливается, в среднем, у трети (32%) новорожденных с нефропатиями. ГНП у новорожденных детей следует рассматривать как заболевание почек невоспалительного характера, являющееся следствием острой интранатальной гипоксии и метаболических нарушений. По-

ражения почек, преимущественно их тубулярного отдела, при ГНП являются обратимыми в случае купирования повреждающего фактора. В связи с тем, что ГНП развивается у новорожденных на фоне тяжелой соматической патологии, она зачастую просматривается неонатологами и не фиксируется документально.

В развитии гипоксической нефропатии играют роль как внутриутробные факторы (острая и хроническая гипоксия плода), так и постнатальные (генерализованная инфекция, угнетение ЦНС, дыхательной и сердечно-сосудистой систем, гиповолемия, использование нефротоксичных средств, перегрузка белковыми препаратами). Наличие у матерей новорожденных экстрагенитальной патологии и отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза усугубляет течение беременности и способствует развитию гипоксически-ишемического поражения почек.

В клинической картине большинства новорожденных с ГНП доминируют симптомы интоксикации: бледность, вялость, быстрая утомляемость при сосании, нарушение микроциркуляции. На первый план выступает поражение ЦНС. Обращает на себя внимание развитие умеренного отека синдром, увеличение почек, урежение мочеиспусканий. В лабораторном плане ГНП характеризуется мочевым синдромом в виде умеренной протеинурии (от следовой до 0,09 г/л), микрогематурии (от 3 до 10 в поле зрения), уратурии. Посевы мочи – стерильны. В общем и биохимическом анализах крови – без выраженных изменений. По данным УЗИ почек отмечается гипозехогенность пирамидок. Энзимурия незначительна: отмечается в 1,2–1,5 раза увеличение в моче ферментов, указывающих на повреждение тубулярного аппарата почек (ГТП, ЩФ,  $\beta$ -глюкуронидаза). Уровень  $\beta$ -2-микроглобулина в крови и моче находится на верхней границе нормы. На фоне мембраностабилизирующей терапии, при коррекции обменных нарушений, у новорожденных с ГНП отмечается положительная динамика и на момент выписки из стационара при осмотре и результатам лабораторных исследований патологических изменений не выявляется.

Таким образом, у детей, перенесших реанимационные мероприятия в неонатальном периоде, ГНП является одной из самых частых нозологических форм патологии ОМС. ГНП – наиболее легкий вариант развития гипоксически-ишемического поражения почек у новорожденных детей, что подтверждается отсутствием в анамнезе развития тяжелого нарушения функции почек у всех детей и достаточно высоким процентом (20%) выздоровления на фоне проведения мембраностабилизирующей и антиоксидантной терапии.

Всем детям, перенесшим гипоксическую нефропатию в периоде новорожденности необходимо проводить коррекцию терапии с целью ликвидации последствий гипоксического воздействия на ткань почки.

#### **Мембраностабилизаторы и антиоксиданты:**

Витамин  $B_6$  – 5 мг в сутки, один раз в день утром до 9 часов, перорально, продолжительность терапии 1 месяц. В течение года возможно проведение 3–4 курсов. С 6-месячного возраста доза витамина  $B_6$  составляет 5–10 мг/сутки;

Витамин Е – 1 мг/кг в сутки, один раз в дневное время, перорально, продолжительность терапии 1–3 месяца;

**Антигипоксическая терапия:**

Рибоксин – 0,1 г в сутки (1/2 таблетки) в 2 приема, перорально, перед едой, продолжительность терапии 3–4 недели;

**Антисклеротическая терапия:**

Цитохром С – 0,25% раствор по 2 мл 1 раз в сутки внутримышечно или внутривенно. Длительность курса – 10 дней;

Кокарбоксилаза – 25 мг, внутримышечно, 1 раз в день утром, №10.

**Острая почечная недостаточность**

Острая почечная недостаточность является самым тяжелым проявлением поражения почек у новорожденных детей, развитие которой связано с генерализованной инфекцией, гипоксией, вторичными патогенетическими механизмами. ОПН определяется, в среднем, у 16% детей перинатального периода с нефропатиями. Все новорожденные, находящиеся на ИВЛ, угрожаемы по развитию ОПН.

**Шифры по МКБ-10** поражений почек, относящихся к острой почечной недостаточности:

- N17. Острая почечная недостаточность.
- N17.0. Острая почечная недостаточность с тубулярным некрозом.
- N17.1. Острая почечная недостаточность с острым кортикальным некрозом.
- N17.2. Острая почечная недостаточность с медуллярным некрозом.
- N17.8. Другая острая почечная недостаточность.
- N17.9. Острая почечная недостаточность неуточненная.

**Острая почечная недостаточность** – неспецифический синдром различной этиологии, развивающийся в связи с внезапным исключением гомеостатических функций почек, в основе которого лежит гипоксия почечной ткани с последующим преимущественным повреждением канальцев и развитием интерстициального отека. Термин “ОПН” впервые предложил J. Merill (1951) вместо прежних обозначений “анурия” и “острая уремия”. По наблюдениям Д.В. Зверева (1999), частота ОПН у детей составляет 0,5 на 100000 населения, из них 1/3 составляют дети грудного возраста.

ОПН – состояние, которое возникает при внезапном, потенциально обратимом снижении скорости клубочковой фильтрации. Остается спорным, с какого уровня снижение СКФ на 50% и более, сохраняющееся по крайней мере в течение 24 часов, свидетельствует о возникновении ОПН. Это сопровождается повышением концентрации креатинина в плазме крови более 0,11 ммоль/л у новорожденных и пропорционально выше у детей более старшего возраста. Дополнительным диагностическим признаком является олигурия – снижение диуреза менее 1 мл/(кг×ч). Однако очевидно, что значительное и, даже, тяжелое снижение СКФ может не сопровождаться олигурией и возможен неолигуричес-

кий вариант ОПН. Необходимо учитывать, что у новорожденных с врожденными пороками развития почек и даже ренальной агенезией не сразу развивается уремия, поскольку плацента обеспечивает большинство почечных функций сохранения гомеостаза. После рождения ребенка обычно требуется около 3–5 дней, чтобы содержание сывороточного креатинина достигло параметров как при ОПН. С другой стороны, при наличии почечной недостаточности у матери, новорожденные могут иметь повышенный уровень креатинина в крови, который не является следствием почечной недостаточности, а лишь отражает несостоятельность плаценты в регуляции неонатального креатинина.

В большинстве случаев ОПН у новорожденных детей протекает по неолигоанурическому типу и при отсутствии должного лабораторного контроля это состояние может пройти недиагностированным. Неолигурическая ОПН, по-видимому, отражает умеренное повреждение почек. Прогноз при неолитурической ОПН обычно лучше, чем при ОПН с олигурией.

Основные факторы риска развития ОПН у детей неонатального периода: гипоксия плода и новорожденного, генерализованная инфекция, гиповолемия и тромбоз почечных сосудов. Ишемия – наиболее частая причина ОПН. В результате ишемии почек может развиваться некроз и апоптоз. Дополнительными факторами, способствующими развитию некроза почечной ткани, могут быть полипрагмазия, использование нефротоксичных медикаментов и перегрузка белковыми препаратами.

ОПН подразделяется на преренальную, обструктивную и собственно почечную недостаточность (ренальную). **Преренальная недостаточность** развивается как следствие неадекватной системной или ренальной циркуляции. Она может быть вызвана как системной гиповолемией, так и почечной гипоперфузией. Преренальная почечная недостаточность – наиболее частая форма ОПН у новорожденных (более 70%). Она возникает вследствие дегидратации, перинатальной гипоксии, септического шока, некротического энтероколита, потери крови, респираторного дистресс-синдрома. Необходимо учитывать, что у новорожденных почечный кровоток может снижаться под влиянием некоторых ангиотензивных препаратов. В случае гиповолемии, если она корректируется своевременно, почки достаточно быстро реагируют на введение жидкости путем восстановления диуреза и исчезновением азотемии.

**Обструктивная почечная недостаточность** развивается из-за нарушения оттока мочи вследствие пороков развития дистальных отделов мочевой системы, блокады мочевых путей кристаллами солей или мицелием грибка. Нейрогенный мочевой пузырь также может приводить к обструктивной почечной недостаточности.

Собственно **почечную недостаточность** обуславливает непосредственное повреждение паренхимы почек. Ренальная почечная недостаточность у новорожденных обычно наступает при изначально нормальных почках, которые подвергались гипоксическому или ишемическому воздействию в ante- или интранатальном периоде. Степень гипоксически-ишемического воздействия опреде-

ляет спектр почечного повреждения, который варьирует от небольшой тубулярной дисфункции до острого тубулярного некроза и ренального инфаркта с кортикомедулярным некрозом. Несмотря на многообразие причин, которые ведут к развитию ОПН, все они в той или иной мере оказывают либо ишемическое влияние на почечную ткань, либо специфическое нефротоксическое влияние на почечную паренхиму. Ренальная почечная недостаточность чаще всего развивается вследствие перинатальной асфиксии. Иногда она вызывается пороками развития почек, если повреждения носят двусторонний характер или страдает единственная почка. Наиболее частыми пороками развития являются инфантильный поликистоз почек, ренальная дисплазия, почечная агенезия. Причиной ОПН может быть вирусная инфекция, особенно цитомегаловирус, а также ДВС-синдром, тромбоз почечных вен и почечной артерии. Нефротоксичные препараты, контрастные вещества также вызывают развитие ренальной ОПН в периоде новорожденности.

Необходима ранняя диагностика ОПН у новорожденных детей. При развитии гиповолемии (преренальная почечная недостаточность) при ранней диагностике, своевременном начале лечения, введением адекватного количества жидкости и коррекцией метаболических нарушений, почки новорожденного ребенка достаточно быстро реагируют восстановлением диуреза и исчезновением азотемии. Раннее выявление новорожденных с обструкцией мочевых путей и своевременное вмешательство может устранить обструкцию и улучшить прогноз. Однако, как преренальная, так и обструктивная почечная недостаточность, если продолжается долго, может привести к собственно почечной недостаточности. У новорожденных редко развивается кортикальный некроз, что обусловлено особенностями работы неонатальной почки, которая функционирует за счет юкстамедуллярных нефронов, защищая таким образом корковые слои паренхимы от гипоксии. У новорожденных с собственно почечной недостаточностью необходимо предотвратить задержку жидкости и электролитов и рано начать проведение диализа, что позволяет уменьшить тяжесть заболевания и снизить уровень смертности в данной группе.

Различные индексы помогают дифференцировать преренальную от ренальной почечной недостаточности, однако не один из них не имеет терапевтического преимущества, а также диагностической достоверности по сравнению с нагрузкой жидкостью и ответом диуреза. Наиболее полезным мочевым индексом является индекс почечной недостаточности (ИПН), который вычисляется по формуле:

$$\text{ИПН} = U_{\text{Na}} / U_{\text{Cr}} : P_{\text{Cr}}$$

где  $U_{\text{Na}}$  – концентрация натрия в моче;  $U_{\text{Cr}}$  – концентрация креатинина в моче;  $P_{\text{Cr}}$  – концентрация креатинина в плазме.

При значении ИПН менее 3 олигурия является преренальной, более или равно 3 – ренальной. Хотя этот индекс достаточно чувствителен при ренальной

почечной недостаточности, он не имеет диагностической ценности для недоношенных младенцев, возраст которых при рождении менее 31 недели гестации.

Очень важно тщательно выяснить семейный и акушерский анамнез. Угрожаемыми по развитию ОПН являются дети из семей с пороками развития почек, новорожденные, перенесшие тяжелую перинатальную гипоксию. У новорожденных из группы риска по развитию ОПН должен мониторироваться ежедневный уровень креатинина. ОПН может быть заподозрена, когда креатинин поднимается на 0,02 ммоль/л и более в день, не снижается с течением времени ниже материнского уровня или уровень сывороточного креатинина более 0,11 ммоль/л в день. При таких изменениях уровня сывороточного креатинина и при выведении мочи более 1 мл/кг/час диагностируется неолигурическая ОПН. У новорожденных с ОПН гиперкалиемия и метаболический ацидоз могут отсутствовать.

Лечебные мероприятия при олигурии необходимо начинать с введения катетера для выявления обструкции нижних мочевых путей, диагностики рефлюкса, сбора мочи для анализов и мониторингирования мочи. При отсутствии внутривисочечной обструкции и врожденного порока сердца как причина олигурии должна быть заподозрена преренальная ОПН и начато введение жидкости. Необходимо ввести достаточное количество (до 20 мл/кг массы) изотонического раствора для того, чтобы нормализовать внутрисосудистый объем. В случае продолжения олигурии, должен быть назначен фуросемид (2 мг/кг). Если диурез менее 1 мл/кг/час и азотемия, несмотря на консервативную терапию, сохраняются в течение 24 часов, следует заподозрить собственно ренальную недостаточность и ограничить введение жидкости. УЗИ почек может быть начальной стадией исследовательских процедур у новорожденных, у которых заподозрена как собственно, так и обструктивная ОПН. При ренальной ОПН необходимо раннее проведение перитонеального диализа, который менее травматичен для новорожденных, чем гемодиализ. Почечная недостаточность, требующая диализа, в период новорожденности констатируется в 0,2 случаев на 1000 рожденных живыми.

Дополнительными критериями диагностики ОПН у новорожденных являются определение энзимурии и уровня  $\beta$ -2-микроглобулина. Значительная ферментурия и увеличение уровня  $\beta$ -2-микроглобулина в сыворотке крови и моче у новорожденных с ОПН указывают на повреждение как гломерул, так и канальцев: ХЭ повышена в 7,6 раз (клубочек), ЛДГ-в 29,4 раза, ЩФ – в 10 раз (проксимальные канальцы), лизосомальные ферменты ( $\beta$ -глюкуронидаза и арилсульфатаза-А) увеличены в 6,5 раз (дистальные канальцы). В крови уровень  $\beta$ -2-микроглобулина превышен почти в 3 раза, в моче – в 9,4 раза.

Новорожденные с тяжелыми врожденными пороками и ОПН имеют наихудший прогноз для развития ХПН – 77%. Работами морфологов показано, что после ОПН полного структурного восстановления почки не происходит и всегда имеются очажки склеротических изменений. Неолигурическая ОПН имеет значительно лучший прогноз: полное восстановление функции почек отмечается

более, чем у половины больных, у остальных – развитие интерстициального нефрита. У 40% новорожденных, перенесших олигурическую ОПН, остается сниженным клиренс креатинина. Своевременное лечение диализом значительно улучшают прогноз и снижают смертность.

**Показаниями к проведению у новорожденных детей перитонеального диализа является:**

- Анурия > 1 суток;
- Олигурия, осложнённая:
  - а) артериальная гипертензия;
  - б) нарушения со стороны ЦНС;
  - в) сердечная недостаточность;
  - г) гиперкалиемия > 7 ммоль/л;
  - д) декомпенсированный метаболический ацидоз;
  - е) прирост креатинина > 120 мкмоль/сут;
  - ж) невозможность проведения терапии в полном объеме.

В случае врожденной аномалии развития ОМС, прогноз значительно ухудшается.

Таким образом, острая почечная недостаточность наблюдается в среднем у 16% детей неонатального периода с нефропатиями. Практически все новорожденные, находящиеся на ИВЛ, угрожаемы по развитию ОПН. К развитию ОПН у новорожденных приводят: гипоксия, генерализованная инфекция, гиповолемия, тромбоз почечных сосудов. Однако частой причиной ОПН является ишемия, а так же вирусная инфекция, ДВС-синдром, нефротоксические препараты, контрастные вещества.

Терапия должна быть направлена на борьбу с шоком, улучшение гемодинамики и микроциркуляции, восстановление диуреза, воздействие на этиологический фактор.

Реанимационные мероприятия при ОПН заключаются во введении плазмы или физиологического раствора 20 мл/кг внутривенно.

При отеках рекомендуется введение лазикса 1–5 мг/кг в сутки внутривенно.

Улучшение почечной гемодинамики способствует применение дофамина в дозе 0,5–2 мкг/кг в минуту внутривенно.

Если олигурия и азотемия продолжают нарастать в течение суток, несмотря на введение водной нагрузки и сосудорасширяющих препаратов, то можно заподозрить развитие ОПН ренального генеза, что требует проведения перитонеального диализа.

### **Интерстициальный нефрит**

Интерстициальный нефрит (ИН) является частой формой поражения почек при гипоксии, особенно на фоне синдрома дыхательных расстройств (СДР), так как гипоксия вызывает нарушение ренального кровообращения, повышение



проницаемости сосудов и развитие интерстициального отека. Для детей с ИН характерен отягощенный семейный и акушерский анамнез, вовлечение в патологический процесс ЦНС, дыхательной системы, почек, причем степень поражения последних более выражена по сравнению с гипоксической нефропатией. Заболевание у новорожденных развивается как реакция почек на гипоксическое и токсическое воздействие на фоне дисплазии почечной ткани, метаболических нарушений, а также в результате лекарственных, белковых, вирусных повреждений. В связи с тем, что в патологический процесс при ИН всегда вовлекается не только интерстициальная ткань, но и канальцевый аппарат почек, в последние годы чаще диагноз звучит как тубуло-интерстициальный нефрит.

**Шифры по МКБ-10** состояний, относящихся к тубулоинтерстициальным болезням почек (N10-N16):

- N10. Острый тубулоинтерстициальный нефрит.
- N11. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит.
- N11.8. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит неуточненный (включает хронический интерстициальный нефрит БДУ).
- N12. Тубулоинтерстициальный нефрит, не уточненный, как острый, так и хронический (включает интерстициальный нефрит БДУ).
- N15.9. Тубулоинтерстициальное поражение почек неуточненное.
- P93. Реакции и интоксикации, вызванные лекарственными средствами, введенными плоду и новорожденному.

**Интерстициальный нефрит** – это острое или хроническое абактериальное неспецифическое воспаление межуточной ткани почек, сопровождающееся вовлечением в патологический процесс канальцев, кровеносных и лимфатических сосудов почечной стромы. Клинические проявления ИН у новорожденных не имеют специфических симптомов, у некоторых больных, в основном, недоношенных и незрелых, могут быть признаки почечной недостаточностью острого периода (ПНОП).

Наши исследования показывают, что во всех случаях беременность матерей детей с ИН протекает с осложнениями. Все новорожденные, развившие ИН перенесли хроническую внутриутробную гипоксию и практически 90% – асфиксию в родах. По нашим данным, среди новорожденных с ИН преобладают недоношенные дети (около 80%). Состояние всех детей при рождении было расценено как тяжелое. Все новорожденные, развившие ИН с первых суток жизни находились на ИВЛ, получали инфузионную, массивную антибактериальную терапию и симптоматическое лечение. В клинко-лабораторном плане ИН характеризуется отечным синдромом, умеренным повышением мочевины и креатинина в крови на фоне полиурии или адекватного диуреза, анемией, эозинофилией, смешанным мочевым синдромом в виде умеренной протеинурии (до 1 г/л), микроэритроцитурии и абактериальной лейкоцитурии, гипостенурией, гиперкальциемией, гиперфосфатемией, гипокалиемией и гиперхолестеринемией.

Протеинурия, развивающаяся в результате перинатальной гипоксии, имеет, преимущественно, тубулярный генез. Отмечается значительная энзимурия, преимущественно повышение  $\beta$ -глюкуронидазы и арилсульфатазы-А (лизосомальных ферментов). Уровень  $\beta$ -2-микроглобулин в крови увеличен незначительно (в 1,17 раз), в моче – в 4,7 раза. По данным УЗИ почек у детей, развивших ИН, выявляется диффузное повышение эхогенности паренхимы почек и отек сосочков.

Интерстициальный нефрит у новорожденных является часто недиагностированным, так как его клинические признаки нередко теряются на фоне тяжелого общего состояния ребенка. ИН чаще острое состояние, однако у ряда детей раннего возраста в случае поздней диагностики и неадекватного лечения, заболевание приобретает затяжное течение со снижением массы функционирующих канальцев и появлением очагов некроза, склероза, и развитием хронической почечной недостаточности. В генезе хронического интерстициального нефрита большую роль играют не только токсические, но и иммунные факторы.

Таким образом, интерстициальный нефрит является частой формой поражения почек при гипоксии, особенно на фоне СДР, так как гипоксия вызывает нарушение кровообращения, повышение проницаемости сосудов и развитие интерстициального отека.

Клинические проявления ИН у детей первых трех лет жизни нередко неспецифичны, а у некоторых больных могут быть признаки ПНОП. Клембовским А.И. (2000) были исследованы биоптаты почек у детей при нефропатиях с тубулоинтерстициальным компонентом. В 50% случаев морфологические изменения выражались белковой дистрофией нефроцитов извитых канальцев разной степени, а также нарушением контактов между эпителиоцитами и снижением активности сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы. Определялась дистрофия митохондрий, дезорганизация интрамитохондриальных элементов. Особенно четко патологические изменения были выражены при наличии признаков дисэмбриогенеза, что позволяло думать о полисистемной митохондриальной недостаточности.

Многообразие форм ИН требует дифференцированного подхода к терапии. Обязательным условием является соблюдение диеты, направленной на коррекцию метаболических нарушений, исключающей наличие аллергических компонентов в пище, назначение соответствующего питьевого режима и применение средств, нормализующих обменные процессы. Назначение диеты необходимо сочетать с использованием в течение 4–6 недель следующих **витаминов и мембраностабилизирующих препаратов:**

- витамин В<sub>6</sub> 1–2 мг/кг в сутки;
- витамин Е 2 мг/кг в сутки;
- димефосфон 15% р-р по 10 мг/кг в сутки;
- ксидифон 2% р-р по 20 мг/кг в сутки.

В острый период целесообразно применение **антиагрегантов и антикоагулянтов**:

- курантил 3–5 мг/кг в сутки;
- трентал 3–8 мг/кг в сутки;
- гепарин подкожно 100 ед/кг в сутки.

Достаточно эффективна **антигипоксанта и антисклеротическая терапия**:

- циннаризин (стугерон) per os по 12,5 мг 3 раза в сутки на 3–4 месяца;
- кокарбоксилаза по 25–50 мг/сутки в/м 1 раз в день утром № 10.

**В комплексном лечении ИН**, учитывая митохондриальные нарушения, рекомендуется применение энерготропной терапии, включающей следующие лекарственные средства (чередую, по 2–3 препарата одновременно):

- Элькар 20% раствор 1,0–3,0 мл два раза в сутки перорально в течение 3–4 месяцев;
- Солкосерил 1 ампула в сутки в течение 2–3 недель;
- Митамин 25 мг/кг в сутки в течение 1,5 месяца;
- Кознзим Q<sub>10</sub> 30 мг 3 раза в сутки в течение 1 месяца;
- Рибофлавин 50 мг/ в сутки в течение 1 месяца;
- Тиамин 50 мг/сутки в течение 1 месяца;
- Липоевая кислота 25–50 мг/сутки в течение 1 месяца;
- Цитохром С 20 мг/сутки в течение 10 дней.

Детям, перенесшим ИН, рекомендуется ограничение физической нагрузки, лечение хронических очагов инфекции, коррекция метаболических нарушений, а также профилактика интеркуррентных заболеваний и отвод от прививок.

### **Дизметаболические нефропатии**

В группу новорожденных, страдающих дизметаболическими нефропатиями, входят дети с отягощенной наследственностью по развитию мочекаменной болезни и желчекаменной болезни (ЖКБ), имеющие незначительные отклонения в функциональном состоянии почек (транзиторный мочевой синдром, умеренную канальцевую ферментурию, нарушение АКОСМ, незначительное повышение экзогенности коркового слоя почек по данным УЗИ) без развития инфекционно-воспалительных изменений. Нередко метаболические нарушения возникают на фоне других **почечных заболеваний**.

**Шифры по МКБ-10** заболеваний, относящихся к дисметаболическим нефропатиям:

- E70.8. Другие нарушения обмена ароматических аминокислот (включает нарушение обмена триптофана).
- E72.0. Нарушение транспорта аминокислот (включает цистинурию).
- E74.8. Другие уточненные нарушения обмена углеводов (включает оксалоз, оксалурию, почечную глюкозурию).
- E79. Нарушение обмена пуринов и пиримидинов (включает уратурию).

- N20.0. Отложения уратные в почках.
- R82.9. Кальциурия.
- N28.9. Болезни почки и мочеточника неуточненные (включает нефропатию БДУ).

Термин **“дизметаболическая нефропатия”** объединяет большую группу заболеваний ОМС различной этиологии и патогенеза, развитие которых связано с нарушением обмена веществ. В генезе дизметаболических нефропатий у новорожденных большую роль играет гипоксия на фоне незрелости почек. В основе ДН лежит первичное поражение интерстициальной ткани почек с вовлечением в процесс канальцев, возникающее в результате избыточного выведения ряда метаболитов при обменных нарушениях. По своей сути ДН является почечной мембранопатией. В случаях первичной ДН основа патологии заключается в нестабильности цитомембран канальцевого эпителия почек. При вторичной ДН заболевание развивается на фоне генерализованной нестабильности клеточных мембран различных органов и тканей с вовлечением в этот процесс почек. ДН относят к заболеваниям с наследственным предрасположением, однако значительную роль в развитии обменных нарушений играет воздействие экологических факторов.

В настоящее время число ДН у новорожденных детей увеличилось. Наиболее часто у новорожденных метаболические нефропатии протекают с оксалатно-кальциевой кристаллурией, реже – уратной и фосфатно-кальциевой. У детей раннего возраста ДН характеризуется латентным течением и поздно диагностируется. Латентнопротекающая ДН у детей при отсутствии коррекции метаболических нарушений приводит к прогрессированию мембрано-деструктивных изменений и формированию тубуло-интерстициального нефрита (ТИН) или мочекаменной болезни.

Для диагностики дизметаболической нефропатии в настоящее время используют тест на кальцифилаксию и пробы на антикристаллообразующую способность суточной мочи к оксалатам кальция, фосфатам кальция и трипельфосфатам, а также биохимическое исследование суточной мочи.

Для подтверждения диагноза ДН необходимо сочетание мочевого синдрома в виде следовой протеинурии, микрогематурии, лейкоцитурии (обычно до 30 в поле зрения), изменений по данным биохимического анализа мочи в виде кальциурии, оксалурии, фосфатурии, уратурии, снижения антикристаллообразующей способности мочи к оксалатам или фосфатам, определения положительно-го теста на кальцифилаксию, а также выявление микролитов по данным эхографического исследования почек. Для изучения степени активности кристаллообразования в ОМС у новорожденных детей рекомендуется исследование мочи по Литос-системе. Результаты определения ферментурии и  $\beta$ -2-микроглобулина в моче и сыворотке крови практически не превышают контрольного уровня.

Однако сохраняющиеся у детей патологические отклонения некоторых параметров биохимического анализа мочи (оксалурия, кальциурия, фосфатурия,

нарушение соотношения натрия и калия) и частое формирование МКБ в более старшем возрасте обосновывают необходимость дальнейшего наблюдения этих пациентов нефрологом. Рекомендуется постоянно корректировать диету, питьевой режим, проводить курсы мембраностабилизирующей и антиоксидантной терапии с целью предотвращения образования конкрементов в ОМС.

#### **Мембраностабилизаторы и антиоксиданты:**

- 1) Витамин В<sub>6</sub> – 5 мг в сутки, один раз в день утром до 9 часов, перорально, продолжительность терапии 1 месяц. В течение года возможно проведение 3–4 курсов. С 6-месячного возраста доза витамина В<sub>6</sub> составляет 5–10 мг/сутки;
- 2) Витамин Е – 1 мг/кг в сутки, один раз в дневное время, перорально, продолжительность терапии 1–3 месяца;
- 3) Ксидифон 2% раствор по 1 чайной ложке 3 раза в день за 20 минут до еды, курсами по 2–3 недели 3–4 раза в год;
- 4) Веторон (β-каротин) по 1 капле на год жизни.

Для предотвращения осложнений целесообразно применение препаратов, направленных на коррекцию митохондриальной недостаточности: 1) митамин 25 мг/кг в сутки в течение 1,5 месяца; 2) элькар 20% раствор 30 мг/кг перорально в течение 3–4 месяцев; 3) коэнзим Q10 – 30–60 мг в сутки в течение 1 месяца; 4) рибофлавин 20–30 мг в сутки в течение 1 месяца; 5) тиамин 50 мг в сутки в течение 1 месяца; 6) липоевая кислота 20–30 мг в сутки в течение 1 месяца.

### **Инфаркты почек**

**Шифр по МКБ-10** инфаркта почки:

N28.0. Ишемия или инфаркт почки.

В неонатальном периоде у детей, особенно недоношенных, на фоне морфофункциональной незрелости и перенесенной гипоксии отмечается нарушение микроциркуляции почек. В условиях нарушенного артериального и венозного кровотока в различных отделах микроциркуляторного русла почки появляются структуры, состоящие из кислых мукополисахаридов – сосуды паренхимы при этом заполняются, преимущественно, агрегатами и аглютинами эритроцитов. Наиболее характерная область повреждения – интерстициальная ткань и пирамиды. В отличие от мочекишечного диатеза, данное состояние вызывает повреждение структуры и нарушение функции органа с формированием инфарктов почек (ИП). В наибольшей степени страдает тубулярный аппарат. В результате ишемии развивается склерозирование эпителия клубочков и канальцев. У больных с ИП повреждены все отделы почек с преимущественным поражением тубулярного аппарата и интерстиция. Воспаление носит асептический характер.

У всех матерей новорожденных с ИП выявлялся отягощенный акушерский анамнез. Практически у трети детей отмечалась родовая травма. Все больные поступали в возрасте 1–3 суток в отделение реанимации в тяжелом и очень

тяжелом состоянии с диагнозами: хроническая внутриутробная гипоксия, асфиксия в родах, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС. У половины новорожденных имелись признаки морфо-функциональной незрелости. На первый план выступали симптомы поражения ЦНС. При клиническом осмотре настораживало в плане развития у детей патологии органов мочевой системы то, что у 80% новорожденных пальпировались почки, отмечалась склонность к урежению мочеиспускания. У всех детей выявлялся отечный синдром разной степени выраженности и развитие ОПН по типу неолигурического варианта (азотемия без олигурии). Наблюдалось нарастание мочевины в сыворотке крови (9,8–23,3 ммоль/л), без повышения уровня креатинина. Мочевой синдром характеризовался протеинурией 0,3–0,9 г/л, лейкоцитурией от 8 до 20 в п. зр., эритроцитурией от 5 до сплошь все поля зрения. Посевы мочи были стерильны. Практически у всех детей были увеличены цифры липидного комплекса сыворотки крови. В моче определялись высокие цифры  $\beta$ -2-микроглобулина (увеличены в 4 раза) и ферментов: лизосомальные повышены в 3 раза, ГТП, ЩФ и ЛДГ – в 2 раза, ХЭ – в 1,6 раз. Решающее значение в диагнозе ИП составляют УЗИ почек с выявлением сильных эхо-позитивных сигналов неправильной формы в проекции пирамидок, а также радиоизотопные исследования почек с определением нарушения функции и снижения объема паренхимы.

Терапия ИП направлена на улучшение почечного кровотока и препятствие прогрессированию склеротических процессов в ишемизированных участках почечной паренхимы. Детям с признаками неолигурической острой почечной недостаточности проводится инфузионная терапия с введением лазикса (2 мг/кг), что позволяет добиться положительного эффекта. Применяют антисклеротические препараты, мембраностабилизаторы.

#### **Антисклеротическая терапия:**

- Солкосерил – 1 мл внутримышечно 1 раз в сутки в течение 10 дней.
- Цитохром С – 0,25% раствор по 2 мл 1 раз в сутки внутримышечно или внутривенно. Длительность курса – 10 дней.

#### **Мембраностабилизаторы и антиоксиданты:**

- Витамин Е – 1 мг/кг в сутки, один раз в дневное время, перорально, продолжительность терапии 1–3 месяца.
- Витамин В<sub>6</sub> – 5 мг в сутки, один раз в день утром до 9 часов, перорально, продолжительность терапии 1 месяц. В течение года возможно проведение 3–4 курсов. С 6-месячного возраста доза витамина В<sub>6</sub> составляет 5–10 мг/сутки.

#### **Антиагреганты и антикоагулянты:**

- Курантил – 6 мг (1/4 таблетки) 2–3 раза в день перорально за 1 час до кормления в течение 2–4 недель.
- Гепарин 50 ед/кг в сутки внутривенно или подкожно 3–4 раза в сутки, продолжительность терапии – 10–14 дней.

- Эуфиллин 2–4 мг/кг в сутки в 2–3 приема в течение 3–4 недель.
- Никотинамид по 1–5 мг 3 раза в сутки, в течение 30–45 дней.

При выписке в возрасте 20–30 дней у детей с ИП наблюдалась заметная положительная ультразвуковая динамика, но сохранялось повышение эхогенности паренхимы почек. В катамнезе у всех детей, перенесших инфаркты почек, выявлены в первые 6 месяцев уплотнения сосочков с обеих сторон, единичные линейные участки нефросклероза по данным УЗИ, а также нарушение функции паренхимы на скенограммах и снижение объема паренхимы. Если ИП занимает обширное пространство, то данное состояние у новорожденного может закончиться летально. В случае поздней диагностики ИП имеет место разрастание соединительной ткани в участках, наиболее подверженных ишемии, и нарушение функции почек принимает характер ХПН.

### **Врожденные и наследственные заболевания почек**

В последние годы возросло число пациентов с врожденными и наследственными заболеваниями почек, часто осложняющихся наслоением инфекционно-воспалительного процесса в ОМС и являющихся наиболее частой причиной развития ХПН в детском возрасте.

**Шифры по МКБ-10** наиболее часто встречающихся у новорожденных детей врожденных и наследственно-обусловленных заболеваний почек:

N13. Обструктивная уропатия и рефлюкс-уропатия.

N13.0. Гидронефроз с обструкцией.

N13.7. Уропатия, обусловленная пузырно-мочеточниковым рефлюксом.

N13.9. Обструктивная уропатия и рефлюкс-уропатия неуточненная.

**Шифры по МКБ-10** поражений почек, относящихся к хронической почечной недостаточности:

N18. Хроническая почечная недостаточность.

N18.0. Терминальная стадия поражения почек.

N18.9. Хроническая почечная недостаточность неуточненная.

N19. Почечная недостаточность неуточненная.

N26. Сморщенная почка неуточненная.

P96.0. Врожденная почечная недостаточность (уремия новорожденного).

**Врожденные пороки развития (ВПР) ОМС** встречаются примерно у 5% новорожденных. Эхография является наиболее точным методом в определении аномалий мочеполовой системы у плода. В последние годы УЗИ беременным все чаще проводят не для оценки соматического развития плода, а как способ пренатальной диагностики пороков развития органов и систем и является для антенатального лечения или прерывания беременности веским аргументом. Пренатальное наблюдение за плодом включает в себя ультразвуковую диагностику патологии и определение наличия олигогидроамниона. Проведение УЗИ органов мочевой системы возможно с 15-й недели внутриутробной жизни, когда уже можно опре-

делять почки, околоплодную жидкость. Плод начинает продуцировать мочу уже с 13-й недели гестации. Мочевой пузырь становится видимым на УЗИ на 15–18 неделе гестации. С помощью УЗИ возможно антенатальное распознавание тяжелой почечной дисплазии в 80% случаев, однако, некоторые изменения ОМС, например, клапаны задней уретры, могут быть не выявлены при проведении пренатального УЗИ до 26 недели гестации. Степень маловодия коррелирует с тяжестью обструкции ОМС. С помощью УЗИ определяют только вторичные по отношению к обструкции изменения вышележащих отделов мочевыводящих путей. Дисплазия развивается, если обструкция появляется до 20-й недели гестации. Препятствие, развивающееся после 20-й недели гестации, может привести к гидронефрозу, мультикистозу и другим аномалиям развития паренхимы. Основной стратегической задачей курации пациентов с расширением чашечно-лоханочной системы, выявленной во внутриутробном периоде, является динамическое наблюдение в неонатальном и грудном периодах, с целью выяснения характера пиелозктазии и др., профилактики наложения мочевой инфекции, развития нефросклеротических процессов и почечной недостаточности.

Обструктивные уropатии относятся к наиболее часто выявляемым порокам ОМС, они составляют до 50% всех пренатально выявляемых ВПР выделительной системы. При селективном УЗ-скрининге беременных группы риска частота ВПР составляет в среднем 34:1000. Около 1% новорожденных имеет пренатально диагностированный гидронефроз или значительную дилатацию почечных лоханок. Расширение лоханки почки плода во II триместре беременности более 4 мм при измерении в поперечной плоскости сканирования считается **пиелозктазией**, хотя почти в 70% случаев пренатально выявленные пиелозктазии не являются истинной обструктивной уropатией, а с большой вероятностью связаны со структурно-функциональной незрелостью ОМС плода и новорожденного. Они характеризуются стабильной эхографической картиной, без нарастания пиелозктазии и без истончения паренхимы. Однако, в случае нарастания пиелозктазии, сопровождающееся уменьшением паренхимы почки, необходимо срочное полное нефро-урологическое обследование для решения дальнейшей тактики лечения, в том числе, оперативной. Для дифференциальной диагностики пиелозктазии и гидронефроза рекомендуется проводить диуретическую УЗИ, радиоизотопную реноангиографию, и доплерографию интравенальных сосудов с определением индекса резистентности внутривенальных сосудов. Необходимо раннее направление детей в специализированное хирургическое отделение, не допуская у них наложения воспалительного процесса. В настоящее время возраст перестал быть противопоказанием к какому-либо методу урологического обследования. **Показанием к оперативному лечению в раннем возрасте являются все виды обструктивных уropатий, приводящих к задержке созревания почечной ткани, развитию вторичного пиелонефрита, который может приводить к возникновению уросепсиса.**



**Пузырно-мочеточниковый рефлюкс**, представляющий собой обратный заброс мочи из мочевого пузыря в вышележащие отделы мочевой системы, часто является основным поддерживающим механизмом инфекционного воспаления в почках. Наличие ПМР можно заподозрить по данным эхографического исследования почек. Однако, для подтверждения диагноза необходимо проведение микционной цистографии у ребенка любого возраста, так как более чем в 70% случаях при обнаружении ПМР на цистограммах, пиелозктазии по данным УЗИ выявлено не было.

Можно выделить “группу риска” у детей раннего возраста на наличие ПМР: повторяющиеся нарушения функции мочевого пузыря, нередко сочетающиеся с изменениями в анализах мочи, необоснованные подъемы температуры, боли в животе, иногда связанные с актом мочеиспускания. Эти косвенные признаки ПМР следует учитывать как показание для проведения цистографии.

Основным осложнением ПМР является **рефлюкс-нефропатия**. **Рефлюкс-нефропатия** – заболевание, возникающее на фоне ПМР, характеризующееся образованием фокального нефросклероза в результате внутрпочечного рефлюкса. Эхографическая оценка наличия РН у новорожденных детей затруднена из-за истончения паренхимы почки на фоне значительной дилатации ЧЛС при высоких степенях ПМР. В ряде случаев может быть диагностирована “маленькая” почка. Иногда в неонатальном периоде наличие РН может быть заподозрено при выраженном повышении эхогенности паренхимы почек. РН на начальном этапе не имеет характерной клинической картины. На первое место нередко выступают признаки ИОМС и симптомы НДМП. При прогрессировании РН нарастает протеинурия и тубулоинтерстициальные дисфункции (нарушения аммионогенеза, гипостенурия). Гипертензия у детей встречается только на поздних стадиях заболевания.

“Золотым стандартом” диагностики РН у детей любого возраста является реносцинтиграфия, позволяющая выявить мелкие очаги нефросклероза и внутрпочечные рефлюксы. На ранних стадиях ренального процесса с помощью доплерографического исследования почечного кровотока и оценки тубулярных функций удастся оценить тяжесть почечной деструкции.

В настоящее время существуют два варианта лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса: консервативное и оперативное.

**Консервативное лечение ПМР и РН** складывается из правильной организации двигательного режима, диеты, антибактериальной терапии, физиотерапии, фитотерапии, акупунктуры. При ПМР, для улучшения сократительной деятельности мочеточников, назначаются динамические токи на область мочеточников в количестве 10 процедур, ритм синкопа в течение 7–10 мин. Рекомендовано проведение 3–4 курса физиотерапии с интервалом в 2–3 месяца. При наличии неинфицированного ПМР без признаков развития рефлюкс-нефропатии антибактериальное лечение направлено на предупреждение эпизодов инфекционных поражений ОМС. Для этого при развитии интеркуррентных заболеваний используются уроантисептики, преимущественно нитрофуранового ряда (фурагин) из

расчета 5–8 мг/кг на 14 дней, далее по 2 мг/кг однократно на ночь на 10 дней. В раннем возрасте применение производных оксихинолина (неграм, нитроксолин) менее эффективно. При наличии инфицированного ПМР антибактериальная терапия подбирается по результатам посевов мочи на стерильность.

Развитие РН является показанием для проведения хирургической коррекции ПМР. В предоперационном периоде детям раннего возраста с ПМР (и диагностированной РН) проводится профилактическое лечение ИОМС. Для этого назначаются уроантисептики на фоне интеркуррентных заболеваний (нитрофурановые препараты в дозе 5 мг/кг в сутки в течение 5–7 дней), а также – дополнительные курсы в течение 3–6 месяцев по 10 дней каждого месяца в полной возрастной дозировке (5–8 мг/кг в сутки).

Для предотвращения дальнейшего склерозирования используются следующие препараты (чередую, по 2 препарата одновременно): 1) стугерон, таблетки 25 мг, per os, 1/2 таблетки 3 раза/сутки на 3–4 месяца; 2) солкосерил, внутримышечно, по 2 мл 1 раз/сутки на 2–3 недели; 3) ингибиторы АПФ 2,5 мг в сутки на 6 и более месяцев.

Учитывая повреждающее действие перекисного окисления липидов на почечную ткань рекомендовано подключение к терапии курсом не менее 1 месяца **мембраностабилизаторов и антиоксидантов**: витамин В<sub>6</sub> по 10–15 мг 1 раз в сутки утром до 9 часов, ксидифон 2% по 5 мл 2–3 раза в сутки, димефосфон 15% 15–20 мг/кг в сутки, разделив на 3 приема, витамин Е 1 мг/кг сутки 1 раз в день в дневное время.

У большинства детей раннего возраста с рефлюкс-нефропатией отмечается снижение активности митохондриальной СДГ. Поэтому в традиционные схемы лечения необходимо вводить энерготропные препараты, что дает видимую положительную динамику роста почек, восстановления гемодинамики и митохондриальной активности.

### **Митохондриальные нарушения**

Большое влияние на формирование нефропатий у детей оказывают **нарушения клеточного энергообмена** при различных патологических процессах. Изучение нарушений клеточного энергообмена особенно важно у новорожденных и детей раннего возраста, так как митохондриальные дисфункции усугубляют течение патологического процесса и способствуют склерозированию почечной ткани. **Митохондриальные нарушения** – обширная группа патологических состояний, определяющихся нарушениями структуры и функций митохондрий и связанных с патологией митохондриального или ядерного генома. Воздействие лекарственных препаратов, неблагоприятных факторов окружающей среды, длительное течение заболевания могут вызывать оксидативное повреждение митохондрий, приводя к их различным дисфункциям. Нарушения клеточной энергетики способствуют развитию полисистемных поражений. В

первую очередь страдают наиболее энергозависимые органы и ткани: нервная мышечная системы, эндокринные органы, тубулярные отделы нефрона. Проявления патологических состояний этих органов и систем могут быть выражены в различной степени: от повышенной утомляемости в рамках синдрома хронической усталости до тяжелых органических поражений органов и систем (кардиомиопатии, гипопаратиреоз, проксимальная тубулопатия, болезни соединительной ткани). Изменения митохондрий являются существенным компонентом патогенеза нефропатий, что необходимо учитывать в терапии. В настоящее время используются следующие энерготропные препараты: антиоксиданты (витамин С, Е), переносчики электронов в дыхательной цепи (янтарная кислота, цитохром С и др.), лекарственные средства, способствующие оптимизации функционирования митохондрий и снижению лактат-ацидоза (димефосфон).

Неоднократное выявление у детей первых трех лет жизни с почечной патологией сопутствующих состояний в виде отставания в физическом развитии, снижения толерантности к физическим и психологическим нагрузкам, развития частых простудных заболеваний, наличия большого количества стигм дисэмбриогенеза, позволяет предположить у детей данной группы нарушение клеточной энергетики, усугубляющей течение основного заболевания. Обнаруживаемые изменения при исследовании активности митохондриальных ферментов: СДГ, глутаматдегидрогеназы (ГДГ), глицерофосфатдегидрогеназы (ГФДГ) с помощью метода цитохимического анализа лимфоцитов крови (Нарциссов Р.П., 1998) подтверждают митохондриальную дисфункцию. Следовательно, можно рекомендовать включение энерготропных препаратов в терапию детей с различными заболеваниями почек, в том числе интерстициальным нефритом, пузырно-мочеточниковым рефлюксом и рефлюкс-нефропатией.

**Основные препараты, используемые в комплексном лечении рефлюкс-нефропатии** при наличии признаков митохондриальной недостаточности (по 2–3 препарата одновременно, чередуя):

- Митамин, капсулы 100 мг по янтарной кислоте, per os по 0,5 капсулы в сутки; 1–1,5 месяца, 3 раза в неделю.
- Элькар, 20%-й раствор, per os, по 1 мл два раза в сутки в течение 3-х месяцев.
- Коэнзим Q<sub>10</sub>, капсулы по 30 мг, per os, по 1 капсуле 3 раза в день в течение 1 месяца.
- Рибофлавин, таблетки по 10 мг, per os, 50 мг/сутки в течение 1 месяца.
- Тиамин, таблетки по 10 мг, per os, 50 мг/сутки в течение 1 месяца.
- Липоевая кислота, таблетки 25 мг, per os 25–50 мг в сутки, в течение 1 месяца.
- Витамин Е, капсулы 100 мг; 5%; 10%; 30%-масляные растворы, per os 2 мг/кг в сутки, в течение 1 месяца.
- Цитохром С, внутримышечно или внутривенно, по 20 мг/сутки в течение 10 дней.

Препараты применяются в различных сочетаниях в зависимости от выявленных митохондриальных нарушений. Однако, рекомендуемые препараты необходимо назначать либо при наличии гистологических признаков митохондриальной недостаточности, либо при сочетании ее клинических и биохимических признаков, или при подтверждении митохондриальных дисфункций по данным скрининга методом цитохимического анализа лимфоцитов. При отсутствии признаков угнетения митохондриальной активности применение энерготропных препаратов может привести к обострению хронических и присоединению интеркуррентных заболеваний.

Некоторые нефропатии встречаются преимущественно в неонатальном периоде: как, например, **врожденный нефротический синдром финского или французского типов, аутосомно-рецессивный вариант поликистозной болезни**, некоторые тубулопатии, связанные с внутриутробным инфицированием. Эхография является ценным методом в диагностике поликистозной болезни почек плода, позволяющим диагностировать данную группу ВПР с середины II триместра беременности. Антенатальная диагностика поликистоза почек с аутосомно-рецессивным типом наследования возможна, начиная с 20 недели гестации. По данным УЗИ выявляются увеличенные гиперэхогенные почки. Сочетание с маловодием, пустым мочевым пузырем и легочной гипоплазией на фоне внутриутробной гипотрофии указывает на максимальную степень внутриутробного повреждения и служит показанием к прерыванию беременности. Обнаружение тяжелых форм ВПР ОМС вызывает необходимость прерывания беременности на любом сроке. При поликистозе “инfantильного” типа на первом месяце жизни развивается прогрессирующая почечная недостаточность. Поликистоз “взрослого” типа выявляется преимущественно у людей старших возрастных групп, однако и у новорожденных могут быть типичные морфологические изменения почек, наблюдаемые у взрослых. Врожденные пороки развития мочевой системы встречаются в 6% патологоанатомических исследований детей в возрасте до 1 года. Следует отметить, что медико-генетическое консультирование, дородовая диагностика, другие профилактические методы позволяют в 50–70% случаев предупредить рождение детей с тяжелыми врожденными и наследственными болезнями, а при некоторых формах – провести успешное профилактическое лечение.

### ***Динамическое наблюдение детей, имевших патологию органов мочевой системы в неонатальном периоде***

Наше многолетнее катamnестическое наблюдение за детьми, перенесшими патологию ОМС в неонатальном периоде выявило, что выздоровление наблюдается лишь в 14% случаев. Это свидетельствует о медленной репарации почечной ткани и постепенном восстановлении функции нефрона у детей, перенесших нефропатию в неонатальном периоде. Наиболее часто формирует-

ся хроническое течение ИН и ПН, а также развитие ДН и НДМП. У 76,5% детей с инфекцией ОМС в анамнезе на фоне лечебных и реабилитационных мероприятий обострения пиелонефрита не наблюдалось. Все вышеназванное подтверждает значимость ранней и дифференциальной диагностики заболеваний ОМС, их своевременной и адекватной терапии у детей в неонатальном периоде и необходимость длительного наблюдения нефрологом.

Наиболее благоприятно протекает течение **пиелонефритического процесса** в случае ранней его диагностики, адекватной терапии и отсутствии грубых пороков развития почек (типа мультикистоза, поликистоза и гидронефроза). У 76,5% пациентов с инфекцией ОМС на фоне профилактических и лечебных мероприятий наблюдалась длительная клинико-лабораторная ремиссия пиелонефритического процесса. Проведение УЗИ почек детям, начиная с рождения, позволяет рано диагностировать пиелозктазию, гипоплазию и начинающуюся гидронефротическую трансформацию почек. В дальнейшем, выявленный по данным цистогграфии пузырно-мочеточниковый рефлюкс, на фоне которого развился пиелонефрит, подвергался лечению еще в неонатальном периоде. Профилактика рефлюкс-нефропатии включает физиотерапевтические методы, витаминотерапию и оперативные коррекции.

Основными лечебными мероприятиями при пиелонефрите являются: 1) диета, оптимальный питьевой режим; 2) восстановление пассажа мочи; 3) антибактериальная терапия с учетом чувствительности патогенного агента, длительностью 2–3 недели; 3) антисклеротические препараты – витамин В<sub>15</sub>, стугерон; 4) иммунокорректоры – иммунал, виферон.

Необходимо учитывать, что в раннем возрасте пиелонефрит протекает на фоне выраженной нестабильности цитомембран и дисметаболических нарушений, поэтому уже через 3–4 дня после начала проведения антибактериальной терапии целесообразно совместное назначение мембранстабилизаторов и антиоксидантов курсом не менее месяца – витамина Е 2 мг/кг, витамина В<sub>6</sub> 1–2 мг/кг, ксидифона (2% раствор по 1 чайной ложке 3 раза в день за 20 минут до еды), веторона (β-каротин) по 1 капле на год жизни.

При затяжном и хроническом течении пиелонефрита целесообразно применение препаратов, направленных на коррекцию митохондриальной недостаточности: янтарит по 25 мг/сут на 1–1,5 месяца три раза в неделю; элькар 20% р-р по 2 мл/сут в первой половине дня на 3–4 месяца.

У детей, перенесших **гипоксическую нефропатию** в периоде новорожденности, наиболее часто при динамическом наблюдении выявляется нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (примерно у 50% детей), реже – обменная нефропатия и пиелонефрит. Около четверти детей на фоне лечебно-реабилитационных мероприятий полностью восстанавливают функциональное состояние почек.

**У детей, перенесших в неонатальном периоде ОПН,** сохраняются канальцевые дисфункции. У 10% детей, перенесших в периоде новорожденности даже

транзиторную ОПН, формируется в дальнейшем интерстициальный нефрит, иногда с развитием склеротических процессов. В случае ренальной ОПН, прогноз хуже – у детей отмечается протеинурия, гипертония и снижение массы функционирующих нефронов с развитием ХПН (у 15%) и интерстициального нефрита.

Семь детей с тяжелой патологией почек, обнаруженной еще в антенатальном периоде (поликистоз, мультикистоз почек, двусторонний уретерогидронефроз), развившие хроническую почечную недостаточность еще в неонатальном периоде, погибли в возрасте от 2 до 7 месяцев. При патологоанатомическом исследовании у них были выявлены участки нефросклероза и у 1 ребенка явления нефрокальциноза.

У четверти детей с **интерстициальным нефритом** в анамнезе возникали рецидивы в виде ухудшения мочевого синдрома (протеинурия, эритроцитурия, микролейкоцитурия). Пациентам, имевшим нефропатию в неонатальном периоде, у которых в анамнезе наблюдались рецидивы пиелонефрита и интерстициального нефрита, проводились исследования крови и мочи на оппортунистические инфекции методом ПЦР. Почти у 1/3 детей выявлялась инфицированность цитомегаловирусом, вирусами гепатита В, простого герпеса и некоторыми другими. Положительный эффект в виде уменьшения клинических и лабораторных рецидивов отмечался при добавлении в комплекс лечения виферона, реаферона, реже – цитотекта.

Заслуживает внимания в анамнестическом плане группа детей с **инфарктами почек**, у которых сохраняются нарушения ренальных функций на протяжении всех 7 лет наблюдения. Они склонны к развитию дисметаболической нефропатии и имеют высокий риск по формированию интерстициального нефрита. В анамнезе у детей, перенесших ИП, сохраняются единичные участки нефросклероза по данным УЗИ, а также нарушение функции паренхимы на скенограммах. Двое детей с ИП умерли в возрасте 7–10 дней. Патолого-анатомические результаты подтвердили прижизненную диагностику инфарктов почек: макро – поверхность почек гладкая, эмбрионально дольчатая; под капсулой и в паренхиме имеются множественные геморрагические инфаркты различных размеров; ткань полнокровная, правильного рисунка; микро-некробиоз нефротелия, множественные геморрагические инфаркты на фоне венозного застоя; легкая гипоплазия, лимфостаз, гипотрофия нервных стволов в воротах. Дети с ИП должны наблюдаться у нефролога и обязательно получать курсы антисклеротической терапии, ангиопротекторов, курантила и ксидифона. Для улучшения обменных процессов и тканевого питания, уменьшения склеротических изменений у детей раннего возраста с рефлюкс-нефропатией и перенесших инфаркты почек в неонатальном периоде, рекомендуется применять парентерально (в/м) солкосерил и цитохром (по 1–2 мл в течение 10–20 дней).

Возможна прижизненная диагностика инфарктов почек, где главенствующее значение играет ультразвуковая картина почек с выявлением эхо-плотных включений в об-

ласти пирамидок. Данная картина сохраняется без изменений длительное время (в течение нескольких месяцев), в дальнейшем, на фоне антисклеротической и мембраностабилизирующей (цитохрома С, солкосерила, курсов АТФ и ККБ, витаминов В<sub>15</sub>, Е, В<sub>8</sub>, ксидифона) терапии, происходит уменьшение гиперэхогенных включений в мозговом слое почек. Однако, на протяжении 3–5 лет могут сохраняться изменения функции почек, определяемые по данным радиоизотопного исследования почек, энзимурии, уровню Б-2-МГ в моче. Эти дети также склонны к развитию дисметаболической нефропатии и имеют риск по формированию интерстициального нефрита и, даже, ХПН.

Таким образом, в пери- и неонатальном периодах формируются предпосылки для развития нередко хронических заболеваний почек и дистальных отделов мочевой системы у детей раннего и старшего возраста. В частности, у новорожденных, перенесших заболевания почек и мочевыводящих путей лишь в 14% случаев даже через 7 лет катамнеза отмечалось полное восстановление функций почек. Остальным детям (86%) необходим длительный контроль за состоянием их здоровья, в связи с чем рекомендуется проведение в динамике УЗИ почек, определение активности ферментов в моче, исследование уровня бета-2-микроглобулина в сыворотке крови и моче и осуществление адекватных лечебно-реабилитационных мероприятий.

### ***Критерии групп риска по развитию почечной патологии у новорожденных детей***

На педиатрических участках целесообразно формировать группы риска по развитию почечной патологии, в которые должны быть включены следующие новорожденные дети:

- 1) из семей с отягощенной наследственностью по патологии органов мочевой системы;
- 2) от матерей, беременность которых протекала с нефропатией;
- 3) от матерей с отягощенным гинекологическим и акушерским анамнезом;
- 4) от матерей с пиелонефритом;
- 5) имеющие множественные стигмы дизэмбриогенеза;
- 6) перенесшие реанимационные мероприятия;
- 7) перенесшие гнойно-септические заболевания в неонатальном периоде.

### ***Диспансерное наблюдение детей с патологией почек***

План диспансерного наблюдения детей с **инфекцией мочевыводящих путей:**

- Осмотры:
  - педиатр – 1 раз в 1-2 месяца;
  - нефролог – 1 раз в 3 месяца.
- Анализы мочи:
  - клинический – 1 раз в 1 месяц и при интеркуррентных заболеваниях.
- Лечение вульвита, уретрита и др.;

- Длительность наблюдения – 6 месяцев.

Примерная схема диспансерного наблюдения детей с **пиелонефритом**:

- Осмотры:
  - педиатр – 1 раз в месяц в течение первого года, далее – 1 раз в 3 месяца;
  - нефролог – 1 раз в 3 месяца в течение первого года, далее – 1 раз в 6 месяцев (при снижении почечных функций – 1 раз в 3 месяца);
  - окулист – 1 раз в 6 месяцев.
- Анализ мочи:
  - клинический – 1 раз в 10–14 дней в течение первых 6 месяцев, затем – 1 раз в месяц и при интеркуррентных заболеваниях;
  - посев мочи – 1 раз в 3–6 месяцев;
  - биохимическое исследование мочи – 1 раз в 6–12 месяцев.
- Анализ крови:
  - клинический – 1 раз в 6 месяцев и при интеркуррентных инфекциях;
  - биохимический – 1 раз в год.
- Ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря – по показаниям от 1 раза в месяц до 1 раза в 3–6 месяцев.
- Рентгеноурологическое обследование – по показаниям.

Основные пути оздоровления: режим, диета, этапный метод лечения, при интеркуррентных заболеваниях – курс уросептиков 5–7 дней.

Снятие с учета не ранее, чем через 5 лет полной клинико-лабораторной ремиссии после обследования в нефрологическом стационаре.

Примерная схема диспансерного наблюдения детей с **пузырно-мочеточниковым рефлюксом**:

- Осмотры:
  - педиатр – при наличии рефлюкса – 1 раз в месяц, первые 6 месяцев после хирургического лечения – 1 раз в месяц, далее – 1 раз в 2–3 месяца;
  - нефролог – 1 раз в 2–3 месяца.
- Анализ мочи:
  - клинический – 1 раз в 10–14 дней при наличии рефлюкса и в первые 6 месяцев после операции, затем – 1 раз в месяц и при интеркуррентных заболеваниях;
  - посев мочи – 1 раз в 3–6 месяцев.
- Ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря – 1 раз в 3 месяца.
- Микционная цистоуретрография – 1 раз в 6–12 месяцев.
- Экскреторная урография – 1 раз в 1–2 года.

Срок диспансерного наблюдения – 5 лет после ликвидации рефлюкса. Снятие с диспансерного учета через 5 лет после ликвидации ПМР, полной клинико-лабораторной ремиссии, нормальных показателей функционального состояния почек, отсутствии рубцов. В остальных случаях – с учета не снимают и по достижении 15 лет передают под наблюдение во взрослую сеть.



**Диспансерное наблюдение детей с дизметаболической нефропатией:**

- Осмотры:
  - педиатр – 1 раз в 2–3 месяца;
  - нефролог – 1 раз в 6–12 месяцев.
- Анализы мочи:
  - клинический – 1 раз в 1–2 месяца;
  - посев мочи – 1 раз в 6 месяцев;
  - биохимическое исследование мочи – 1 раз в 6 месяцев.
- Ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря – 1 раз в 6–12 месяцев.

**План диспансерного наблюдения детей с интерстициальным нефритом:**

- Осмотры:
  - педиатр – при II-III степени активности – 1 раз в 14 дней, при I степени активности – 1 раз в месяц, во время ремиссии – 1 раз в 3–6 месяцев;
  - нефролог – 1 раз в 2–3 месяца;
  - окулист – 1 раз в 6 месяцев.
- Анализы мочи:
  - клинический – 1 раз в 10–14 дней при активности почечного процесса, в ремиссии – 1 раз в месяц и при интеркуррентных заболеваниях;
  - посев мочи – 1 раз в год;
  - биохимическое исследование мочи – 1 раз в 4–6 месяцев.
- Анализы крови:
  - клинический – 1 раз в 6 месяцев и при интеркуррентных инфекциях;
  - биохимический – 1 раз в 6–12 месяцев.
- Ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря – 1 раз в 6 месяцев.

Детей с ИН с учета не снимают и по достижении 15 лет передают под наблюдение во взрослую сеть.

**План диспансерного наблюдения детей с гипоксической нефропатией:**

- Осмотры:
  - педиатр – 1 раз в 1–2 месяца;
  - нефролог – 1 раз в 3 месяца.
- Анализы мочи:
  - клинический – 1 раз в 1 месяц и при интеркуррентных заболеваниях;
  - биохимический – 1 раз в 12 месяцев.
- Анализы крови:
  - клинический – 1 раз в 6 месяцев;
  - биохимический – 1 раз в год.
- Ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря – 1 раз в 6–12 месяцев.

Снятие с учета детей с ГНП осуществляется не ранее, чем через 2 года стойкой клинико-лабораторной ремиссии и сохраненных функций почек.

**Примерная схема диспансерного наблюдения детей с острой почечной недостаточностью и инфарктами почек:**

– Осмотры:

педиатр:

I год – первые 3 месяца – 1 раз в 10–14 дней, затем – 1 раз в месяц;

II год – 1 раз в 2–3 месяца.

нефролог:

I год – первые 3 месяца – 1 раз в месяц, затем – 1 раз в 2 месяца;

II год – 1 раз в 3–5 месяцев.

– Анализы мочи:

клинический – 1 раз в 10–14 дней в течение первого года, далее – 1 раз в месяц и при интеркуррентных заболеваниях;

посев мочи – 1 раз в 3 месяца;

биохимическое исследование мочи – 1 раз в 3–6 месяцев.

– Анализы крови:

клинический – 1 раз в 1–3 месяца и при интеркуррентных инфекциях;

биохимический – 1 раз в 3–6 месяцев.

– Ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря – 1 раз в 6 месяцев.

Снятие с учета возможно через 2 года после обследования при отсутствии жалоб, стойкой клинико-лабораторной ремиссии и отсутствии нарушения функционального состояния почек.

Таким образом, при ранней диагностике патологии органов мочевой системы диспансерное наблюдение должно быть нозологическим. Реабилитационные мероприятия необходимо проводить с учетом терапии в острый период, когда большинству новорожденных осуществлялись реанимационные мероприятия, направленные на сохранение жизни, иногда без учета фармакопеи. Терапия в реабилитационный период должна оказывать антисклеротическое, антигипоксическое, антибактериальное и мембраностабилизирующее воздействие. Необходимо совершенствование и более широкое внедрение в практику пренатальной диагностики и методов раннего выявления пороков развития почек у новорожденных с целью своевременной их коррекции до развития инфекционного процесса.

Только при тесном взаимодействии врачей-педиатров, неонатологов и нефрологов возможно осуществить своевременную диагностику патологии почек у новорожденных и детей раннего возраста, а также оказать им высококвалифицированную помощь. Ранняя диагностика заболеваний ОМС у детей первых трех лет жизни способствует назначению своевременной рациональной терапии и позволяет предотвращать хронизацию процесса, в том числе – развитие хронической почечной недостаточности.

## *Глава 21.*

### **Хроническая болезнь почек**

В 2005 г. самая авторитетная организация – KDIGO (Kidney Diseases: Improving Global Outcomes) – подтвердила инициативу K/DOQI 2003 г. широкого использования термина ХБП. В МКБ-10 ХБП не классифицируется. Вместе с тем в международной классификации ICD-9-СМ, начиная с 1 октября 2005 г., всем пяти стадиям ХБП уже были присвоены свои коды. С 2003 г. в детской нефрологии также используется понятие ХБП. Этот термин заимствован из терапевтической нефрологии и впервые был представлен в журнале *Pediatrics R.J. Hogg* с соавт. в 2003 г. Критерии определения ХБП у взрослых и детей идентичны (табл. 21.1).

ХБП может быть как самостоятельным диагнозом, так и обобщающим термином. Например, если у ребенка впервые случайно выявлена протеинурия или эритроцитурия и этот мочевого синдром наблюдается более трех месяцев, то ХБП может рассматриваться как первичный диагноз. В другом случае при наличии прогрессирующего течения гломерулонефрита или первичного снижения канальцевой функции диагноз формулируется как ХБП – хронический гломерулонефрит (с его расшифровкой) или ХБП – тубулопатия (с возможной расшифровкой). Таким образом, постановка диагноза ХБП проводится независимо от причинного заболевания, подразумевая дальнейшее прогрессирование процесса даже при отсутствии снижения уровня СКФ.

Следует еще раз обратить внимание, что стадии ХБП определяются согласно СКФ, а не креатинина крови. Это связано с тем, что креатинин крови начинает увеличиваться, когда СКФ уменьшается наполовину от нормальной.

У пациентов с ХПН начинается компенсаторная секреция креатинина канальцами, что в норме не происходит. То есть, гиперкреатининемия наблюдается при наличии свыше 50% неработающих нефронов. Кроме того, отличия между клиническими лабораториями в калибровке креатинина достигают 20%. Поэтому предлагается вообще отказаться от широкой практики рутинного определения СКФ (пробы Реберга-Тареева) ввиду более корректного определения уровня клубочковой фильтрации по данным креатинина крови с учетом массы тела и

*Таблица 21.1*

#### **Критерии определения ХБП**

**Пациент имеет ХБП, если присутствует любой из следующих критериев:**

1. Повреждение почек  $\geq 3$  месяцев, которое обнаружено по структурным или функциональным нарушениям почек с или без снижения СКФ, и проявляется 1 или более из следующих признаков:
  - нарушение в анализах крови или мочи
  - нарушение, выявленное при визуализационных исследованиях
  - нарушения, обнаруженные при биопсии почки
2. СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> на протяжении  $\geq 3$  месяцев с или без других признаков повреждения почек, приведенных выше

Таблица 21.2

## Классификация NKF/KDOQI 2002 г. стадий хронической болезни почек

Стадия	Описание	*СКФ, мл/(мин × 1,73 м²)
1	Признаки нефропатии (поражение почек и/или микроальбуминурия), нормальная или повышенная СКФ	≥ 90
2	Признаки нефропатии (поражение почек и/или микроальбуминурия), умеренное снижение СКФ	60–89
3	Снижение клубочковой фильтрации средней степени	30–59
4	Снижение клубочковой фильтрации выраженной степени	15–29
5	Терминальная почечная недостаточность	< 15

\*Несколько более точные значения клиренса креатинина для определения скорости клубочковой фильтрации у детей дает формула Шварца (1976):

$ClCr \text{ (мл/мин)} = K \times \text{рост (см)} / \text{креатинин сыворотки (мг/дл)}$

или  $ClCr = K \times \text{рост (см)} \times 88 / \text{креатинин сыворотки (мкмоль/л)}$ , где  $K = 0,45$  для детей до 1 года,  $K=0,55$  для всех детей в возрасте от 2 до 13 лет и для девушек от 14 до 18 лет, а для юношей от 14 до 18 лет  $K=0,77$ .

возраста пациента или менее доступного проведения радионуклидного определения СКФ при проведении реносцинтиграфии.

Сама по себе концентрация креатинина сыворотки крови не должна использоваться для оценки функции почек. Клинические лаборатории могут рассчитывать СКФ с использованием формулы в дополнение к выдаче результата уровня креатинина сыворотки.

Для детей требуется специфическая оценка функции почек, так как нормальный уровень СКФ изменяется в зависимости от возраста, пола и размеров тела и нарастает по мере созревания ребенка, приближаясь к средним взрослым значениям к 2-летнему возрасту (табл. 21.3).

Понятие ХБП, не связанное с нозологическим диагнозом, не только не отрицает нозологического подхода к диагностике конкретного заболевания, но в ряде случаев подчеркивает его значимость.

На этапе возможного развития ХБП в процессе наблюдения за пациентом и его лечением существуют вероятность прогрессирования нефропатии и сниже-

Таблица 21.3

**Нормальный уровень гломерулярной фильтрации у детей и подростков (Warady B.A., Chadha V., 2007)**

Возраст	СКФ, мл/(мин × 1,73 м²)
1 неделя жизни	41±15
2–8 недели жизни	66±25
старше 8 недель жизни	96±22
2–12 лет	133±27
13–21 год – мужчины	140±30
13–21 год – женщины	126±22

Таблица 21.4

**Причины хронической болезни почек у детей**

<b>Гиподисплазия</b>
В сочетании с уropатией
Без уropатии
<b>Первичные и вторичные хронические гломерулонефриты</b> (фокально-сегментарный гломерулосклероз, иммунокомплексные нефриты, люпус-нефрит)
<b>Наследственные и врожденные нефропатии</b> (врожденный нефротический синдром, нефропатии в составе синдромов, синдром Альпорта)
<b>Гемолитико-уремический синдром</b>
<b>Поликистозная болезнь почек</b>
<b>Нефронофтиз Фанкони</b>
<b>Цистиноз</b>
<b>Кортикальный некроз</b> (перинатальный)
<b>Идиопатический интерстициальный нефрит</b> (в том числе медикаментозный)
<b>Опухоль Вильмса</b>
<b>Различные ненаследственные заболевания почек</b>

ния функции почек. Возможность утраты функции почек с развитием хронической почечной недостаточности – **важнейший момент в понимании термина “хроническая болезнь почек”**.

Раннее выявление ХБП позволяет замедлить прогрессирование нефропатии, а в ряде случаев даже предотвратить утрату функции почек. Более того, снижение клубочковой функции у детей может быть восстановлено при длительном использовании органопротекторной терапии. Ренопротекция на ранних этапах может также способствовать увеличению скорости клубочковой фильтрации и, возможно, восстановлению утраченной функции почек.

Причины развития ХБП у детей и ее влияние на прогрессирование почечного процесса в динамике наблюдения за пациентом представлены в таблице 21.4.

В настоящее время достигнуты значительные успехи в раскрытии патогенетических механизмов прогрессирования хронических заболеваний почек. При этом особое внимание уделяется так называемым неиммунным факторам (функционально-адаптивным, метаболическим и др.). Такие механизмы в той или иной степени действуют при хронических поражениях почек любой этиологии, значимость их возрастает по мере уменьшения количества действующих нефронов, и именно эти факторы во многом определяют скорость прогрессирования и исход заболевания.

**Механизмы прогрессирования хронических заболеваний почек**

**Системная и гломерулярная гипертензия.** Потеря почечной массы, вследствие иммунного воспаления или дисплазии приводит к развитию гиперперфузии и гиперфильтрации в оставшихся клубочках. Эти процессы обуславливают нарушение ауторегуляции гломерулярного давления, активируя системное повышение давление. Повышение внутрисклубочкового давления индуцирует гломерулярную и тубулярную гипертрофию. Другим проявлением повышения внут-

ри клубочкового давления является увеличение степени протеинурии, которая характеризует как гломерулярное, так и тубулярное повреждение. В настоящее время уже доказано, что степень протеинурии, и ее длительность коррелирует со степенью прогрессирования почечной патологии.

**Ренин-ангиотензин-альдостероновая система.** Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является одним из ведущих компонентов прогрессирования хронической болезни почек. До недавнего времени ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) рассматривали как циркулирующую гормональную систему, которая играет ключевую роль в регуляции водно-электролитного обмена, а также в поддержании сосудистого тонуса [87]. Однако обнаружение ее компонентов в различных органах/тканях позволило говорить о наличии локальных РААС, функционирующих на интракринном, паракринном и аутокринном уровнях независимо от циркулирующей РААС.

Установлено, что тканевые РААС играют важную роль в обеспечении как физиологических, так и патологических процессов. Из всех компонентов РААС наибольшее внимание к себе привлекает ангиотензин II (Анг-II), образующийся из неактивного белка ангиотензиногена в результате действия на него протеолитических ферментов: ренина и ангиотензин-превращающего фермента.

Связываясь со специфическими рецепторами, Анг-II оказывает целый ряд воздействий на сердечно-сосудистую систему, вызывая сужение сосудов, задержку натрия и воды, в том числе и за счет стимуляции выработки альдостерона, и, следовательно, повышение системного АД.

Системная АГ, в свою очередь, может быть причиной развития другого гемодинамического фактора прогрессирования – внутриклубочковой гипертензии. У здоровых лиц сосуды почек “защищены” от передачи высокого АД феноменом ауторегуляции почечного кровотока, нарушение которого при заболеваниях почек, приводит к передаче высокого АД непосредственно на капилляры клубочка. Повышение внутриклубочкового давления может быть также связано с прямым действием ангиотензина II на выносящую артериолу, что вызывает ее спазм и приводит к увеличению градиента почечного транскапиллярного давления.

Системная и внутрпочечная гипертензия вносят свой вклад в развитие и прогрессирование протеинурии. Кроме того, в развитии протеинурии наряду с гемодинамическими факторами могут участвовать и негемодинамические. Показано, что Анг-II, действуя на структуры клубочка, увеличивает размер пор в капиллярах, повышая тем самым проницаемость клубочкового фильтра для белков плазмы. Увеличивая внутриклеточный уровень кальция в подоцитах Анг-II приводит к нарушению цитоскелета подоцита, тем самым вызывает нарушение основной функции подоцита – регуляция ультрафильтрации белка. Такое увеличение проницаемости базальной мембраны клубочка приводит к тому, что белки, откладываясь в клетках мезангия и канальцев, вызывают их повреждение и инициируют процессы склероза.

Помимо вазоконстрикторного влияния, избыток А-II, при хронической гиперактивации тканевых РААС, способен оказывать ряд других, потенциально негативных эффектов, а именно:

1. Участвовать в формировании и закреплении дисфункции эндотелия.
2. Стимулировать рост гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что приводит к росту сосудистого сопротивления.
3. Повышать экспрессию молекул адгезии, таких как моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), "привлекающий" моноциты, неперенные участники любого воспалительного и атеросклеротического процесса.
4. Стимулировать выработку тканевого ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), повышающего риск локального сосудистого тромбоза.
5. Через активацию реакций свободнорадикального окисления, Анг-II, способен вызывать т.н. "оксидативный стресс", которому отводится решающая роль в повреждении эндотелия.
6. Стимулировать пролиферацию фибробластов и выработку ими коллагена, посредством активации трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ ) обуславливая клеточную пролиферацию и накопление внутриклеточного матрикса, в частности, в почечной ткани, что в конечном итоге приводит к её сморщиванию.

Таким образом, можно выделить патогенетически важную роль РААС и соответственно Анг-II, как основного эффекторного белка системы в становлении и прогрессировании поражения почечной ткани при различных почечных заболеваниях и артериальной гипертензии.

**Тубулярный фиброз.** Усиленная реабсорбция тубулярными клетками профильтрованного белка приводит к нарушению внутриклеточных лизосомальных ферментативных систем и развитию оксидативного стресса в эпителии канальцев, что обуславливает экспрессию таких факторов роста как инсулин-подобный фактор роста, гепатоцитарный фактор роста и TGF- $\beta$ . Находясь в состоянии оксидативного стресса, тубулярный эпителий секретирует хемотаксические факторы, хемоаттрактанты (MCP-1, RANTES) привлекая активированные Т-лимфоциты, которые в свою очередь также являются стимуляторами профибропластических факторов: фибронектина, соединительно-тканного фактора роста и эндотелина-1. Эти процессы приводят к развитию асептического воспаления исходом, которого, является фиброз канальцев. Кроме того, привлеченные под влиянием хемокинов макрофаги усиливают процессы повреждения канальцев, продуцируя цитокины и факторы роста.

**Подоцитопения.** Современные исследования продемонстрировали роль подоцитов в прогрессировании хронической болезни почек. В физиологическом состоянии подоциты продуцируют гепарин-подобную субстанцию, которая ингибирует пролиферацию мезангиоцитов, тем самым регулируя гломерулярное повреждение. Являясь источниками таких белков как ангиопоэтин-1 и васку-

ло-эндотелиальный фактор роста, подоциты регулируют такие процессы, как ангиогенез и сосудистую проницаемость.

Ключевую роль этих гломерулярных клеток в патофизиологии ХБП определили работы по влиянию токсических веществ на подоциты (адри미цин и аминоглюкозид-индуцированные нефропатии), в результате которых развивался фокально-сегментарный гломерулосклероз, обусловленный потерей подоцитов и "склеиванием" между собой "оголенных" листов базальной мембраны рядом расположенных капилляров. Более того, врожденный, инфантильный и аутосомно-рецессивные и аутосомно-доминантные формы НС в основе которых лежат генетические мутации генов либо структурных белков подоцита (NPHS, NPHS2, CD2AP,  $\alpha$ -актинин 4, TRPC-6), либо ферментов и ростовых факторов (PLCE1 и WT1) подоцита приводит к нарушению структуры подоцита и как следствие усиленному апоптозу этих клеток с развитием подоцитопении и формированием фокально-сегментарного склероза.

**Роль эндотелия в прогрессировании ХБП.** Поврежденные эндотелиальные клетки под действием уремии и в ответ на снижение плазмотока секретируют эндотелеин, тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фибробластный фактор роста (FGF). Более того, они являются источниками ангиотензиногена и TGF- $\beta$ , влияющих на формирование фиброза. Как известно, при хроническом воспалении эндотелий теряет свою противokoагулянтную функцию, индуцируя прокоагулянтную активность с помощью повышения уровня ингибитора активатора плазминогена (PAI-1). Высокая экспрессия интрацеллюлярных молекул адгезии (ICAM-1) и тромбоцитарного фактора роста, и поврежденная в результате воспаления базальная мембрана гломерулы индуцируют тромбоцитарную агрегацию, обуславливая микротромбоз сосудов и фибриновые депозиты.

**Дислипидемия.** Роль дислипидемии в прогрессировании ХБП до конца не изучена, однако при длительном наблюдении за больными с ХБП была обнаружена корреляция между уровнем липидемии и степенью прогрессирования заболевания. Среди причин дислипидемии следует выделить резистентность к инсулину, гиперпаратиреодизм, снижение веса, ацидоз, и нарушение катаболизма триглицерид-обогащенных липопротеинов, вследствие снижения фермента липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы.

Обнаружено, что дислипидемия приводит к повреждению эндотелия, мезангиальных клеток, а также подоцитов. На мезангиальных клетках экспрессируются рецепторы к низкомолекулярным липопротеинам, окисление последних приводит к мезангиальной пролиферации, увеличению мезангиального матрикса и продукции мезангиоцитами хемокинов, цитокинов и факторов роста.

В настоящее время уже доказано, что синдром инсулинрезистентности сопровождается повышением липидов крови и снижением функции почек. Сочетание метаболического синдрома с повышенной микроальбуминурией отмечалось у пациентов без диабета.



Таким образом, дислипидемия не только независимый фактор как развития хронической болезни почек, но и является фактором прогрессирования последней.

### Основные синдромы хронической болезни почек

**Артериальная гипертензия.** Более чем у половины детей болезнь почек сопровождается артериальной гипертензией. В ее возникновении несомненна роль угнетения продукции вазодилататоров (кининов). Дисбаланс вазоконстрикторов и вазодилататоров при ХБП обусловлен потерей почкой способности контролировать в организме уровень натрия и объем циркулирующей крови. В терминальной фазе ХБП стойкая гипертензионная реакция может быть адаптационной, поддерживающей фильтрационное давление. В этих случаях резкое снижение артериального давления может быть фатальным.

**Нарушение равновесия кислот и оснований (метаболический ацидоз).** Снижение клубочковой фильтрации при ХБП до 50% от нормы приводит к нарушению ацидоаммонιοгенеза, истощению щелочного резерва. Развивается ацидоз вследствие снижения выделения ионов водорода в виде аммония в услови-



ях сохранной способности к ацидификации мочи и нарушение процессов реабсорбции бикарбонатов в канальцевом аппарате почек. Изменение кислотно-основного состояния способствует развитию остеопатии, гиперкалиемии, анорексии. Снижение почечных функций сопровождается гиперфосфотемией и гипокальциемией, подъёмом уровня щелочной фосфатазы в крови, гиперсекрецией паратгормона паращитовидными железами.

**Остеодистрофия.** По мере снижения функции почек падает продукция активных метаболитов витамина D. В результате снижается всасывание кальция в кишечнике и реабсорбция в почках, что приводит к развитию гипокальциемии. Отмечается прямая корреляция между падением почечной функции и снижением концентрации в крови  $1,25(\text{OH})_2$  витамина  $\text{D}_3$ .

В высокой концентрации фосфат играет роль "уремического токсина" и определяет неблагоприятный прогноз. Гиперфосфатемия также способствует развитию гипокальциемии, вторичного гиперпаратиреоза, остеопороза, АГ, атеросклероза. Гиперпаратирез в сочетании с нарушением продукции активного метаболита витамина D ( $1,25(\text{OH})_2$  витамина  $\text{D}_3$ ) способствует повышению активности остеокластов в костях, что приводит к резорбции кальция из костей и развитию почечной остеодистрофии.

**Анемия.** Почки являются источником около 90% эндогенного эритропоэтина, поэтому развитие почечной недостаточности приводит к патогенетически значимому дефициту ренального эритропоэтина, вследствие чего происходит нарушение образования эритробластов, синтеза глобина и, следовательно, анемии. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем креатинина и гемоглобина в крови. У детей анемия развивается на более ранних этапах ХПН, в отличие от взрослых.

**Нарушения роста и развития.** У детей с ХБП нередко отмечается задержка роста. Причем чем в более раннем возрасте развилась почечная недостаточность, тем значительнее будет отставание в росте. Наиболее выраженные отклонения в физическом развитии выявляются у детей с врожденной патологией органов мочевой системы.

Патогенез нарушений роста до конца не ясен. Возможные причины отставания роста при ХБП:

- эндогенные (почечное заболевание или синдром);
- недостаток белка или калорий в пище;
- нарушение водно-электролитного баланса;
- ацидоз;
- почечная остеодистрофия;
- почечная анемия;
- гормональные нарушения.

Доказано, что задержка роста при ХБП у детей не является следствием недостаточной секреции гормона роста или недостатка инсулиноподобного факто-

ра роста 1. Предполагают, что она обусловлена повышением содержания белков, связывающих инсулиноподобный фактор роста из-за снижения клубочковой фильтрации. Это приводит к снижению биологической активности инсулиноподобного фактора роста 1.

До 50% всех детей пубертатного возраста с ХБП имеют задержку полового созревания и гипогонадизм. Уремия, развившаяся до и во время полового созревания, вызывает более выраженные изменения в экзокринной тестикулярной функции, чем ХБП, развившаяся после созревания гонад.

Нерациональное питание у детей быстро приводит к развитию белково-энергетической недостаточности, которая обычно сочетается с проявлениями остеодистрофии.

**Водно-электролитный дисбаланс.** Среди причин развития ХБП в детском возрасте следует выделить тубулопатии, которые уже на первой стадии ХБП характеризуются электролитными нарушениями. Однако при снижении функции почек особенно тубулярной приводит к нарушению метаболизма натрия, его потери с мочой и обусловленной ею полиурии. Повышенное потребление соли может привести к увеличению объема внеклеточной жидкости с развитием артериальной гипертензии, что в свою очередь усиливает экскрецию натрия. Вызванный таким образом натрийурез приводит к нарушению экскреции калия в дистальных канальцах. Более того, наблюдаемый у больных с почечной недостаточностью ацидоз усугубляет гиперкалиемию, обусловленную выходом внутриклеточного калия в сосудистое русло.

**Геморрагический синдром.** Геморрагические проявления связаны с нарушением тромбообразования, коагуляции и состоянием сосудистого русла. Возможно появление ДВС. Для ХБП не столько характерно уменьшение количества тромбоцитов, сколько тромбоцитарная дисфункция (снижение функциональной активности 3-го тромбоцитарного фактора), генерализованное поражение эндотелия сосудов в звеньях коагуляции и фибринолиза.

**Синдром вторичного иммунодефицита.** Иммунодефицитное состояние – снижение иммунной реактивности, предрасположенность к инфекционным заболеваниям, афебрильное течение инфекционного процесса. Отмечается лимфопения, зависящая от дефицита как Т-, так и В-лимфоцитов.

## **Клиника**

Проявления ХБП зависят от: 1) стадии; 2) выраженности расстройств различных компонентов гомеостаза.

В начальной стадии ХБП больные могут не предъявлять никаких жалоб; клиническая картина обусловлена проявлением заболевания, в результате которого развилась почечная недостаточность. При прогрессировании ХБП, прежде всего, появляются симптомы неврологического синдрома: слабость, сонливость, утомляемость, апатия. Гастроэнтерологический синдром выражается тошнотой,

рвотой, потерей аппетита вплоть до отвращения к пище, поносом (реже запором). Иногда больных можно накормить лишь утром. Обычно диспепсические жалобы связывают с развитием уремического гастрита, однако большее значение, вероятно, имеет уремическая интоксикация, так как после гемодиализа жалобы быстро исчезают. При нарастании почечной недостаточности гастроэнтерологический синдром прогрессирует, появляются признаки энцефалопатии (вялость, раздражительность, бессонница), а также симптомы периферической нейропатии (расстройство чувствительности и моторики).

Задержкой "уремических токсинов" объясняются зуд, носовые и желудочно-кишечные кровотечения, подкожные геморрагии. Анемия может быть одним из первых проявлений почечной недостаточности. Раннее появление анемии присуще пациентам с нефронофтизом Фанкони, почечными дисплазиями, тубулопатиями. Анемия при ХБП нормоцитарная, нормохромная и является одним из фундаментальных факторов, ухудшающих качество жизни больных. К факторам, усугубляющим анемию, можно отнести кровотечения, нарушение питания, недостаточность железа и витаминов. Анемия хорошо переносится больными на ранних этапах. Даже при уровне гемоглобина 80–90 г/л может отсутствовать клиника анемического синдрома, поскольку у пациентов развиваются приспособительные реакции, улучшающие кислородно-транспортную функцию крови. При длительно существующей анемии появляется бледность кожных покровов и слизистых оболочек, астения, анорексия, одышка и нарушение когнитивных функций.

При длительной задержке в организме мочевой кислоты могут появиться боли в суставах – проявление "уремической" подагры. Артериальная гипертония приводит к снижению зрения вследствие развития тяжелой ретинопатии.

Вследствие развивающегося остеопороза могут наблюдаться патологические переломы. Для ренальных остеопатий характерны боли в костях, которые при этом не имеют четкой корреляции с рентгенологической картиной (рис. 21.1).

Боли локализуются, главным образом, в поясничном отделе позвоночника, ребрах, бедренных костях и голенях. Другим симптомом почечных остеопатий являются деформации скелета (рис. 21.2), обусловленные остеомалацией или переломами костей. Последние весьма характерны для ренальных остеопатий. Чаще все-



Рис. 21.1. Признаки остеопороза на рентгенограмме кистей у больного 3 стадии ХБП

**Рис. 21.2. Деформация нижних конечностей у больного 4 стадии ХБП**

го возникают компрессионные переломы тел позвонков, переломы ребер и трубчатых костей. Другим клиническим симптомом недостатка витамина D является миопатия. Периартрит, наблюдаемый у детей с гиперфосфатемией, сопровождается околосуставным воспалением. В его генезе играют роль внескелетная кальцификация и отложения оксипатита кальция. Этот синдром наблюдается, как правило, у пациентов с гиперфосфатемией и высоким уровнем ПТГ. Однако следует отметить, что экстраскелетная кальцификация и, в частности, периартикулярная с явлениями периартрита может возникать и при низком уровне ПТГ в крови в связи с высокой гиперфосфатемией и повышением произведения кальция и фосфора.

Задержка роста и полового созревания у детей также наблюдается в связи со вторичным гиперпаратиреозом. Однако очевидно, что нарушения роста и созревания скелета при ХБП связаны с нарушением белкового обмена и обусловлены не только вторичным гиперпаратиреозом, но также и нарушением метаболизма витамина D и подавлением выработки соматотропного гормона. А уремическая интоксикация до полового созревания обуславливает снижение экзокринной функции гонад с задержкой полового развития ребенка.



## Диагностика

Этапы диагностики ХПН включают:

- Сбор анамнеза заболевания (наличие и продолжительность протеинурии, АГ, задержка физического развития, рецидивирующая инфекция мочевой системы и др.).
- Оценку семейного анамнеза (выявление поликистоза, синдрома Альпорта, системных заболеваний соединительной ткани и др.).
- Объективный осмотр (обнаружение задержки роста, дефицита массы тела, деформаций скелета, признаков анемии, повышения АД, патологии глазного дна, снижение остроты слуха, симптомов гипогонадизма и др.).

- Инструментальные методы обследования – используются для установления этиологии основного заболевания, приведшего к ХБП. Методы исследования включают УЗИ органов мочевой системы с оценкой почечного кровотока, нефросцинтиграфию, денситометрию, по показаниям – микционную цистографию, экскреторную урографию, нефробиопсию и др.
- Клинические, лабораторные и инструментальные исследования для определения тяжести ХБП (оценка уровня креатинина, азота мочевины, СКФ) и выявления осложнений ХБП (определение уровня общего белка, альбумина, калия, натрия, кальция, фосфора, железа, ЩФ, ферритина и трансферрина, паратгормона, гемоглобина, абсолютного числа лимфоцитов, суточной экскреции белка, электролитов, аммиака и титруемых кислот, концентрационной способности почек, оценка кислотно-основного состояния, ЭКГ, ЭхоКГ, мониторингирование АД, денситометрия, рентгенологическое подтверждение остеодистрофии и др.).

В зависимости от заболевания, вызвавшего необратимую гибель нефронов, ХБП может быть диагностирована как на ранних этапах, так и в стадии декомпенсации. Например, при гломерулонефрите с яркими проявлениями заболевания (гематурия, протеинурия, АГ, отёки) ХБП выявляется на ранних стадиях. В случае латентного течения наследственных и врождённых нефропатий ХБП нередко диагностируется только лишь в терминальной стадии.

Наличие у ребёнка жажды, субфебрильной температуры, полиурии, задержки физического развития (более чем на 1/3 от возрастной нормы) должно явиться поводом для исключения развития почечной недостаточности. При выявлении лабораторными исследованиями полиурии, никтурии, гипоиозостенурии, анемии, азотемии, электролитных нарушений, диагноз почечной недостаточности не оставляет сомнений. Уровень мочевины не всегда точно отражает тяжесть нарушений функциональных способностей почек и массу функционирующих нефронов. Мочевина при ряде заболеваний не только фильтруется, но частично реабсорбируется и секретируется. Креатинин крови является более стабильным показателем, величина его секреции и реабсорбции незначительны, поэтому его концентрация в крови используется для определения клубочковой фильтрации. Несколько более точные значения СКФ у детей дает формула Шварца (подробно описана в разделе “Классификация”).

**Дифференциальная диагностика.** В начальных стадиях ХБП полиурия может ошибочно трактоваться как:

- гипопизарный несахарный диабет. Однако, отсутствие эффекта от применения адиурекрина, отрицательная проба с питуитрином, наличие гиперазотемии, позволяют заподозрить развитие почечной недостаточности;

- острая почечная недостаточность. В отличие от ХПН, при ОПН отмечаются внезапное начало и обратная последовательность в развитии олигоанурической и полиурической фазы.

Выраженная анемия при ХБП нередко ошибочно трактуется как анемия неясной этиологии. Резистентность к противоанемической терапии, наличие у больных полиурии, гипостенурии, развитие в дальнейшем гиперазотемии указывают на наличие почечной недостаточности.

В терминальной стадии ХБП практически исключен ошибочный диагноз из-за тяжести характерных клинических проявлений.

## Лечение и прогноз

Основные лечебные мероприятия у детей с ХБП представлены в таблице 21.5.

Основная цель лечения пациентов с ХБП – замедление темпов прогрессирования почечной недостаточности и отдаление времени начала заместительной почечной терапии. Достижение этой цели, наряду с лечением основного заболевания, с нефропротективной терапией используют или иАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА).

Широко используют иАПФ, которые снижают внутр клубочковую гипертензию и гиперфильтрацию, расширяя выносящие артериолы клубочков. Длительное лечение иАПФ позволяет сохранить фильтрационную функцию почек и замедлить темпы снижения СКФ, независимо от наличия АГ.

Препараты оказались эффективными даже при тяжелой ХБП с уровнем креатинина 440–530 мкмоль/л. В случае непереносимости иАПФ рекомендуют БРА. Комбинация иАПФ и БРА, по видимому, в большей степени снижает протеинурию, чем каждый препарат в отдельности, однако чаще вызывает гипотензию и менее эффективно замедляет прогрессирование болезни почек (Kunz R. et al, 2008). Необходимо титровать иАПФ и БРА до умеренных и высоких доз, добиваясь снижения альбуминурии (ROAD, IRMA 2).

Таблица 21.5

### Лечебные мероприятия в зависимости от стадии ХБП

Стадия	СКФ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Характеристика	План действий*
I	≥ 90	Повреждение почек с нормальной или повышенной СКФ	Лечение основной и сопутствующей патологии
II	60–89	Повреждение почек с умеренным снижением СКФ	Оценка уровня прогрессирования ХБП
III	30–59	Умеренное снижение СКФ	Оценка и лечение осложнений
IV	15–29	Значительное снижение СКФ	Подготовка к заместительной терапии
V	< 15 (или диализ)	Почечная недостаточность	Заместительная терапия

\* На каждой стадии следует выполнять рекомендации предыдущих стадий

При появлении признаков почечной недостаточности следует продолжать нефропротективное лечение и начать корректировать, наблюдаемые у ребенка синдромы как медикаментозно, так и с помощью диеты.

### **Диета при ХПН**

Основа диеты при ХПН: малобелковая, но высококалорийная, что способствует профилактике белково-энергетической недостаточности.

*Низкобелковая диета.* Продукты обмена белка играют важную роль для иммунных и неиммунных механизмов прогрессирования ХБП (увеличение почечного плазмотока, приводящего к гемодинамическим нарушениям). Соблюдение низкобелковой диеты на ранних стадиях почечной недостаточности способствует уменьшению избыточного содержания фосфора и замедлению появления вторичного гиперпаратиреодизма и почечной остеодистрофии. Однако у детей, в отличие от взрослых, не рекомендуется резко снижать белок в пищевом рационе. Диета ребёнка в зависимости от возраста, пола, степени выраженности ХБП должна содержать от 0,7 до 1,7 г/кг в сутки, из них 70% – животного происхождения.

Для профилактики белково-энергетической недостаточности (БЭН), риск которой у детей с ХБП выше, чем у взрослых, при вынужденном исключении из диеты ряда продуктов необходима их адекватная замена другими, равнозначными по пищевой и биологической ценности. Рекомендовано применение кетоаналогов аминокислот, а также употребление продуктов из сои.

*Гипофосфатная диета.* Гипофосфатную диету необходимо соблюдать при СКФ < 50 мл/мин, при этом содержание фосфора в суточном рационе не должно превышать 800–1000 мг. К богатым фосфатами продуктам относятся: молоко и молочные продукты, бобы, соя, фасоль, горох, чечевица, белковые продукты (яйца, баранина, птица, ливер, печень, лососевые рыбы, сардины, сыры), хлебные и крупяные изделия (кукурузный хлеб, ячмень, отруби, вафли), кола, шоколад, орехи.

Так как детям трудно соблюдать гипофосфатную диету, то, начиная с ранних стадий ХПН, при содержании в пище > 1 г фосфатов в сутки назначают вещества, связывающие фосфаты.

*Гипокалиемическая диета.* Развитие почечной недостаточности характеризуется гиперкалиемией вследствие снижения почечной экскреции калия. Поэтому рекомендуется исключение продуктов, богатых калием (шпинат, огурцы, картофель, морковь, салат-латук, петрушка, спаржа, хрен, одуванчик, чеснок, черная смородина, бананы, капуста, грейпфруты, редис, помидоры, курага, изюм, чернослив, все бобовые культуры, чечевица, горох, фасоль, бобы, ржаной хлеб, крупа овсяная, киви, картофель, авокадо, брокколи, печень, молоко, ореховое масло, цитрусовые, виноград).

### **Синдромальное лечение**

**Артериальная гипертензия.** Коррекция АД замедляет наступление терминальной почечной недостаточности и снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Важное значение имеет ограничение соли в диете. Целью антигипер-



тензивной терапии является поддержание АД на уровне нормальных цифр согласно центральным таблицам. В то же время снижение АД ниже нормы может увеличить прогрессирование ХБП (AIPRD; K/DOQI, 2004; UKRA, 2007).

На стадии почечной недостаточности, как правило, монотерапия не приводит к стабилизации уровня АД, поэтому рекомендуется комбинированная терапия антигипертензивными препаратами, относящимися к различным группам. Наряду с иАПФ и БРА можно назначить бета-блокаторы, диуретики, альфа-блокаторы, антагонисты кальция. Необходимо учитывать коррекцию дозы препаратов, выводящихся почками.

**Отеки.** При отеках необходим регулярный контроль веса утром после туалета. Рекомендуется диета с ограничением натрия  $<2,4$  г/сут (соли соответственно  $<6$  г/сут). Заменители соли содержат большое количество калия и не рекомендуются при ХБП.

Для устранения задержки жидкости применяют тиазидовые диуретики однократно при 1–3 стадиях ХБП, петлевые диуретики 1–2 раза в сутки при 4–5 стадиях. При выраженных отеках возможна комбинация тиазидовых и петлевых диуретиков. У пациентов со СКФ  $<30$  мл/мин калийсберегающие диуретики могут быть опасны вследствие гиперкалиемии.

При нефротическом синдроме, несмотря на массивную потерю белка, содержание в пище белка животного происхождения не должно превышать  $0,8$  г/кг. При снижении концентрации альбумина в крови  $<2,5$  г/л рекомендуют инфузии бесолевого альбумина  $1$  г/кг в сутки.

**Уремия.** Энтеросорбенты способны в небольшой степени связывать токсические продукты в кишечнике и выводить их из организма. В качестве энтеросорбентов можно использовать энтеродез, полифепан. При использовании энтеросорбентов необходимо помнить, что их назначают натощак и через  $1,5$ – $2$  часа после приема основных лекарственных препаратов.

Важно следить за регулярностью действия кишечника, при необходимости – назначать слабительные средства (лактолоза) или производить очистительные клизмы.

При СКФ  $<15$  мл/мин требуется ограничение животного белка до  $0,6$  г/кг массы тела. Только в случае сочетания ХБП и нефротического синдрома допустимо потребление белка в объеме  $0,8$  г/кг массы тела. При соблюдении низкобелковой диеты у больных пониженного питания могут возникнуть проблемы, связанные с катаболизмом собственных белков. В таких случаях рекомендуются кетоновые аналоги аминокислот (кетостерил), которые в организме ферментативно преобразуются в соответствующие L-аминокислоты, расщепляя при этом мочевины.

**Коррекция ацидоза.** Ярких клинических проявлений ацидозов обычно не дает. Необходимость его коррекции обусловлена тем, что при ацидозе возможно развитие костных изменений за счет постоянной задержки водородных ионов; кроме того, ацидоз способствует развитию гиперкалиемии.

При умеренном ацидозе ограничение белка в диете приводит к повышению рН. В нетяжелых случаях для купирования ацидоза можно применять соду (натрия гидрокарбонат) внутрь в суточной дозе 3–9 г или натрия лактат 3–6 г в сутки. Натрия лактат противопоказан при нарушениях функции печени, сердечной недостаточности и других состояниях, сопровождающихся образованием молочной кислоты. В нетяжелых случаях ацидоза можно использовать также натрия цитрат внутрь в суточной дозе 4–8 г. При выраженном ацидозе вводится натрия гидрокарбонат внутривенно в виде 4,2% раствора. Количество необходимого для коррекции ацидоза 4,2% раствора можно рассчитать следующим образом:

$$0,6 \times \text{ВЕ} \times \text{масса тела (кг)},$$

где ВЕ – дефицит буферных оснований (ммоль/л).

Если не представляется возможным определить сдвиг буферных оснований и рассчитать их дефицит, можно вводить 4,2% раствор соды в количестве около 4 мл/кг. Внутривенное введение раствора соды в количестве более 150 мл требует особой осторожности из-за опасности угнетения сердечной деятельности и развития сердечной недостаточности.

При использовании натрия гидрокарбоната уменьшается ацидоз и вследствие этого количество ионизированного кальция также снижается, что может привести к появлению судорог. В связи с этим целесообразно внутривенное введение 10 мл 10% раствора кальция глюконата.

Относительными противопоказаниями к вливанию щелочей являются: отеки, сердечная недостаточность, высокая артериальная гипертензия, гипернатриемия. При гипернатриемии рекомендуется сочетанное применение соды и 5% раствора глюкозы в соотношении 1:3 или 1:2.

**Метаболические нарушения.** Прием поваренной соли больным ХПН без отечного синдрома и артериальной гипертензии не следует ограничивать. Резкое и длительное ограничение соли ведет к дегидратации больных, гиповолемии и ухудшению функции почек, нарастанию слабости, потере аппетита. Рекомендуемое количество соли в консервативной фазе ХПН при отсутствии отеков и артериальной гипертензии составляет 10–15 г в сутки. При развитии отечного синдрома и выраженной артериальной гипертензии потребление поваренной соли следует ограничить. Больным хроническим гломерулонефритом с ХПН разрешается 3–5 г соли в сутки, при хроническом пиелонефрите с ХПН – 5–10 г в сутки (при наличии полиурии и так называемой сольтеряющей почки). Желательно определять количество натрия, выделяемого с мочой за сутки, для того, чтобы рассчитать необходимое количество поваренной соли в диете.

В полиурической фазе ХПН могут иметь место выраженные потери натрия и калия с мочой, что приводит к развитию гипонатриемии и гипокалиемии.

Для того чтобы точно рассчитать количество натрия хлорида (в г), необходимое больному в сутки, можно воспользоваться формулой: количество выделенного натрия с мочой за сутки (в г)  $\times 2,54$ . Практически добавляют в пищу больно-

го 5–6 г поваренной соли на 1 л выделенной мочи. Количество калия хлорида, необходимое больному в сутки для профилактики развития гипокалиемии в полиурической фазе ХПН, можно рассчитать по формуле: количество выделенного калия с мочой за сутки (в г)  $\times 1,91$ . При развитии гипокалиемии больному дают овощи и фрукты, богатые калием, а также калия хлорид внутрь в виде 10% раствора, исходя из того, что 1 г калия хлорида (т.е. 10 мл 10% раствора калия хлорида) содержит 13,4 ммоль калия или 524 мг калия (1 ммоль калия = 39,1 мг).

При умеренной гиперкалиемии (6–6,5 ммоль/л) следует ограничить в диете продукты, богатые калием, избегать назначения калийсберегающих диуретиков, принимать ионообменные смолы (резониум по 10 г 3 раза в день на 100 мл воды).

При гиперкалиемии 6,5–7 ммоль/л целесообразно добавить внутривенное введение глюкозы с инсулином (8 ЕД инсулина на 500 мл 5% раствора глюкозы).

При гиперкалиемии выше 7 ммоль/л имеется риск осложнений со стороны сердца (экстрасистолия, атриовентрикулярная блокада, асистолия). В этом случае, кроме внутривенного введения глюкозы с инсулином, показано внутривенное введение 20–30 мл 10% раствора кальция глюконата или 200 мл 5% раствора натрия гидрокарбоната.

**Дислипидемия.** Лечение дислипидемии у больных ХБП направлено не только на уменьшение прогрессирования ХБП, но и на профилактику развития сердечно-сосудистых осложнений. С этой целью используются гиполипидемическая диета, ингибиторы ГМГ-Ко-А-редуктазы (статины), секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы – СЖК). Статины к которым относятся парвастатин, оторвастатин назначаются в дозе 10–20 мг/сут. Ионообменные смолы – холестирамин, в суточной дозе 240 мг/кг. Лечение должно проводиться под контролем анализа крови.

**Анемия.** Анемией у детей до 2-летнего возраста считается уровень гемоглобина менее 100 г/л, от 2 лет до пубертатного возраста – ниже 110 г/л согласно рекомендациям NICE.

Для диагностики анемии используют следующие лабораторные параметры:

- концентрация гемоглобина – для установления степени анемии; MCV (средний объем эритроцита) и MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците) – для определения типа анемии;
- абсолютное число ретикулоцитов – для оценки активности эритропоэза;
- содержание ферритина плазмы/сыворотки – для определения депо железа;
- процент гипохромных эритроцитов или сатурация трансферрина или содержание ретикулоцитов – для оценки функциональной доступности железа;
- С-реактивный белок плазмы/сыворотки – для определения воспаления (уровень доказательности В).

Основным методом лечения нефрогенной анемии – заместительная терапия препаратами эритропоэтина (ЭПО). Однако до использования ЭПО необходимо

провести полное выше представленное обследование. Терапию ЭПО начинают только при наличии:

- сывороточного ферритина более 100 (200–500) мкг/л; количества гипохромных эритроцитов менее 10% (или сатурации трансферрина более 20% (35–40), или концентрации гемоглобина ретикулоцитов более 29 (35) пг в клетке).

В случае если исходные данные не соответствуют требуемым, то для достижения целевого гемоглобина следует назначить терапию препаратами железа.

- Доза железа составляет 3–5 мг/кг/с и 200 мг/с для подростков (мальтофер, мальтофер-фол, железа фурумат, феролек-здоровье). Внутривенное введение железа (венофер) показано при плохой переносимости железа внутрь, при недостаточном его всасывании, больным на гемодиализе.
- Длительность лечения составляет 3–4 недели. Мониторинг лабораторных исследований проводят каждые 2 недели. В случае отсутствия эффекта необходимо провести дополнительное обследование для исключения других причин, приводящих к нарушению усвоения железа:
  - хронические кровопотери, в том числе и кишечные (анализ на скрытую кровь;
  - гемоглобинопатии;
  - гиповитаминозы (дефицит фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>);
  - побочные эффекты от приема некоторых медикаментов (цитостатиков, иАПФ);
  - злокачественные образования.

При достижении целевого уровня железа назначаются препараты ЭПО. В качестве выбора препаратов для замещения ЭПО можно использовать:

- Препараты короткого действия – **эпоэтин-α** (эпокомб, эпокрин, эпрекс), **эпоэтин-β** (эпоэтин, эпостим, эритроestim, рекормон, веро-эпоэтин).
- Препараты длительного действия – **дарбэпоэтин-α (аранесп)**, характеризующиеся большим периодом полувыведения, что позволяет реже вводить препарат, при этом механизм действия и эффективность терапии аналогичны препаратам короткого действия.

Лечение анемии препаратами ЭПО проводится в 2 этапа:

- 1 этап – коррекция (достижение целевого уровня гемоглобина);
- 2 этап – поддерживающая терапия.

Первый этап – стартовая доза **препаратами короткого действия** у детей в **додиализном периоде** составляет 50–100 Ед/кг/неделю – с введением 1–3 раза в неделю; у детей в **диализный период** доза составляет 100–150 Ед/кг/неделю, а детям до 20 кг – 200 Ед/кг/неделю, при 3-х кратном введении. При лечении препаратами **длительного действия** начальная доза составляет 0,75 мкг/кг каждые 2–4 недели в **додиализный период**. В **диализный период** доза препарата составляет 0,45 мкг/кг при однократном введении в 1–2 недели.

Второй этап – доза препаратов ЭПО сохраняется, но сокращается кратность введения (до 1 раза в неделю для препаратов короткого действия, и до 1 раза в 2–4 недели для препарата длительного действия).

В период коррекции анемии необходимо проводить мониторинг гемоглобина каждую неделю. При отсутствии прироста гемоглобина на 7 г/л за 2–4 недели – доза ЭПО должна быть увеличена на 50%. Если абсолютное повышение уровня гемоглобина после начала терапии превышает 25 г/л в 4 недели или уровень гемоглобина превышает целевой, то еженедельная доза препарата ЭПО должна быть снижена на 25–50%.

В период поддерживающей терапии используется оттитрованная доза ЭПО с мониторингом гемоглобина 1 раз в 3–4 недели.

При лечении нефрогенной анемии используют также витамины: фолиевая кислота и  $B_{12}$  (цианокобаламин). Рекомендованы следующие схемы:

- Цианокобаламин – 400–500 мкг/сут на протяжении 4–6 недель. В поддерживающем режиме цианокобаламин вводят 1 раз в неделю в течение 2 месяцев, а потом 2 раза в месяц по 400–500 мкг.
- Фолиевая кислота – 5–15 мг/сут в течение 2–3 недель.

**Нарушения фосфорно-кальциевого обмена и адинамической костной болезни у пациентов с ХБП.** Лечебная тактика по коррекции фосфорно-кальциевого обмена у детей с ХБП определяется степенью биохимических сдвигов фосфорно-кальциевого гомеостаза и структурных нарушений костной ткани. В связи с чем необходимо проводить мониторинг сывороточных уровней кальция, фосфора и интактного паратгормона. Частота этих измерений должна основываться на стадии хронического заболевания почек (табл. 21.6). Целевой диапазон плазменных уровней интактного ПТГ при различных стадиях ХБП показан в табл. 21.7.

Таблица 21.6

**Динамический контроль показателей фосфорно-кальциевого обмена у детей с ХПН**

Стадия ХБП	СКФ мл/мин	Измерение Са и Р	Измерение ПТГ
3	30–59	Каждые 6 мес	Каждые 6 мес.
4	15–29	Каждые 3 мес	Каждые 3 мес.
5	<15 или диализ	Каждый 1 мес	Каждый 1 мес.

Таблица 21.7

**Целевые значения паратгормона**

Стадия ХБП	СКФ мл/мин	Целевые уровни ПТГ
3	30–59	35–70 пг/мл (3,85–7,7 пмоль/л)
4	15–29	70–110 пг/мл (7,7–12,1 пмоль/л)
5	<15 или диализ	200–300 пг/мл (16,5–33,0 пмоль/л)

У большинства больных с почечной недостаточностью или на поддерживающем диализе имеется какая-либо форма ассоциированной с ХБП остеодистрофии. Несмотря на значительные достижения в понимании патофизиологии, профилактики и лечении остеодистрофии при ХБП, адекватной замены для биопсии кости в верификации гистологического типа остеодистрофии не разработано. Для оценки костной патологии при ХБП рентгенография костей не показана, но она полезна для выявления тяжелой кальцификации периферических сосудов. У больных с переломами и у лиц с известными факторами риска остеопороза следует измерять минеральную плотность кости (МПК) при помощи денситометрии.

*Коррекция уровня сывороточного Са у детей с 3–5 ст. ХБП.* При гипокальциемии ниже 2,1 ммоль/л и нормальной концентрации фосфора коррекцию кальция проводят приемом витамина D (перорально кальцитриол – 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (рокалтрол, остеотриол) и аналог активного метаболита витамина D – 1α(OH)D<sub>3</sub> альфакальцидол (перорально Альфа D<sub>3</sub> Тева, Эталфа) в начальной дозе 5–10 нг/кг/сут и кальция карбоната не более 2 г/сут. Далее данную терапию следует продолжить даже при достижении целевого уровня кальция (2,37 ммоль/л), при сохранении уровня фосфора не более 1,49–1,78 ммоль/л. В случае увеличения концентрации кальция выше 2,37 ммоль/л следует определить уровень паратгормона и при его повышении выше 300 пг/мл возможно назначение цинакальцита в начальной дозе 30 мг/сут, а витамин D и препараты кальция отменяют.

*Коррекция уровня сывороточного фосфора (Рi) у детей с 3–5 стадией ХБП.* При концентрации сывороточного Рi менее или равному 1,78 ммоль/л продолжить прием витамина D и решить вопрос о диете с ограничением продуктов, содержащих фосфор (потребление фосфора следует ограничивать до 800–1000 мг/сут и корректировать на пищевую потребность в белке. При незначительном повышении сывороточного Рi в пределах 1,78–1,94 ммоль/л, при сниженной концентрации сывороточного Са продолжить прием витамина D (уменьшить дозу на 25–50%) и начать фосфатсвязывающие препараты (кальцесодержащие или альмагель (не более 1 мес.), севеламер, ренагель (400–800 мг/сут). При выраженном повышении концентрации сывороточного Рi более 1,94 ммоль/л и при нормальной или повышенной концентрации Са приостановить прием витамин D, продолжить фосфатсвязывающие препараты: безкальциевые, безалюминиевые и безмагниевые (севеламер, ренагель), определить кальцийфосфорное производство и концентрацию ПТГ. При повышении кальцефосфорного производства выше 4,4 ммоль<sup>2</sup>/л<sup>2</sup> и ПТГ более 300 пг/мл (33,0 пмоль/л) начать терапию цинакальцитом и продолжить прием фосфатсвязывающих препаратов. У больных 5 стадией ХБП повысить клиренс фосфора при диализе.

*Коррекция уровня сывороточного ПТГ у детей с 3–5 стадией ХБП.* Коррекция гиперпаратиреозидизма проводится витамином D и кальцимитетиками (цинакальцетом или парикальцитолом). При уровне паратгормона ниже 150 пг/мл и Са 2,37 ммоль/л следует назначить витамин D. Однако при повышении сыво-

роточного фосфора терапию витамином D следует приостановить, назначая фосфобиндеры, не содержащие кальций (севеламер, ренагель). При повышении паратгормона выше 300 пг/мл и нормальном или повышенном уровне Са следует использовать кальцимиметики: цинокальцет в суточной дозе 30–60 мг. У пациентов 5 стадией ХБП возможно использование внутривенного парикальцитола в дозе 3–5 мг при разовом введении. Данную терапию возможно сочетать с использованием фосфобиндеров, не содержащих кальция (севеламер, ренагель) в дозе 400–800 мг/сут при повышенном уровне фосфора.

#### **Показания для паратиреоидэктомии:**

- Паратиреоидэктомию нужно рекомендовать больным с тяжелым гиперпаратиреозом (стойкие сывороточные уровни интактного ПТГ > 800 пг/мл [88,0 пмоль/л]), ассоциированным с гиперкальциемией и/или гиперфосфатемией, которые рефрактерны к медикаментозной терапии.
- Эффективная хирургическая терапия тяжелого гиперпаратиреоза может быть выполнена посредством субтотальной паратиреоидэктомии или полной паратиреоидэктомии с аутоотрансплантацией паратиреоидной ткани.

У больных, перенесших паратиреоидэктомию, следует сделать следующее:

- Необходимо измерять уровень ионизированного кальция в крови каждые 4–6 часов в течение первых 48–72 часов после операции, и затем дважды в день до его стабилизации.
- Если уровни ионизированного или скорректированного общего кальция в крови падают ниже нормальных (0,9 ммоль/л, соответствующих скорректированному общему кальцию 1,80 ммоль/л), следует начать инфузию глюконата кальция со скоростью 1–2 мг элементарного кальция на килограмм веса тела в час и регулировать ее для поддержания ионизированного кальция в нормальном диапазоне (1,15–1,36 ммоль/л). *Ампула с 10,0 мл 10% глюконата кальция содержит 90 мг элементарного кальция.*
- Инфузия кальция должна быть постепенно уменьшена, когда уровень ионизированного кальция достигнет нормального диапазона и будет оставаться стабильным.
- Если возможен пероральный прием, больному рекомендуется принимать карбонат кальция по 1–2 г х 3 раза в день, а также кальцитриол до 2 мкг/сут, и дозы этих препаратов должны регулироваться по мере необходимости, чтобы поддерживать уровень ионизированного кальция в нормальном диапазоне.
- Если больной до операции принимал фосфатсвязывающие препараты, эта терапия может быть прекращена или уменьшена в зависимости от уровня сывороточного фосфора.

Визуализация паращитовидных желез изотопным сканированием с <sup>99</sup>Tc-Sestamibi, ультразвуковым исследованием, компьютерной или ядерной магнит-

ной резонансной томографией должна быть выполнена до повторной операции – операции ревизии парашитовидных желез.

**Коррекция нарушения роста.** Коррекция роста у детей проводится рекомбинантными гормонами роста человека (РГРЧ). В группу кандидатов для лечения РГРЧ предлагается включать детей с ХБП и задержкой роста ниже 3 перцентиля. Перед началом терапии РГРЧ следует корректировать факторы, влияющие на рост: метаболический ацидоз, электролитные нарушения, белково-энергетическую недостаточность, нарушения костного обмена, гипотиреоз. Коррекция этих факторов обеспечивает эффективность терапии РГРЧ.

До начала терапии следует оценить SDS роста, SDS скорости роста, абсолютную скорость роста, стадию пубертата и костный возраст. Также необходимо провести рентгенографию тазобедренных и коленных суставов (для исключения развития эпифизеолиза головки бедренной кости), фундоскопию, исследовать функцию щитовидных желез, определить уровень гликемии и ПТГ.

Общепринятой рекомендуемой дозой РГРЧ у детей с ХПН является 0,05 мг/кг/сут (0,35 мг/кг в неделю или 28–30 Ед/м<sup>2</sup> в неделю), ежедневно на ночь в виде подкожных введений. Лечение рГР прекращают при закрытии эпифизарных зон роста или при достижении целевого роста.

### ***Заместительная почечная терапия при 5 стадии ХБП***

Проблема замещения утраченных почечных функций у детей сложна и до настоящего времени в значительной мере не решена во всем мире. Это обусловлено технической сложностью выполнения маленькому ребенку пересадки почки, созданием длительно функционирующего сосудистого доступа для проведения гемодиализа, а также трудностью медикаментозного замещения утраченных гуморальных функций почек. Принятие решения о заместительной почечной терапии должно быть своевременным, чтобы предотвратить необратимые последствия уремии для опорно-двигательного аппарата, задержку развития ребенка и поражение внутренних органов.

Показания к началу заместительной почечной терапии (перитонеального диализа, гемодиализа) у детей с ХПН включают:

- СКФ < 15 мл/мин×1,73м<sup>2</sup>;
- появление симптомов и осложнений уремии: перикардита, рефрактерных к терапии отеков, тяжелого ацидоза, тошноты, рвоты, нарушений свертывания крови, нейропатии, выраженной белково-энергетической недостаточности при СКФ < 15–20 мл/мин×1,73 м<sup>2</sup>.

Для адекватного гемодиализа необходимо проведение сеансов длительностью 4–5 часов не менее 3-х раз в неделю.

Абсолютных противопоказаний к проведению гемодиализа нет, но возможны случаи, когда по техническим причинам провести сеанс гемодиализа невоз-



можно. В этих ситуациях показано проведение перитонеального диализа (особенно у детей раннего возраста).

Как стартовый метод лечения предпочтительно использовать перитонеальный диализ, который позволяет лучше сохранять остаточную функцию почек и более благоприятен для сердечно-сосудистой системы.

Диализную терапию у детей с ХПН имеет смысл начинать только с целью последующей трансплантации почек, так как сроки пребывания ребенка на диализе ограничены. Желательно, чтобы время ожидания трансплантации у ребенка не превышало 1–2 года, а при прогрессировании отставания в росте и развитии, при нарастании явлений почечной остеодистрофии – значительно меньше.

**Трансплантация почки** у детей является оптимальным методом коррекции терминальной стадии ХПН у ребенка. Основным источником органов для детей являются взрослые доноры. Пороговыми размерами ребенка, после достижения которых возможна трансплантация почки от взрослого донора, являются рост 70 см и вес 10 кг. Для трансплантации почки у детей могут использоваться как трупные органы, так и почка от живого родственного донора.

После пересадки почки ребенок в течение всего периода функционирования трансплантата должен получать иммуносупрессивную терапию, направленную на профилактику отторжения.

**Оценка эффективности лечения.** Об эффективном лечении ХПН свидетельствует отсутствие прогрессирующего повышения уровня креатинина и азота мочевины в крови, отсутствие анемии, остеодистрофии и других осложнений ХПН, нормальное развитие и удовлетворительное самочувствие больных.

## **Прогноз**

Каждый из методов заместительной почечной терапии имеет тот или иной период выживаемости, и трансплантация также не конечный этап, а только один из этапов лечения. После потери функции трансплантата возможен возврат на перитонеальный диализ или, при потере функции брюшины, перевод на гемодиализ с последующей повторной трансплантацией. ХПН у детей является прогрессирующим заболеванием и смертность среди детей, получающих диализную терапию, в 30–150 раз выше, чем в общей популяции. Фактически на современном этапе ожидаемая продолжительность жизни для ребенка, попавшего на диализ до 14-летнего возраста, составляет около 20 лет (данные США). Поэтому диагностический и терапевтический подход к ХПН должен быть направлен на первичную профилактику, диагностику на ранних стадиях и активное лечение на всех этапах.

## Глава 22.

### Почечная недостаточность

Почкам принадлежит важнейшая роль в поддержании гомеостаза – постоянства внутренней среды организма. Почечная недостаточность развивается в условиях, когда почки не способны выполнять работу по жизнеобеспечению организма из-за заболевания или повреждения. Различают острую и хроническую почечную недостаточность.

#### **Острая почечная недостаточность**

**Острая почечная недостаточность (ОПН)** – полиэтиологичный синдром, характеризующийся острым нарушением почечных функций, приводящих к расстройству гомеостаза. ОПН развивается за период от нескольких часов до нескольких дней в ответ на различные повреждения и проявляется гипергидратацией, азотемией, нарушением КОС и электролитного баланса. Особенностью течения ОПН является его цикличность с возможностью полного восстановления нарушенных почечных функций (Ермоленко Е.М., 2000).

До настоящего времени ОПН остаётся грозным состоянием, летальность при котором составляет от 10% до 75%. Широкий разброс данных относительно выживаемости связан с различным характером заболеваний, которые привели к развитию ОПН.

**Эпидемиология ОПН.** В периоде новорожденности частота ОПН, требующей диализа составляет 1 случай на 5000 новорожденных. По официальным данным, у 8–24% новорожденных, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии, диагностируется ОПН. В периоде новорожденности наибольший удельный вес среди причин ОПН принадлежит порокам развития ОМС, врожденным порокам сердца, преренальным (дегидратация, кровотечение, сепсис, аноксия) и ренальным факторам. Для новорожденных характерно развитие неолигурической ОПН (Grylack L. et al., 1982).

По данным отделения реанимации ДГКБ святого Владимира г. Москвы, до середины 90-х годов среди новорожденных, поступавших в реанимационное отделение с хирургической патологией (гастрошизис, язвенный энтероколит, атрезия пищевода, диафрагмальная грыжа, сепсис), ОПН выявлялась у 34% больных, в основном у детей с олигурией. После введения 100% биохимического скринингового контроля частота ОПН среди новорожденных с хирургической патологией достигла 92% (неолигурическая – 73%, олигурическая – 19%) (Мельникова Н.И. и соавт. 2006).

Высокая летальность наблюдается у новорожденных с врожденной сердечной недостаточностью или с аномалиями развития ОМС, низкая – у детей с гипоксией, шоком или сепсисом (Папаян А.В. и соавт., 2000).

В возрасте от 6 месяцев до 5 лет частота ОПН составляет 4–5 случаев на 100000 детского населения. Основной причиной ОПН в этом возрасте является гемолитико-уремический синдром (ГУС).

В раннем и среднем школьном возрасте структура ОПН определяется заболеванием гломерулярного аппарата почек и составляет 1 случай на 100000 детей. В старшем возрасте среди причин ОПН первенствуют системные васкулиты, БПГН, шоковые состояния, реже ТИН. Следует отметить, что вследствие функциональной незрелости почек дети раннего возраста более подвержены развитию ОПН в ответ на стрессовые ситуации, чем дети старшего возраста и взрослые (Зверев Д.В. и соавт., 2005).

**Этиология ОПН.** Причины развития ОПН принято разделять на преренальные, ренальные и постренальные (Ермоленко Е.М., 2000).

*Преренальные факторы.* К нарушению почечного кровотока могут привести дегидратация (в том числе и внутриутробная), гемодинамические расстройства, гипоксия, сепсис, шок, врожденные пороки сердца, застойная сердечная недостаточность и другие состояния, приводящие к гиповолемии и снижению почечной перфузии. Преренальная ОПН может перейти в ренальную в результате прогрессирования повреждений почечной паренхимы.

*Ренальные факторы.* Причины поражения почек разнообразны: поражения клубочкового аппарата при ГН, ГУС; инфекционные нефропатии (лептоспироз, малярия), мочекишечная нефропатия (синдром распада опухоли при лечении цитостатиками), системные васкулиты, тромбозы почечных сосудов. А также ятрогенные воздействия в ante- и постнатальном периодах. Речь идет о лекарственных воздействиях и заболеваниях не только самого ребенка, но и беременной женщины. К этим состояниям относятся: лекарственные нефропатии при использовании антибиотиков, НПВС, иАПФ, рентгеноконтрастных средств, ЦсА и др.

*Постренальные факторы.* Обструкция мочевых путей, обусловленная врожденными аномалиями развития ОМС (клапан и стриктура уретры, уретероцеле, обструкция мочеточниково-лоханочного и мочеточниково-пузырного сегментов) – частая причина ОПН. Другие причины ОПН постренального характера: инфекции (при диссеминированном кандидозе у новорожденных возможно развитие ОПН в результате двухсторонней блокады лохано-мочеточникового соустья грибковыми эмболами), уролитиаз (при гиперкальциемии возможно образование камней даже у новорожденных и особенно у недоношенных), опухоли, сгустки крови во время операции, ретроперитонеальный фиброз.

В связи с незрелостью почек в периоде новорожденности функциональная ОПН встречается значительно чаще, чем в старшем возрасте. Этому способствует: относительно высокое сопротивление почечному кровотоку при низком перфузионном давлении, повышенная чувствительность к гиповолемии, гипоксии и ацидозу. У 72% новорожденных причиной острой олигурии является снижение почечной перфузии, и только у 28% она обусловлена обструкцией или по-

вреждением собственно почек. Причинами снижения почечной перфузии является застойная сердечная недостаточность, респираторный дистресс-синдром, гипоксия, сепсис, дегидратация, гиповолемия, артериальная гипотензия (Байбарина Е.Н. и соавт., 2000).

Тромбоз почечных артерий является осложнением катетеризации пупочной артерии и встречается, как правило, на первом месяце жизни. Тромбоз почечной вены, чаще бывает у детей, родившихся от матерей с диабетом, и проявляется гематурией, протеинурией, увеличением объема живота и АГ. При обструктивных уropатиях, ликвидация препятствия не всегда приводит к восстановлению диуреза, так как у новорожденных врожденная обструкция мочевого тракта в 90% случаев сочетается с почечной дисплазией.

В манифестации ОПН у детей старшего возраста значительная роль (более 50%) принадлежит патологии почек, связанной с поражением клубочкового аппарата (системные васкулиты, ГН, ГУС и др.). В остальных случаях в реализации ОПН (функциональной и/или органической) участвуют преренальные и постренальные факторы (дегидратация, кровотечение, сепсис, гипоксия, шок, тромбоз почечной вены), приводящие к острому канальцевому некрозу.

**Патогенез ОПН.** Ведущими патофизиологическими звеньями в развитии симптомов ОПН являются водно-электролитные нарушения, метаболический ацидоз, накопление углекислоты, усиление вентиляции лёгких, поражение лёгких и патологическое дыхание.

В течение органической ОПН выделяют три фазы:

- *начальная* – воздействие повреждающего агента на эпителиальные клетки канальцев;
- *основная* – сохранение относительно низкой СКФ; эта фаза может продолжаться несколько дней или недель;
- *фаза восстановления нормальной СКФ и функций канальцев.*

Главной отличительной особенностью почек у доношенного новорожденного является низкая СКФ и минимальный почечный кровоток. Последний – результат сочетания низкого среднего АД и высокого внутривисцерального сосудистого сопротивления. Низкая СКФ, достаточная для роста и развития ребенка в нормальных условиях, при эндогенной и экзогенной стрессовой ситуации способствует повреждению почек. Гемодинамические нарушения ведут к дальнейшему снижению СКФ.

У новорожденных также весьма ограничена физиологическая способность почек как к концентрированию, так и к разведению мочи, следовательно, возможности регуляции нарушений гемостаза минимальны. В тоже время, функционирующие нефроны у новорожденного находятся в юкстамедуллярном слое и относительно хорошо защищены от гипоксии. Поэтому, преходящая ишемия почек у новорожденных, хотя возникает достаточно часто (при неблагоприятном течении родов, развитии асфиксии), но редко приводит к истинному кор-

тикальному некрозу. Фактически почки реагируют на изменение гемодинамики и гипоксию только снижением СКФ. После нормализации гемодинамики и ликвидации повреждающего агента исчезают и нарушения функции почек.

В ряде случаев прогрессирование нарушений общей гемодинамики и циркуляции крови, резкое обеднение почечного кровотока вызывают почечную афферентную вазоконстрикцию с перераспределением ренального кровотока. При тяжелой ишемии коркового слоя почки СКФ падает практически до нуля, с последующим ишемическим некрозом эпителия извитых канальцев почек. Основным клиническим признаком острого тубулярного некроза является развитие олигоанурии.

Синдром ОПН может быть обусловлен воспалительным процессом в паренхиме почек (острый гломерулонефрит, быстро прогрессирующий нефрит, острый тубулоинтерстициальный нефрит). Наряду с ишемией, паренхиматозному поражению почек способствует эндогенная интоксикация (микробные токсины, провоспалительные медиаторы, биологически активные вещества, свободные радикалы кислорода и др.), а также нарушения в системе свертывания крови.

У больных с тяжелым нефротическим синдромом ОПН может быть связана с отеком интерстициальной ткани, повышением гидростатического давления в проксимальных канальцах и боуеновой капсуле и, соответственно, со снижением фильтрационного давления и величины скорости клубочковой фильтрации. Гемодиализ с массивной ультрафильтрацией или введение альбумина, устраняющего интерстициальный отек, способны восстановить функцию почек.

В ряде случаев анурия при гломерулярном поражении почек может быть следствием обтурации канальцев белковыми массами или кровяными сгустками, например, у больных с IgA-нефропатией с эпизодами макрогематурии.

При септических состояниях патогенетическим звеном является тяжёлый анаэробный бактериальный шок и связанный с ним гемолиз. При этом важная роль в развитии ОПН принадлежит ФНО, ИЛ-1, усиленной продукции депрессорных ПГ1,2 и ПГЕ2, тромбксана A2, лейкотриенов и др.

Несмотря на многообразие этиологических факторов органической ОПН, её патогенез состоит из следующих основных патологических процессов [Gaudio K.M., Siegel N.J., 1987]:

- почечная вазоконстрикция, вызывающая тканевую ишемию;
- снижение проницаемости гломерулярных капилляров, приводящее к падению СКФ;
- обструкция канальцев клеточным детритом;
- транспителиальный обратный ток фильтрата в околоканальцевое пространство.

Патологические изменения при ОПН в большинстве случаев ограничиваются различной степенью дистрофических изменений нефрона, которые в большинстве своем со временем обратимы.

**Клинические признаки и симптомы ОПН.** Клинические проявления ОПН включают:

- олигоанурию (не всегда);
- отеки (не всегда);
- отек легких;
- артериальную гипертензию;
- сердечную недостаточность;
- неврологические нарушения (судороги, кома);
- отсутствие аппетита, тошноту, рвоту, вздутие живота;
- повышение уровня креатинина и мочевины в крови;
- гиперкалиемию (не всегда);
- гипонатриемию;
- метаболический ацидоз.

**Олигурия** является основным клиническим проявлением ОПН. Первое мочеиспускание обычно происходит вскоре после рождения ребенка. В первые двое суток объем выделяемой мочи составляет не менее 0,5–1 мл/кг/час, а в дальнейшем может возрасти до 4 мл/кг/час (табл. 22.1). Сохранение объема выделяемой мочи после первых дней жизни в пределах менее 1 мл/кг/час можно расценивать как олигурию. Снижение диуреза ниже 1 мл/кг/час, тем более развитие анурии (отсутствие мочи в течение 24 часов) должны насторожить врача. Под термином “анурия” понимают отсутствие мочи в течение 24 часов. Для детей старшего возраста используют другие критерии олигурии.

**Осложнения ОПН.** Течение ОПН может осложняться вовлечением в патологический процесс других органов, приводя к развитию полиорганной недостаточности:

**Дыхательная система:**

- развитие “шокового легкого” (респираторного дистресс-синдрома);
- отек легких;
- пневмония;
- гидроторакс.

**Сердечно-сосудистая система:**

- артериальная гипертония (например, в результате задержки жидкости в организме);

Таблица 22.1

**Оценка диуреза в зависимости от возраста**

<b>Возраст</b>	<b>Диурез</b>		
	<b>мл/м<sup>2</sup> пл. тела/день</b>	<b>мл/кг/день</b>	<b>мл/кг/час</b>
Новорожденные до 4 суток			<1,0
Новорожденные с 5 суток до 12 мес.	< 180	<15–20	<4,0–5,0
Старше 1 года	< 240	<10–15	

- сердечная недостаточность;
- выпот в полости перикарда;
- нарушения ритма сердца вследствие электролитных расстройств.

Желудочно-кишечный тракт:

- развитие стрессовых язв и эрозий слизистой ЖКТ, в том числе сопровождающихся кровотечением;
- уремический гастроэнтерит, перитонит;
- гепатомегалия.

Центральная нервная система:

- уремической энцефалопатия;
- отек мозга;
- микро- и макрокровоизлияния в результате АГ.

Системы крови:

- ДВС-синдром;
- анемия;
- тромбоцитопения (при ГУС);
- нарушения функции тромбоцитов;
- иногда лейкоцитоз.

Со стороны иммунной системы:

- снижение устойчивости к инфекциям с повышением риска инфекционных осложнений любых манипуляций (ИВЛ, катетеризации вен, мочевых путей).

**Диагноз и рекомендуемые клинические исследования при ОПН.** Диагностика ОПН включает выявление олигоанурии, определение ее характера и диагностику заболевания, обусловившего развитие ОПН. Тщательное измерение диуреза у больного, анамнез которого предполагает развитие ОПН, позволяет выявить олигурию.

*Установление причины ОПН.* У новорожденных с олигоанурией первоначально необходимо исключить пороки развития ОМС.

*УЗИ органов мочевой системы.* Это наиболее простой, доступный и неинвазивный метод диагностики, который обычно применяется в первую очередь. Это исследование является чувствительным и специфичным методом исключения или подтверждения аномалий почек, мочеточников и различных видов инфра- и внутривезикальной обструкции.

*Допплеровское исследование почечного кровотока.* Этот метод может применяться для своевременной диагностики начальной стадии ОПН (то есть реальной ишемии).

*Микционная цистоуретрография.* Обычно используется у мальчиков для исключения наличия клапана задней уретры и других видов обструкции мочевых путей. Метод является сугубо чувствительным и специфичным для выявления инфравезикальной обструкции, но несет в себе опасность инфицирования мочевых путей. После исключения постренальной ОПН у ребенка с олигоанурией

необходимо установить причины ренальной или преренальной ОПН (Зверев Д. В. и соавт., 2005).

*Определение уровня натрия в моче и фракционной экскреции натрия.* Степень реабсорбции Na почками отражается в концентрации Na в конечной моче (U Na), что имеет важное дифференциальное значение на этом этапе. Показатель, определяемый как отношение концентрации натрия в моче и плазме (U/P Na) к отношению концентрации креатинина в моче к креатинину в плазме (U/P Cr), называется фракционная экскреция натрия (FE Na):

$$FE\ Na(\%) = \frac{UNa/PNa}{UCr/PCr} \times 100\% = \frac{UNa \times PCr}{PNa \times UCr} \times 100\%$$

где FE Na – фракционная экскреция натрия; U/P Na – отношение натрия мочи и плазмы; U/P Cr – отношение концентрации креатинина в моче к креатинину в плазме.

Реабсорбция воды определяется осмолярностью мочи или отношением её к осмолярности плазмы (U/P). При снижении почечной перфузии и сосудистого объёма Na мочи и фракционная экскреция натрия будут снижаться (ниже 10 ммоль/л и меньше 1%, соответственно), а осмолярность мочи и соотношение осмолярности мочи и плазмы – возрастать (более 500 мосмоль/л и выше 1,5%, соответственно). Уровень натрия в моче < 10 ммоль/л отражает уменьшение почечной перфузии и сосудистого объёма (преренальная ОПН). При ренальной ОПН, вследствие снижения канальцевых функций, также отмечаются характерные изменения состава мочи. При этом обнаруживают высокий уровень натрия в моче (> 50 ммоль/л). Нарушения функции канальцев приводят к тому, что моча становится изотоничной по отношению к плазме. Эти исследования имеют ограниченное значение у новорожденных, в связи с недостаточным развитием проксимальных канальцев. Кроме того, на показатели влияет прием вазоактивных препаратов (допамин, добутамин, адреналин) или диуретиков.

Выявление олигоанурии требует срочного определения уровня креатинина, азота мочевины и калия в крови с целью подтверждения или исключения диагноза ОПН. Эти анализы необходимо повторять ежедневно. При органической ОПН концентрация креатинина в плазме повышается на 45–140 мкмоль/л/24 ч. При функциональной олигурии уровень креатинина не изменяется или повышается очень медленно в течение нескольких дней. При снижении почечной перфузии или сосудистого объёма повышается реабсорбция растворенных веществ, в том числе и мочевины. В физиологических условиях 30% профильтрованной в клубочках мочевины реабсорбируется. Этот процент возрастает при снижении почечной перфузии. Так как креатинин не реабсорбируется, повышение обратного всасывания мочевины приводит к увеличению соотношения мочевины/креатинин в крови. Данное состояние часто определяется как *“преренальная азотемия”*.



У новорожденных возможна неолигурическая форма ОПН, обусловленная тем, что при снижении СКФ снижается реабсорбция воды и, в меньшей степени, натрия. Поэтому диурез в этой группе детей оказывается “нормальным” (ишемическая нефропатия). Не диагностированная и не леченная неолигурическая форма ОПН может перейти в олигурическую. Это подчеркивает важность определения уровня креатинина, мочевины и калия у новорожденных, которое позволяет с высокой степенью достоверности исключить или подтвердить повреждение почек в перинатальном периоде, особенно у детей, рожденных от матерей с патологией во время беременности.

Наиболее частыми клиническими состояниями, приводящими к снижению эффективного сосудистого объема и развитию функциональной ОПН у детей, является развитие дегидратации, обусловленные рвотой, диареей, потерями по желудочному зонду или периферические потери. В таких случаях восполнение сосудистого объема соответствующей инфузионной терапией приводит к повышению диуреза. У новорожденных с респираторным дистресс-синдромом отмечается снижение СКФ вторично к снижению почечного кровотока. При восстановлении эффективной почечной перфузии восстановится СКФ. Однако длительная гипоперфузия может привести к органической ОПН. Другими причинами снижения почечной перфузии у новорожденных является застойная сердечная недостаточность, гипоксия, сепсис и дегидратация.

**Лечение ОПН.** Лечение ОПН у детей должно проводиться параллельно с диагностическими мероприятиями. Терапевтическая коррекция (восполнение сосудистого объема, стабилизация сердечной деятельности, улучшение почечной перфузии) является и диагностической по выяснению глубины почечного поражения (Kellum J.A., Garuban A.K., 1998).

У новорожденного с олигурией важным моментом в лечении должно быть поддержание оптимального микроклимата вокруг ребенка, т.е. создание температуры комфорта и проведение оксигенации. Согревание ребенка проводится в кувезах с повышением температуры до 35–36°C в течение 2-х и более часов до нормализации температуры тела (Байбарина Е.Н. и соавт., 2000).

У новорожденных с респираторным дистресс-синдромом отмечается снижение СКФ вторично к снижению почечного кровотока. При восстановлении эффективной почечной перфузии восстановится СКФ. Длительная гипоперфузия может привести к органической ОПН.

В случае развития олигурии при дегидратации восполнение сосудистого объема инфузионной терапией приводит к восстановлению диуреза.

Особое значение для детей с ОПН имеет питание. *Калораж*, необходимый при диагностированной ОПН у новорожденных в первые 5–7 суток жизни, составляет 45–60 ккал/кг/24ч (для покрытия основного обмена) с последующим увеличением до 120 ккал/кг/24ч. В дальнейшем суточный калораж рассчитывается на вес ребенка: от 1 до 10 кг – 100 ккал/кг/24ч; от 11 до 20 кг –

105 ккал/кг/24ч, свыше 21 кг – 152 ккал/кг/24ч. Полученный результат необходимо увеличить на 12% на каждый градус выше 37°C при повышении температуры, на 15–30% при сердечной недостаточности или хирургическом вмешательстве и на 100% при ожогах и сепсисе. Естественное питание предпочтительнее, но при его невозможности следует как можно раньше начинать парентеральное питание. *Белки*: потребление белка не должно быть меньше 0,6 г кг/24ч, желательно – 1,5–2 г/кг/24ч. При расчете питания необходимо поддерживать соотношение: на 1 г белка – 30 небелковых ккал. У детей на перитонеальном диализе необходимо учитывать потерю белка через брюшную полость, а также поступление дополнительных калорий из диализного раствора (7–10 ккал/кг/24ч). *Жиры*: не менее 30% калорий (но не более 50%) должно обеспечиваться за счет жиров. *Углеводы*: начальная доза составляет 6 г/кг/24ч, максимальная до 8–12 г/кг/24ч. У детей на перитонеальном диализе необходимо контролировать уровень глюкозы в крови при использовании растворов с высокой ее концентрацией.

Внутривенное введение эссенциальных аминокислот (аминостерил, аминоквен, нефрамин) и глюкозы приводит к положительному азотистому балансу, улучшению репарации, поддержанию веса, снижению уровня мочевины и смягчению уремических симптомов у больных с ОПН.

При застойной сердечной недостаточности лечение должно быть направлено на восстановление сосудистого объема. В этой ситуации проведение ультрафильтрации способствует быстрой ликвидации отеков, улучшению сердечной деятельности и функционального состояния почек.

Как отмечалось выше, у детей для окончательной диагностики преренальной олигурии рекомендуется проведение жидкостной нагрузки глюкозо-солевым раствором. При сепсисе, перитоните и другой хирургической патологии стартовым раствором может быть свежезамороженная плазма (10–20 мл/кг) или растворы гидроксиэтилкрахмала (инфукол ГЭК, рефортан ГЭК) в дозе 10–20 мл/кг, поскольку они оказывают более длительный эффект на гемодинамику и дольше остаются в циркуляторном русле.

Если жидкостная нагрузка приводит к увеличению диуреза, то олигурия является проявлением преренальной почечной недостаточности, и необходимо продолжать компенсацию имеющейся дегидратации. При лечении недоношенных новорожденных необходимо учитывать, что у них гемодинамические “интересы” почек и мозга противоположны. Лечебные мероприятия, направленные на улучшение почечной перфузии (введение допамина, быстрое повышение ОЦК, переливание коллоидов), приводят к разрыву сосудов в области герменативного матрикса и внутрижелудочковому кровоизлиянию.

Отсутствие увеличения диуреза после жидкостной нагрузки у новорожденного с нормальным сердечным выбросом и, следовательно, с нормальной ренальной перфузией, свидетельствует о наличии паренхиматозного поражения почек, то есть органической почечной недостаточности и требует начала диализной терапии.

Петлевые диуретики могут быть эффективны в предотвращении кортикального некроза при восполненном ОЦК. Эти препараты (фуросемид в/в в дозе 1–3 мг/кг) уменьшают метаболический обмен в клетках канальцев, потребность в кислороде и, тем самым, повышают устойчивость клетки к ишемии и другим токсическим повреждениям. Увеличение потока мочи может снизить вероятность канальцевой обструкции, обратную утечку фильтрата. Эти эффекты возможны непосредственно в начальной фазе процесса, то есть в течение нескольких минут (возможно, часов) после повреждения почки.

Введение диуретиков возможно при олигурических формах и подостром течении ОПН. При тщательном контроле за объемом циркуляции, диуретики могут быть полезны с целью перевода заболевания в неолигурическую форму. Отмечено, что петлевые диуретики более эффективны и менее токсичны, когда они вводятся, как продолженная инфузия, чем как болюс.

Допамин часто используется для повышения диуреза при ОПН, т.к. он стимулирует: 1) допаминэргические; 2)  $\alpha$ -адренергические; 3)  $\beta$ -адренергические рецепторы. Эти три механизма могут повышать эффективный почечный плазмоток и таким образом увеличивать объем мочи. Однако, допамин может повышать объем мочи ещё и как диуретик. Увеличение объема мочи может сопровождаться неожиданными эффектами.

Большинство клиницистов используют так называемые почечные дозы допамина (2,5–5 мкг/кг/мин) с целью улучшить почечный кровоток, и тем самым восстановить доставку кислорода в страдающие от гипоксии отделы почки. К сожалению, в наружном мозговом слое – зоне наибольшей ишемии – проведение инфузии допамина не улучшает доставку кислорода. В нормальном состоянии клетки наружного мозгового слоя находятся на границе гипоксии, поскольку, до 90% кислорода потребляется на транспортную активность канальцев в мозговом веществе (Heyman S.N., Brezis M., 1995). Благодаря диуретическому эффекту допамина, приводящему к увеличению выделения клетками дистальных канальцев жидкости, усиливается и потребление ими кислорода. Следовательно, возрастает риск ишемии в корковом слое. Тем не менее, в практике широко используются почечные дозы допамина у больных с ОПН. Вопрос о применении диуретиков и катехоламинов при лечении ОПН остается не решенным.

Поддержание жидкостного баланса – основа терапии больного с ОПН в додиализном периоде наблюдения и при невозможности провести диализ. Вес пациента должен снижаться на 0,5–1% в течение суток. Это снижение веса тела является результатом калорических потерь, а не неадекватной инфузионной терапии.

Потребности ребенка в жидкости определяются множеством факторов, среди которых следует учитывать, прежде всего, физиологические потери, метаболические потребности и предшествующий жидкостной баланс. Инфузионная терапия строго контролируется для достижения нормоволемии. В дальнейшем поступление жидкости в сумме должно быть равно неучтенным потерям плюс

измеренным потерям (с мочой, стулом, по дренажам и пр.). Неучтенные потери в норме составляют треть расчетной потребности в жидкости, или их можно рассчитать, исходя из энергетических потребностей, например, 30–35 мл/100 ккал/24ч. Если у больного высокая температура, или он расположен под нагревателем или в кувезе, неучтенные потери будут значительно больше расчетных. При тяжелом состоянии эти факторы у новорожденных быстро меняются, что требует динамического подхода к характеру патологии, проводится оценка эффективности терапии на основании показателей диуреза, концентрации мочи и биохимических показателей мочи и сыворотки крови, оценивается жидкостной баланс и реакция на проводимую терапию, далее рассчитывается жидкостная нагрузка на следующие 4–8 часов. При правильном назначении объема вводимой жидкости натрий плазмы должен оставаться стабильным между 130 и 145 ммоль/л. Быстрая потеря веса, повышение натрия плазмы указывают на неадекватную инфузионную терапию. Прибавка веса в комбинации со снижением натрия плазмы свидетельствует о нарастании гипергидратации.

Коррекцию дефицита объема при анурии необходимо осуществлять очень аккуратно и теми компонентами, дефицит которых наиболее выражен (эритроцитарная масса при анемии, свежемороженая плазма при ДВС-синдроме и т.п.).

Почки являются основным органом удаления калия из организма, и гиперкалиемия часто встречается у больных с ОПН. Необходимо помнить, что в организме происходит постоянное движение калия из клетки в клетку, в обмен на ион водорода, и уровень калия в плазме не является точным критерием содержания калия в организме и этот показатель должен быть интерпретирован с учетом КОС больного. Например, калий плазмы в 7,5 ммоль/л менее угрожаем для больного с метаболическим ацидозом (рН – 7,15, бикарбонат – 8 ммоль/л), чем у больного с алкалозом (рН – 7,4, бикарбонат – 25 ммоль/л).

Гиперкалиемия – опасное осложнение ОПН, отсутствие эффекта от консервативных мероприятий по ее коррекции является показанием к диализной терапии. При небольших изменениях ЭКГ (подъем зубца Т и расширение QRS комплекса) вводят:

- бикарбонат натрия внутривенно от 1 до 4 ммоль/кг (или 2–8 мл 4% раствора соды за 15–30 минут);
- 0,5 до 2 г/кг глюкозы в виде 20% раствора, с добавлением инсулина от 0,1 до 0,5 Ед на 2,5 г глюкозы;
- 5% глюконата кальция (1,0 мл/кг за 5–10 мин);
- ингаляция сальбутамола по 2,5–5 мкг/кг 2–3 раза;
- ионообменные смолы – полистеренсульфонат (кейксалит) в дозе 1 г/кг через рот или в клизме.

Эффективность вышеперечисленных терапевтических средств не высока: при выраженной гиперкалиемии ( $> 7$  мэкв/л), нарушениях сердечной деятельности они лишь помогают выиграть время до начала экстренного диализа.

Другой проблемой электролитного обмена, связанной с ОПН, является гипонатриемия и ацидоз. Снижение натрия сыворотки ниже 130 ммоль/л является обычно результатом чрезмерных потерь натрия. Однако, введение концентрированных растворов натрия может привести к увеличению внутрисосудистого объема, АГ и застойной сердечной недостаточности.

Метаболический ацидоз из-за задержки водородных ионов, сульфатов, фосфатов является неизбежным следствием нарушенной функции почек. Обычно респираторные механизмы могут легко компенсировать легкую степень ацидоза. Если ацидоз тяжелый или способствует развитию гиперкалиемии, вводится бикарбонат натрия из расчета:

$$1/2 \text{ ВЕ} \times \text{вес (кг)} = \text{объем 4\% р-ра соды (мл)}$$

При введении бикарбоната натрия необходимо помнить о возможных осложнениях:

- 1) раствор бикарбоната натрия является гипертоническим и должен вводиться медленно во избежание неврологических осложнений;
- 2) бикарбонат натрия является эффективным буфером, если образующийся при реакции  $\text{CO}_2$  удаляется при адекватной вентиляции;
- 3) у пациентов с ОПН часто имеется гипокальциемия, а быстрая коррекция ацидоза в таких случаях может привести к судорогам.

При синдроме ОПН необходим тщательный, постоянный контроль за АД, ЧСС и ЦВД у больных. Сердечная недостаточность при ОПН развивается или вследствие перегрузки, или токсического миокардита и вызывает значительное снижение сердечного выброса, потому обязательно требует инотропной поддержки (допамин, добутамин, добутрекс). В условиях низкого сердечного выброса, как во время диализа, так и в междиализный период препаратами выбора являются адреналин, допамин, добутамин. Наиболее часто в этих случаях назначают допамин: для улучшения почечной перфузии применяются дозы 2,5–5 мкг/кг/мин, кардиотоническая доза – 5–10 мкг/кг/мин, а свыше 10 мкг/кг/мин допамин оказывает сосудосуживающее действие.

АГ часто встречается у детей с ОПН, особенно с ГН и ГУС. Гипертензионная энцефалопатия у детей может клинически проявляться головной болью, раздражительностью и судорогами (Dillon M.J., 1987). Острое повышение АД довольно часто сопровождается развитием судорог.

В лечении тяжелой АГ применяются: иАПФ (капотен, каптоприл, анаприл) в дозе от 1 до 6 мг/кг/24 ч; периферические вазодилататоры – апрессин (гидралазин) в дозе 0,1–0,5 мг/кг. Эффективны сочетания этих препаратов с блокаторами кальциевых каналов (нифедипин в дозе 0,25–0,5 мг/кг), так как они усиливают действие апрессина, иАПФ. При высоком диастолическом давлении (выше 100 мм рт.ст.) рационально добавление β-адреноблокаторов (анаприлин, атенолол, талинолол, лабеталол) в возрастных дозах или α-адреноблокаторов (празозин, кардура). Если симптоматика АГ сохраняется, необходимо присоединение нитро-

пруссида натрия, начиная с дозы 1 мкг/кг/мин и до 8 мкг/кг/мин в виде постоянной инфузии под тщательным контролем АД.

При асимптоматичной тяжелой АГ, лечение должно начинаться с терапии, включающей иАПФ и блокаторы кальциевых каналов, которые могут не только оказать гипотензивное действие, но, как отмечалось выше, патогенетически воздействовать на течение ОПН. Подключение селективных  $\alpha$ -адреноблокаторов рационально при высоком диастолическом давлении (выше 100 мм рт. ст.). Невозможность достижения эффекта является показанием к проведению ультрафильтрации.

У детей с энцефалопатией смешанного генеза (среднетяжелой и тяжелой формы) с сопутствующими гидроцефально-гипертензионным и судорожным синдромами, а также с отеком мозга развивается дыхательная недостаточность, как центрального, так и обструктивного генеза, требующая ИВЛ. Гипергидратация при ОПН требует ИВЛ. У детей с ГУС вследствие развития микротромбоза мелких ветвей легочной артерии, может развиваться нарушение перфузионно-вентиляционного соотношения (коэффициента), что приводит к легочной недостаточности и также требует ИВЛ.

Клинически дыхательная недостаточность проявляется нарушением механики дыхания, одышкой, высоким ЦВД, тахикардией, нарушением сердечного ритма. Нередко АГ сопутствует синдрому дыхательных расстройств. В анализах крови отмечается дыхательный алкалоз с гипокапнией до 20–22 мм рт. ст. и снижением  $pO_2$  ниже 60 мм рт. ст.

Антибактериальная терапия необходима для лечения сопутствующей легочной или кишечной инфекции и других септических осложнений. Дозы антибиотиков следует подбирать индивидуально, так как их элиминация во время ГД или гемофильтрации (ГФ) недостаточно изучена для всех лекарств.

Основой терапии больных с органической ОПН является диализ. В настоящее время при лечении ОПН применяются несколько видов ЗПТ: прерывистый ГД, ГФ, гемодиализация, продолженная вено-венозная гемодиализация (ПВВГДФ) и ПД (Зверев Д.В. и соавт., 1999; Зверев Д.В. и соавт., 2007).

Абсолютным показанием к началу диализной терапии является органическая (ренальная) почечная недостаточность, клиническим признаком которой является анурия.

При олигурии на первый план выходят общие клинические показания:

- гипергидратация с отеком легкого и/или дыхательной недостаточностью;
- энцефалопатия;
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- метаболические расстройства: гиперкалиемия (выше 7 ммоль/л), ацидоз ( $BE < 12$  ммоль/л), азотемия (прирост креатинина более 50–70 мкмоль/л/24ч);
- обеспечение адекватного питания ребенка при длительной олигурии.

Следовательно, показания к диализу зависят не столько от таких критериев, как мочевины или креатинина плазмы, а опираются на общее состояние больных

Таблица 22.2

**Критерии почечной дисфункции в соответствии с pRIFLE**

<b>Стадия</b>	<b>СКФ</b>	<b>Диурез</b>
Риск	Уменьшение СКФ на 25%	<0,5 мл/кг/ч за 8 часов
Повреждение	Уменьшение СКФ на 50%	<0,5 мл/кг/ч за 16 часов
Недостаточность	Уменьшение СКФ на 75% или СКФ <35 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	<0,3 мл/кг/ч за 24 часа или анурия в течение 12 часов
Утрата функции	Продолжающаяся ОПН >4 недель	
Терминальная стадия	Конечная стадия болезни почек (>3 месяцев)	

(Akcan-Arikan A., Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS and Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury / Kidney International, 2009).

с учетом клинического течения ОПН. При принятии решения о начале диализа проводится комплексная оценка состояния всех органов и систем больного.

Со стороны дыхательной системы такая оценка включает:

- Находится ли больной на самостоятельном дыхании или на ИВЛ?
- Действительно ли имеется отек легких?

I. Оценка сердечно-сосудистой системы включает:

- Артериальное давление.
- Потребность в инотропной поддержке.
- Наличие аритмии.

II. Со стороны функции почек определяется, имеется ли полная анурия или олигурия.

III. Стороны нервной системы:

- Оценивается уровень сознания.
- Наличие судорожной готовности и судорог, их характер.

Поскольку в лечении почечной недостаточности крайне важно установить сроки начала ЗПТ группой экспертов Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) была разработана система стратификации тяжести ОПН – RIFLE-критерии (2002). В соответствии с этими критериями в течении ОПН выделяют 5 стадий: риска (risk-R), повреждения (injury-I), недостаточности, т.е. развернутой клинической картины ОПН (failure-F), полная потеря функции почек (loss-L) и терминальная почечная недостаточность (end stage-kidney disease-E) – RIFLE. Начиная с 2007 г. принята педиатрическая модификация – pRIFLE (табл. 22.2) (Hoste EA et al., 2007; Kellum JA. et al., 2008; Plutz FB. et al., 2008; Akcan-Arikan A. et al., 2009).

Таким образом, при определении тяжести почечного повреждения и выраженности эндогенной интоксикации необходим комплексный подход в оценке используемых клинических и лабораторных критериев. Всесторонняя оценка больного позволяет определить главную направленность в лечении данного пациента (ультрафильтрация или очищение) с учётом преимуществ и недостат-

ков применяемых видов ЗПТ, а также технических возможностей. При выборе вида ЗПТ в детской практике очень важным является возраст и размеры ребёнка. Комплексный подход в оценке используемых критериев, адекватная коррекция состояния позволит определить ближайший и отдаленный прогноз общей и почечной выживаемости.

**Виды заместительной почечной терапии.** *Прерывистый гемодиализ* во всем мире считается золотым стандартом заместительной почечной терапии. При проведении ГД у детей имеются некоторые особенности в технике процедуры и требованиях к аппаратуре (Fischbach M. et al., 2005). Большой проблемой у детей раннего возраста является создание сосудистого доступа. С технической точки зрения, сосудистый доступ при достаточном опыте осуществить можно даже у новорожденного. Используя катетеризацию по Seldinger, возможна установка двухходовых катетеров размером Fr 6,5–8 в подключичную вену новорожденным или одноходовых катетеров Fr 8–9 в бедренные вены детям грудного возраста.

Экстракорпоральный объем не должен превышать 8 мл/кг массы тела или 10% ОЦК, поэтому для проведения ГД у детей требуются специальные педиатрические системы по крови и диализаторы с малым объемом заполнения и площадью поверхности от 0,25 до 0,9 м<sup>2</sup>.

Для предотвращения эпизодов гипотензии необходимо применение бикарбонатного диализа, проведение раздельной ультрафильтрации или ГФ. При ОПН диализ следует проводить ежедневно, не более 2 часов, так как дети больше склонны к развитию *disequilibrium syndrome* (синдром нарушенного равновесия), или проводить низкопоточный ГД. Главное преимущество прерывистого ГД в лечении ОПН – высокая скорость очищения и ультрафильтрации. Эти характеристики делают ГД методом выбора при лечении больного с сохранной гемодинамикой, выраженной азотемией и гипергидратацией. Другие преимущества ГД включают способность регулировать состав диализата, при необходимости коррекции некоторых электролитных расстройств типа гипернатриемии.

Больного с анурией ограничивают в потреблении жидкости между диализами, так как у детей удаление объемов жидкости более 5% при сеансе ГД очень затруднительно. Поэтому ГД детям с ОПН проводят ежедневно, что частично помогает в этом отношении, но полностью не устраняет проблемы, часто приводит к ограничению в пищевой поддержке и инфузионной терапии. Возможности ГД в проведении необходимой ультрафильтрации будут ещё более ограничены у больного с гипотонией. Таким больным больше подходит ПД или ГФ.

**Перитонеальный диализ (ПД).** За рубежом при лечении детей с ОПН ПД с начала 70-х годов рассматривался как наиболее эффективный вид диализа. Именно с его внедрением в широкую практику связано снижение летальности при ГС в середине 70-х годов. В настоящее время он продолжает использоваться для лечения ОПН во многих центрах, как во всем мире, так и в нашей стране, что свя-



зано с технической простотой и терапевтическими преимуществами (Зверев Д.В. и соавт., 1999). Главным является тот факт, что доступ для проведения ПД может быть выполнен легко и быстро. Даже у очень тяжелого больного можно установить катетер для проведения ПД пункционным способом прямо у кровати больного. Основной недостаток пункционного метода постановки катетера – высокая частота развития утечки диализата. Поэтому для более стабильных больных лучше использовать хирургический способ постановки катетеров.

Набор для острого ПД состоит из системы трубок, двух пакетов с диализным раствором, измерительных цилиндров и мешка для сбора использованного диализного раствора. Заливаемый диализный раствор отмеряется в верхнем цилиндре и вводится в брюшную полость. После определенной экспозиции диализного раствора сливается из брюшной полости. Объем его измеряется в нижнем цилиндре и сливается в сборный мешок. Сама процедура проводится медсестрой.

ПД также имеет несколько терапевтических преимуществ:

- ПД может быть успешно выполнен даже у больных с низким артериальным давлением;
- возможно проведение ПД у больных с полиорганной недостаточностью;
- непрерывное и постепенное проведение очищения крови и ультрафильтрации;
- диализат может также быть источником дополнительных калорий для пациента на ПД, что дополняет нутритивную поддержку.

К недостаткам метода можно отнести:

- относительно низкий клиренс и ультрафильтрация при ПД. Эти факторы ограничивают применение ПД при отравлениях;
- сопутствующая патология может ограничить применение ПД или делать его неэффективным (дыхательная недостаточность, недавняя операция на брюшной полости, грыжи передней брюшной стенки и др.).

**Гемофильтрация.** Одной из разновидностей гемодиализа является ГФ – метод, при котором очищение крови основано только на принципе конвективного удаления (то есть фильтрации) растворенных веществ. При этом одновременно замещается ОЦК с помощью модифицированного раствора Рингера с лактатом. ГФ воспроизводит одну из важных функций почек – клубочковую фильтрацию.

В упрощенном и модифицированном для urgentных ситуаций виде ГФ была предложена Крамером в 1977 году как метод быстрого удаления жидкости у гипергидратированных больных и названа продолженная артериовенозная ГФ (ПАВГФ). Liberman E. et al. (1985) сообщили о применении ПАВГФ при почечной недостаточности у новорожденного с массой тела 1300 г на миниатюрных гемофильтрах. В дальнейшем метод был модифицирован в продолженную вено-венозную гемофильтрацию (ПВВГФ) – процедура, при которой подключение больного осуществляется вено-венозным доступом (как правило, через двухходовый венозный катетер с включением в систему роликового насоса по кро-

ви). Этот метод практически вытеснил ПАВГФ. Для проведения ПВВГФ используются гемофилтры с полисульфовыми капиллярными мембранами различных размеров, позволяющие проводить процедуру даже новорожденным. Преимущество метода в том, что при ПВВГФ не требуется большого потока крови, ультрафильтрация происходит быстрее и переносится больными легче, чем во время ГД.

Для обеспечения продолженных экстракорпоральных методов ЗПТ используются аппараты, позволяющие автоматизировать процесс лечения и контроля ("Prisma" Гамбро, Швеция; "Multifiltrat" Фрезениус, Германия). Это позволило значительно усовершенствовать ПВВГФ и предложить новый метод экстракорпорального очищения крови – продолженную вено-венозную гемодиалфильтрацию, которая имеет множество достоинств в лечении больных с ОПН. Главное из них – это возможность обеспечения непрерывного очищения крови и ультрафильтрации. Кроме процесса гемофильтрации при ПВВГФ проводится и низкотоочный ГД, что при постоянном непрерывном и длительном характере процедуры делает её более эффективной по сравнению с другими видами ЗПТ.

С учётом того, что удаление жидкости происходит непрерывно, нет необходимости в ограничении потребления жидкости больными на ПВВГФ. Это позволяет обеспечить пищевую поддержку и инфузионную терапию в необходимом объеме. ПВВГФ также имеет определенные преимущества по сравнению с другими видами диализа в коррекции метаболических нарушений (ацидоз, гиперкалиемия, азотемия). Состав диализата при необходимости можно легко изменить, приспособив к имеющимся потребностям. ПВВГФ позволяет постепенно исправить состояние гиперосмолярности и более безопасна при лечении отека мозга, чем ГД (Joseph T., 2002).

К недостаткам метода можно отнести необходимость катетеризации центральных вен для получения адекватного потока крови, что у новорожденного опасно как ближайшими (тромбоз, кровотечение, сепсис), так и отдаленными (стеноз) осложнениями.

**Прогноз при ОПН.** Прогноз при ОПН в большинстве случаев зависит от причины, повлекшей ее развитие, например, при ГУС прогноз зависит от сроков начала ЗПТ, при раннем начале диализной терапии ближайший прогноз, как правило, благоприятный. Летальность при ОПН развившейся на фоне сепсиса, при полиорганной недостаточности остается высокой и в большей степени определяется прогнозом основного заболевания.

### ***Хроническая почечная недостаточность***

**Хроническая почечная недостаточность (ХПН)** – неспецифический синдром, развивающийся вследствие необратимого снижения почечных гомеостатических функций при любом тяжелом прогрессирующем заболевании почек. Проблема ХПН в настоящее время находится в центре внимания мировой нефрологии.

Во второй половине XX столетия диагноз ХПН потерял свое фатальное значение в связи с прогрессом развития медицинских технологий и методов заместительной почечной терапии, позволяющих прогнозировать десятилетия активной жизни больного с терминальной ХПН (тХПН).

В последние годы сформулировано понятие о хронической болезни почек, под которым объединены все нефропатии, характеризующиеся длительным течением с постепенным снижением почечных функций (*K/DOQI clinical practice guidelines, 2002*). Заболевание почек следует считать хроническим, если его признаки в виде снижения СКФ или альбуминурии и/или гематурии прослеживаются на протяжении трех и более месяцев.

Общие критерии ХБП – наличие структурных или функциональных изменений в почках, выявляемых по изменениям анализов мочи и/или крови или по данным визуализирующих методов исследования. В то же время, при снижении СКФ до 60 мл/мин и ниже ХБП можно диагностировать даже при отсутствии других симптомов нефропатии.

ХБП даже на ранних стадиях – состояние, которое при отсутствии лечения с высокой вероятностью приводит к тХПН. Диагностический и терапевтический подходы к ХБП должны быть направлены на предупреждение, раннее обнаружение и агрессивное лечение нефропатий с целью предотвращения развития тХПН.

Классификация ХБП, предложенная в 2002 г. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI), выделяет 5 стадий болезни (от ст. 1 – умеренная болезнь – до стадии 5 – тХПН) в зависимости от СКФ (табл. 21.2).

У детей СКФ варьирует в зависимости от возраста, пола, размеров тела и достигает “взрослого” уровня приблизительно к 2 годам (табл. 21.3). Соответственно, данная классификация ХБП не может быть использована у детей до двух лет.

Как видно из таблицы 21.4, к ХБП 1–2 стадии можно отнести любое хроническое заболевание с повреждением паренхимы почек и сохранной или незначительно сниженной клубочковой фильтрацией (хронические гломерулонефриты, хронический рецидивирующий пиелонефрит, тубуло-интерстициальный нефрит, обструктивную нефропатию, ранние стадии диабетической нефропатии, и т.д.). Именно на этих стадиях адекватное специфическое лечение конкретного заболевания (например, иммуносупрессивная терапия при ГН, строгий контроль гликемии при диабетической нефропатии, профилактика рецидивов пиелонефрита) может полностью предотвратить развитие почечной недостаточности. ХПН соответствует 3–5 стадии ХБП. При наступлении ХПН, как правило, прогрессирование ее до терминальной стадии неизбежно. Терапевтическая тактика при ХБП 3–5 стадии меньше зависит от характера первоначально имевшейся патологии и должна быть направлена на замедление прогрессирования ХПН, профилактику сердечно-сосудистой патологии и обеспечение нормально-го роста и развития ребенка.

**Эпидемиология ХПН.** Большинство существующих данных относительно эпидемиологии ХБП у детей концентрируются на поздних стадиях почечной дисфункции, тогда как популяционные исследования отсутствуют. Прямые сравнения частоты и распространенности ХБП в детстве в различных географических областях мира трудны из-за методологических различий в изучаемых возрастных группах, характеристиках степени почечной недостаточности и классификации болезни (Bradly A., Chadha W., Chadha V., 2007).

В Италии (ItaKid Project, 2007) в среднем регистрируется 12,1 новых случаев ХБП 2–4 стадии ( $\text{СКФ} < 75 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ) в год на 1 млн. детского населения, с распространенностью 74,7:1 млн среди детей моложе 20 лет. В Швеции заболеваемость детей от 6 месяцев до 16 лет ХБП 4–5 стадии ( $\text{СКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ) составила в среднем 7,7 на 1 млн, распространенность – 21 на 1 млн. детского населения. Подобные данные получены во Франции: 7,5 и 29,4–54 среди детей моложе 16 лет. В Латинской Америке, по данным Чилийского обзора, заболеваемость и распространенность составляют 5,7 и 42,5 на 1 млн. лиц до 18 лет с  $\text{СКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ , включая пациентов с тХПН.

Во всех доступных регистрах (2–5 стадии ХБП) отмечается преобладание пациентов мужского пола. Это распределение отражает более высокую частоту у мальчиков врожденных пороков мочевой системы, включая обструктивную уропатию, почечную дисплазию и синдром prune belly.

По данным регистра EDTA (Европейской Ассоциации диализа и трансплантации), ежегодная заболеваемость тХПН в Европе составляла 7,1 в 1980–84 гг. и 9,9 на 1 млн. детей в последующие 15 лет. Напротив, распространенность пациентов, получающих ЗПТ, увеличилась с 22,9 в 1980 до 62,1:1 млн. в 2000 г., что связано в первую очередь с увеличением долгосрочной выживаемости больных.

Заболеваемость тХПН зависит от возраста: среди детей 15–19 лет она вдвое выше, чем в возрастной группе 10–14 лет, и почти в 3 раза выше, чем среди детей 0–5 лет. Исключением является возрастная группа 0–4 лет в Финляндии, где ежегодная высокая заболеваемость (15,5 на 1 млн. детей этого возраста) обусловлена большим количеством младенцев с врожденным нефротическим синдромом.

В России на 2004 год зарегистрировано 451 ребенок на ЗПТ или 18,8 на 1 млн. детского населения. Небольшая распространенность тХПН среди детей отражает, однако, не низкую заболеваемость, а проблемы с обеспечением таких детей ЗПТ (Молчанова Е.А., Валов А.Л., 2004).

Несмотря на то, что педиатрические пациенты с тХПН составляют лишь малую часть от общего числа больных, они предъявляют высокие требования к системе здравоохранения в связи с необходимостью не только коррекции первичных почечных нарушений, но и обеспечения нормального роста, развития и социальной адаптации.

Учитывая высокую степень инвалидизации и значительное снижение качества жизни пациентов, сложность и высокую стоимость терапии больных с тХПН,

весьма актуальным является предотвращение ее развития у пациентов с нефропатиями.

Консервативная терапия почечной недостаточности начинается уже на ранних стадиях ХБП. Терапевтическая тактика определяется стадиями основного заболевания и ХПН, имеющимися осложнениями со стороны других органов и систем. Диспансерному наблюдению у нефролога подлежат дети с длительно текущими заболеваниями почек и снижением клиренса эндогенного креатинина ниже 70 мл/(мин  $\times$  1,73 м<sup>2</sup>). В дальнейшем лечение направлено на профилактику нефросклероза и коррекцию ранних проявлений недостаточности гуморальных функций почек.

Суммируя компоненты оптимальной терапии стадий ХБП, необходимо подчеркнуть, что в педиатрии используются те же принципы лечения прогрессирующей ХПН, что и у взрослых. Однако в детстве – в условиях растущего организма – требуется особенно тщательный контроль терапии с целью коррекции каждого из её компонентов в зависимости от эффекта и изменения условий течения заболевания. Конечный успех лечения, то есть максимальное увеличение длительности жизни больного после развития тХПН, определяется не только возможностями диализной терапии, но и сохранностью общего соматического состояния ребенка.

Основными направлениями в терапевтической тактике при наблюдении ребенка с ХБП являются: контроль нарушений нутритивного статуса, анемии, фосфорно-кальциевого обмена, артериальной гипертензии, задержки роста. Выявление изменений даже в одном из этих показателей должен натолкнуть педиатра на мысль о возможности хронической болезни почек у ребенка.

**Этиология ХПН.** Темп развития ХПН зависит от преобладания поражения гломерулярного аппарата почек или тубулоинтерстициальной ткани и степени выраженности диспластических процессов. Характер почечной патологии, вызывающей ХПН, с возрастом меняется. У детей раннего возраста к развитию ХПН наиболее часто приводят наследственные и врожденные нефропатии. В грудном и дошкольном возрасте наблюдается тот же спектр врожденных заболеваний, а также присоединяются последствия перенесенной патологии (ГУС, канальцевый некроз, тромбоз почечных вен и др.).

У детей старше 5-летнего возраста большую роль играют приобретенные заболевания почек: различные формы гломерулонефрита и наследственные заболевания (семейная ювенильная гиперурикемическая нефропатия, синдром Альпорта). ХПН, обусловленная метаболическими расстройствами (цистиноз, гипероксалурия) и некоторыми наследственными болезнями (поликистоз почек), может возникать у детей любого возраста.

Так, в Европе среди причин тХПН у детей за период 1980–2000 гг. в младшей возрастной группе преобладали гипоплазия/дисплазия, наследственные заболевания почек (2,5 случая на 1 млн. детского населения), а в дальнейшем (в 10–14 лет) возрастает доля ГН и ПН (1,8 и 2,1, соответственно) (Heijden B.J. et al., 2004).

По данным регистра NAPRTCS (*North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study, 2005*), почти половину случаев ХПН составляют пациенты с диагнозами: обструктивная уропатия (22%), аплазия/гипоплазия/дисплазия (18%) и рефлюкс-нефропатия (8%). Структурные аномалии преобладают у детей младшего возраста, у детей старше 12 лет увеличивается распространенность ГН. Пациенты с фокально-сегментарным гломерулосклерозом составляют 8,7% детей с ХБП, больные со всеми остальными вариантами ГН – менее 10% (табл. 22.3).

Таблица 22.3

## Причины ХПН в детском возрасте (по данным NAPRTCS, 2005)

Диагноз	% больных
<b>Общее число больных: 6405</b>	
Обструктивная уропатия	21,6%
Аплазия/гипоплазия/дисплазия почек	17,6%
ФСГС	8,7%
Рефлюкс-нефропатия	8,3%
Поликистозная болезнь	4%
Prune belly	2,9%
Инфаркт почек	2,4%
Неизвестно	2,6%
ГУС	2,1%
Нефрит при системной красной волчанке	1,5%
Цистиноз	1,5%
Наследственный нефрит	1,5%
Пиело/интерстициальный нефрит	1,3%
Медуллярная кистозная болезнь	1,3%
Хронический гломерулонефрит	1,2%
Мезангиопролиферативный ГН- тип I	1%
Болезнь Берже (Ig A-нефропатия)	1%
Врожденный нефротический синдром	1%
Идиопатический ГН с полулуниями	0,7%
Геморрагический васкулит	0,6%
Мезангиопролиферативный ГН – тип II	0,4%
Мембранозная нефропатия	0,5%
Другие системные иммунные заболевания	0,4%
Опухоль Вильмса	0,4%
Гранулематоз Вегенера	0,26%
Диабетическая нефропатия	0,17%
Оксалоз	0,09%
Дрэш синдром	0,09%
Другие	14%

На частоту распространения ХПН в разных странах могут оказывать влияние наличие специфических болезней почек. Например, в Финляндии врождённый НС рассматривается как одна из главных причин ХПН, в Швеции нефронофтиз является причиной развития ХПН в 21% случаев. Для Аргентины, зоны эндемичной по развитию ГС, причиной ХПН в детском возрасте в 35% случаев составляют дети, перенесшие этот синдром. В Японии среди детского населения очень высока доля тХПН (34%) вследствие ГН (ФСГС – 60%, IgA нефропатия – 17%). ГН был наиболее частой причиной тХПН и у детей и подростков из Австралии и Новой Зеландии (42%).

**Клинические проявления ХПН.** Клинические проявления ХПН могут быть самыми разнообразными и зависят от причины повреждения почек.

Основными синдромами и симптомами ХПН являются:

- азотемия (вследствие снижения СКФ);
- метаболический ацидоз (снижение синтеза аммиака, реабсорбции бикарбоната, экскреции кислот);
- гиперкалиемия (снижение СКФ, метаболический ацидоз, гипорениновый гиперальдостеронизм);
- задержка натрия (повышение выработки ренина, олигурия);
- потеря натрия (повреждение канальцев, осмотический диурез);
- нарушение концентрационной способности (повреждение канальцев, осмотический диурез);
- почечная остеодистрофия (снижение синтеза 1,25-дигидроксиолекальциферола в почках, гиперфосфатемия, гипокальциемия, вторичный гиперпаратиреоз);
- задержка роста (недостаточная калорийность питания, почечная остеодистрофия, метаболический ацидоз, анемия, резистентность к гормону роста);
- анемия (снижение продукции эритропоэтина, дефицит железа, недостаточность фолатов, витамина В<sub>12</sub>, уменьшение срока жизни эритроцитов);
- кровоточивость (тромбоцитопатии);
- инфекции (нарушение функции нейтрофилов, нарушение клеточного иммунитета, диализные катетеры);
- неврологические расстройства (усталость, слабость, снижение памяти, внимания, эпилептические припадки, полинейропатия и др.);
- желудочно-кишечные расстройства (гастроэзофагеальный рефлюкс, нарушение моторики кишечника);
- артериальная гипертензия (перегрузка объемом, повышение продукции ренина);
- гиперлиппротеидемия (снижение активности липопротеидлипазы);
- нарушение трофологического статуса, приводящее к развитию белково-энергетической недостаточности;
- перикардит/кардиоmegалия (уремия, артериальная гипертензия);
- нарушение толерантности к глюкозе (инсулинорезистентность тканей).

Ранние признаки ХПН неспецифичны и трудно поддаются диагностике, поскольку компенсаторные возможности почек (гломерулярная и тубулярная адаптации) достаточно велики. Клиническая картина становится явной при уровне клубочковой фильтрации ниже 30 мл/(мин  $\times$  1,73 м<sup>2</sup>), что соответствует ХБП 4–5 стадии [Тареева И.Е., 2000].

ХБП до 3 стадии (СКФ 30–60 мл/(мин  $\times$  1,73 м<sup>2</sup>)) часто протекает латентно. Возможны полиурия, умеренная анемия. В 40–50% случаев обнаруживается АГ.

ХБП 4 стадии (СКФ 15–29 мл/(мин  $\times$  1,73 м<sup>2</sup>)) характеризуется слабостью, снижением трудоспособности, развитием анорексии, полиурии с никтурией. У большинства больных отмечается артериальная гипертензия, анемия, проявления почечной остеодистрофии.

ХБП 5 стадии (СКФ < 15 мл/мин) соответствует терминальной стадии ХПН. Становятся ярко выраженными все клинические проявления уремии. В данной ситуации спасти жизнь пациенту может только заместительная почечная терапия: диализные методы лечения или трансплантация почки. Для ребенка нет альтернативы или-или. Начав диализ, необходимо готовить его к почечной трансплантации.

**Общие принципы диагностики ХПН.** В зависимости от заболевания, вызвавшего необратимую гибель нефронов, ХПН может быть диагностирована как на ранних этапах, так и в стадии декомпенсации. СКФ является интегральным мерилем функционального состояния почек. Степень дисфункции почек оценивают по формуле Шварца (Schwartz G.J. et al., 1976):

**СКФ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) = К  $\times$  рост/креатинин сыворотки (мг/дл),**

где К = 0,33 для детей до 1 года с малой массой тела при рождении; К = 0,45 для детей до 1 года с нормальной массой; К = 0,55 (от 2 до 12 лет); К = 0,55 (для девушек от 13 до 18 лет); К = 0,70 (для юношей от 13 до 18 лет).

Заподозрить ХПН можно у любого ребенка с:

- повышением креатинина в плазме;
- двусторонним поражением почек при антенатальном ультразвуковом сканировании;
- двусторонним поражении почек при сканировании по поводу ИМВП;
- ХПН у родственников;
- персистирующей протеинурией;
- ОПН в анамнезе;
- артериальной гипертензией.

При бурной манифестации ГН на ранних стадиях заболевания диагностируется ХПН. В случае вялотекущих наследственных и врождённых нефропатий ХПН определяется нередко только в терминальной стадии.

Наличие у ребёнка жажды, субфебрильной температуры, полиурии, задержки физического развития (более 1/3 от возрастной нормы) должно явиться поводом для исключения ХПН. При выявлении лабораторными исследования-



ми полиурии, никтурии, гипоизостенурии, анемии, азотемии, электролитных нарушений диагноз ХПН не оставляет сомнений.

*Этапы диагностики ХПН:*

1. Анамнез заболевания – продолжительность протеинурии, АГ, задержка физического развития, рецидивирующий ПН и др.
2. Семейный анамнез – поликистоз, синдром Альпорта, системные заболевания соединительной ткани и др.
3. Данные объективного осмотра – задержка роста, дефицит массы тела, деформация скелета, анемия, АГ, патология глазного дна, снижение остроты слуха, гипогонадизм и др.
4. УЗИ и доплеровское обследование для определения почечного кровотока, экскреторная урография и микционная цистоуретерография для представления об анатомии ОМС, нефросцинтиграфия, дающая возможность определить степень склерозирования почечной ткани, нефробиопсия.
5. Лабораторные, клинические и инструментальные исследования для представления о степени ХПН: определение уровня общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, СКФ, калия, натрия, кальция, фосфора, ЩФ, ПТГ, железа, ферритина, трансферрина, гемоглобина, абсолютного числа лимфоцитов, КОС, суточной экскреции белка, аммиака и титруемых кислот, концентрационной способности почек, проведение ЭКГ, СМАД и др.
6. Рентгенологическое подтверждение остео дистрофии.

**Прогрессирование ХБП.** Любое тяжелое заболевание почек приводит к прогрессирующему уменьшению числа функционирующих нефронов, что проявляется снижением, а затем и утратой функции почек. С определенного момента механизмы прогрессирования поражения почек одинаковы при любом заболевании, будь то первичное гломерулярное поражение, тубуло-интерстициальный процесс или врожденные диспластические изменения паренхимы.

При утрате значительной части действующих нефронов в оставшихся возникают компенсаторные изменения гемодинамики: расширение афферентных и менее выраженное расширение эфферентных артериол. Это приводит к гиперперфузии, повышению гидростатического давления в капиллярах клубочков и гиперфльтрации. В результате происходит ремоделирование сосудистой стенки артериол, усугубление внутрисклубочковой гипертензии, нарушение целостности базальной мембраны клубочков и утечка ультрафильтрата в мезангий, повреждение подоцитов и тубулярного эпителия. Эндотелиальные и мезангиальные клетки, подоциты, тубулярный эпителий в ответ на повреждающие факторы способны продуцировать вещества с провоспалительной и просклеротической активностью (хемоаттрактанты, цитокины, факторы роста). Привлечение в очаг повреждения клеток воспаления и развитие в нем фиброза усугубляет повреждение эпителиальных структур почек, замыкая порочный круг. Итогом патологического процесса является гломерулярный склероз в сочетании со скле-

розом интерстиция, что является морфологическим субстратом ХПН, независимо от ее первопричины.

Течение ранних стадий ХБП варьируемо и часто непредсказуемо. В целом, для врожденных аномалий характерно более медленное прогрессирование до тХПН по сравнению с приобретенными гломерулопатиями. На скорость прогрессирования ХБП влияют различные факторы риска. Некоторые из них (ожирение, гипертензия и протеинурия) поддаются коррекции, тогда как другие (генетическая предрасположенность, раса, возраст, пол) – нет.

*Ожирение* ассоциируется с гипертензией, альбуминурией и дислипидемией. Каждый из этих факторов может потенциально влиять на прогрессирование ХБП. Частота встречаемости ФГС значительно выше у тучных лиц по сравнению с худощавыми. Негативное влияние ожирения на течение ХБП опосредовано гломерулярной гиперперфузией и гиперфилтрацией, развивающихся у большинства больных с ожирением.

*Гипертензия и протеинурия* – важные факторы риска прогрессирования первичной почечной болезни у детей и взрослых. Гипертензия усугубляет гиперперфузию и гиперфилтрацию в сохранившихся нефронах; протеинурия оказывает непосредственное повреждающее действие на подоциты и клетки канальцевого эпителия.

Семейные случаи ХБП указывают на существование *генетической предрасположенности* к прогрессирующим нефропатиям. Многочисленные исследования позволяют предположить связь ХБП с определенными вариантами (полиморфизмом) генов, кодирующих различные медиаторы прогрессирования ХБП, в том числе и компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. *Низкая масса тела при рождении* ассоциирована с врожденным уменьшением количества нефронов в почках и последующей предрасположенностью к гипертензии и ХБП в дальнейшей жизни.

*Пубертатный и ранний постпубертатный период* является критическим для пациентов с ХБП, так как в это время часто происходит резкое снижение почечной функции. Возможно, это связано с участием половых гормонов в патогенезе ХБП и/или дисбалансом между остаточной массой нефронов и быстрым увеличением размеров тела.

Регистр NAPRTCS идентифицировал следующие лабораторные маркеры высокого риска достижения тХПН ( $p < 0,001$ ): альбумин сыворотки  $< 4$  г/%, неорганический фосфор  $> 5,5$  мг/%, кальций  $< 9,5$  мг/%, мочевины крови  $> 20$  мг/%, гематокрит  $< 33\%$ . Таким образом, в группу высокого риска входят пациенты с уже имеющимся снижением фильтрации, анемией и гипоальбуминемией (вследствие протеинурии или дистрофических изменений).

**Прогноз при ХБП.** Хотя за истекшие 40 лет произошло существенное увеличение долгосрочного выживания детей и подростков с тХПН: в развитых странах общая (на диализе и после трансплантации) 10-летняя выживаемость

достигает лишь 80%, и летальность по возрастам все еще в 30–150 раз выше, чем среди детей без тХПН. Примечательно, что диализ связывается с заметно более высоким риском смерти по сравнению с почечной трансплантацией, поэтому пациенты, длительно ожидающие трансплантации, имеют худший прогноз. Оценка причин смерти отражает повышенный риск сердечно-сосудистой патологии и высокую распространенность гипертрофии левого желудочка и дислипидемии среди детей на ЗПТ. Дети с первичным гломерулонефритом, а также кистозной наследственной или врожденной патологией имеют самую большую 5-летнюю выживаемость в отличие от больных с тХПН в результате вторичного ГН или васкулита. Среди детей раннего возраста на диализе смертность выше, чем у старших детей, что, вероятно, связано с сопутствующей патологией. В нашей стране все еще недостаточна обеспеченность детей и взрослых ЗПТ всех видов (гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки), что существенно отягощает прогноз для детей с ХБП. В этой связи особенно актуальными становятся задачи:

- выявления ХБП на ранней стадии;
- обеспечения адекватной специфической терапии гломерулярных и негломерулярных заболеваний почек;
- своевременного назначения лечения, направленного на замедление прогрессирования ХБП. Терапия ингибиторами ангиотензин-конвертирующего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина II замедляет прогрессирование почечной недостаточности. Эти фармацевтические агенты понижают системное и интрагломерулярное давление крови и уменьшают протеинурию (Jafar T.H. et al., 2003). Они непосредственно влияют на воспалительные процессы и образование фиброзной ткани в почке. Питание также является важным терапевтическим инструментом для торможения прогрессирования ХПН;
- при возникновении ХПН тщательной коррекции метаболических нарушений и предотвращения задержки роста и развития ребенка.

**Принципы лечения.** В условиях растущего организма требуется особенно тщательный контроль терапии с целью коррекции каждого из её компонентов в зависимости от эффекта и изменения условий течения заболевания.

Консервативная терапия начинается на ранних стадиях развития ХПН. Терапевтическая тактика определяется стадиями основного заболевания и ХПН, имеющимися осложнениями со стороны других органов и систем. Диспансерному наблюдению у нефролога подлежат дети с длительно текущими заболеваниями почек и снижением СКФ  $< 70$  мл/(мин  $\times$  1,73 м<sup>2</sup>). В дальнейшем лечение направлено на профилактику нефросклероза и коррекцию ранних проявлений недостаточности гуморальных функций почек. Необходимо тщательно следить за клиническим состоянием и лабораторными показателями больного (уровень гемоглобина, электролитов, мочевины, креатинина, кальция, фосфора, альбуми-

на, активности щелочной фосфатазы, ПТГ – с помощью методов, определяющих интактный гормон). Периодически проводится ЭхоКГ, позволяющую определить гипертрофию левого желудочка и нарушение функции сердца.

**Нарушения питания и белково-энергетическая недостаточность** – распространенные и серьезные осложнения ХПН у детей. Белково-энергетическая недостаточность – состояние, когда поступление белка и калорий с пищей не покрывает потребности организма. БЭН ассоциирована с повышенной заболеваемостью и смертностью у детей с ХБП, оказывает отчетливое негативное влияние на физическое и психомоторное развитие ребенка, отягощает течение нефропатии, приближает сроки начала ЗПТ, снижает выживаемость на диализе, повышает риск отторжения почки при трансплантации и, следовательно, ухудшает отдаленный прогноз ХПН (Зверев Д.В., 2003; Руснак Ф.И., 2003; Kopple J.D., Levey A.S., 2000).

Для диагностики нарушений питания у детей необходимо оценить диетологический анамнез, антропометрические показатели и данные физикального обследования (наличие или отсутствие клинических симптомов дефицита питания), лабораторные данные, отражающие состояние белкового обмена (Шумилкин В.Р. и соавт., 2002).

У детей раннего возраста (до 2 лет) признаком хронической недостаточности питания может быть задержка роста. Определяется соответствие роста возрасту и веса данному росту по центильным таблицам. Рост ниже 10 перцентиля для данного возраста указывает на задержку физического развития, вес ниже 10 перцентиля для данного роста – на дефицит массы.

К клиническим признакам БЭН относятся: потеря кожной эластичности; чрезмерное выступание костей скелета; тонкие, редкие, легко выдёргиваемые волосы; чешуйчатый дерматит, депигментация кожи и волосяного покрова; мышечная слабость; снижение умственной и физической работоспособности.

В качестве лабораторных показателей, отражающих состояние питания, чаще всего используют уровень трансферрина, альбумина и преальбумина крови. Их снижение может быть проявлением БЭН. Гипоальбуминемия у ребенка с ХПН свидетельствует о длительном белковом голодании (или об избыточных потерях белка в мочу или диализат) и является плохим прогностическим признаком, поскольку ассоциирована с повышенным риском неблагоприятного течения любого заболевания, послеоперационных осложнений, летальности.

Косвенно судить о нутритивном статусе можно по уровню бикарбонатов, калия и фосфора. Ацидоз у больных с ХПН является не столько следствием, сколько причиной нарушения питания. Он вызывает анорексию, способствует катаболизму и задержке роста. По рекомендации К/DOQI, уровень бикарбоната сыворотки менее 22 ммоль/л является показанием к пероральному приему ощелачивающих средств (соды, цитрата 1 ммоль/кг в день в 2–4 приема, под контролем КОС). Коррекция ацидоза уменьшает дефицит питания.

Общие принципы диетотерапии на додиализной стадии ХПН состоят в обеспечении достаточной энергетической ценности рациона при контроле поступления

Таблица 22.4

## Суточные потребности детей с ХПН в энергии и белке

<b>Возраст</b>	<b>Калорийность</b>	<b>Белок</b>
недоношенные	120–180 ккал/кг	2,5–3 г/кг
0–6 мес	115–150 ккал/кг	1,5–2,1 г/кг
6–12 мес	95–150 ккал/кг	1,5–1,8 г/кг
1–3 года	95–125 ккал/кг	1,1 г/кг
4–6 лет	1460–1810 ккал	1,1 г/кг
7–10 лет	1680–2040 ккал	28 г/день
11–14 лет	1845–2220 ккал	42 г/день
15–18 лет	2110–2755 ккал	55 г/день мальчики 45 г/день девочки

L.Rees, N.J.A.Webb, P.A.Brogan. Paediatric Nephrology. Oxford University Press, 2007.

белка, фосфора, натрия и жидкости (табл. 22.4). Потребность в белке значительно повышается при переходе на диализ, но сохраняется необходимость ограничения фосфатов и контроля за поступлением жидкости и электролитов.

Недостаточное поступление энергии приводит к усиленному катаболизму белков и нарастанию азотемии у детей с ХПН. Потребность в энергии меняется в зависимости от возраста. Дети старшего возраста должны получать не менее 35–40 ккал/кг (до 50 ккал/кг у истощенных больных). Энергетическую ценность рациона обеспечивают достаточным потреблением углеводов и жиров. Предпочтение отдается растительным жирам с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот. Больные на перитонеальном диализе получают около 10 ккал/кг/сут с глюкозосодержащими диализными растворами, и им целесообразно ограничение приема с пищей легко усвояемых углеводов и сахара.

Весьма актуальной проблемой для пациентов с тХПН является контроль поступления с пищей калия и натрия. Потребление натрия не должно превышать 1–5 г/сут (в зависимости от выраженности артериальной гипертензии и междиализного увеличения веса). Снижение потребления натрия уменьшает потребление воды и, следовательно, уменьшает опасность неконтролируемой гипертензии и гипергидратации.

Перегрузка калием особенно опасна для детей с утраченной функцией почек, т.к. гиперкалиемия может быть причиной внезапной остановки сердца. Рекомендуется потребление 2000–2500 мг в сутки у гемодиализных больных и 3000–4000 мг у пациентов на перитонеальном диализе. На додиализном этапе потребление калия ограничивается при превышении нормального уровня концентрации калия в сыворотке крови, что наблюдается при снижении СКФ менее 10 мл/мин. Повышение калорийности рациона и коррекция ацидоза могут способствовать снижению гиперкалиемии.

Необходимо отметить, что врожденные тубулопатии и ХПН на ранних стадиях у детей часто проявляются полиурией с потерей электролитов и бикарбона-

та. Такие дети не нуждаются в ограничении потребления калия, натрия и воды, и им может потребоваться дотация бикарбоната.

В настоящее время не рекомендуется снижение потребления белка менее 1,5 г/кг у детей грудного и раннего возраста и менее 0,8 г/кг у подростков на додиализной стадии ХПН. Потребление белка ограничивают при снижении СКФ менее 50% от нормы. Не менее 70% белка должно быть животного происхождения. При переходе на заместительную терапию необходимо увеличить потребление белка до возрастной нормы и выше (особенно больным, находящимся на перитонеальном диализе) (табл. 22.5).

Обеспечить адекватное поступление незаменимых аминокислот и в то же время ограничить накопление токсических азотсодержащих продуктов катаболизма белка, поступление с пищей фосфора, натрия, и т.д. позволяет применение специально разработанных средств – изолята соевого белка или кетоаналогов эссенциальных аминокислот. Соевые изоляты не содержат калий, фосфор, атерогенные липиды, в меньшей степени по сравнению с животными белками усиливает гиперфильтрацию.

Применение кетостерила в сочетании с ограничением потребления белка до 0,8 до 1,0 г/кг/сут у 12 детей в возрасте 5 до 15 лет с тХПН в наших наблюдениях позволило стабилизировать азотемию, замедлить снижение СКФ и не оказало отрицательного влияния на рост и прибавку массы тела. Всем больным с ХПН, находящимся на диете с ограничением белка, показано назначение кетоаналогов незаменимых аминокислот ("Кетостерил") перорально из расчёта 1 таблетка на 5 кг веса в день в 3–4 приема во время еды.

С целью коррекции дефицита питания у детей с ХПН младшего возраста предложено использование принудительного энтерального питания через назогастральный зонд или гастростому. Приоритетной целью диетотерапии ребенка с ХПН является обеспечение нормальных или близких к нормальным темпа роста и прибавки массы тела пациента. Оптимальным представляется применение ди-

Таблица 22.5

**Суточные потребности в белке (г/кг) у детей на перитонеальном диализе и гемодиализе**

<b>Возраст</b>	<b>Перитонеальный диализ</b>	<b>Гемодиализ</b>
недоношенные	3,0–4,0	3,0
0–6 мес.	2,1–3,0	2,1
6–12 мес.	2,0–3,0	1,5–2,0
1–2 г	2,0–3,0	1,5–1,8
2 г – препубертат	2,5	1,5
пубертат	2,0	1,0–1,5
постпубертат	1,5	1,0–1,5

еты с умеренным ограничением белка и высокой калорийностью в сочетании с обязательным приемом эссенциальных аминокислот и кетокислот, препаратов кальция и, при необходимости, дотацией витаминов и железа (*K/DOQI clinical practice guidelines, 2002*).

**Анемия** является характерной особенностью ХПН и одним из главных факторов, определяющих выживаемость и качество жизни больных. Уровень гемоглобина менее 110 г/л ассоциирован с повышенной смертностью у пациентов с ХПН. Анемия является одной из причин развития гипертрофии левого желудочка – фактора риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности (Valderrabano F., 2002).

Ведущая роль в развитии анемии у больных с ХБП принадлежит сниженной продукции эритропоэтина (ЭПО) – гормона, стимулирующего пролиферацию стволовых клеток в эритробласты, синтез глобина и других белков, необходимых для образования гемоглобина. Угнетение синтеза ЭПО происходит уже на начальных стадиях ХБП, что является одной из основных причин раннего формирования анемического синдрома у детей с уремией на фоне врожденной патологии. У детей анемия развивается на более ранних стадиях ХПН по сравнению с взрослыми.

Для верификации диагноза нефрогенной анемии показано проведение ряда обязательных исследований: концентрация гемоглобина; эритроцитарные индексы (средний корпускулярный объем [MCV] и среднее содержание гемоглобина [MCH]); количество ретикулоцитов (абсолютное); концентрация ферритина в плазме (сыворотке); % насыщения трансферрина; % гипохромных эритроцитов (HRC); содержание С-реактивного белка в крови.

Лечение анемии у больных с ХБП препаратами ЭПО начинают при уровне гемоглобина менее 11 г/дл. Рекомендованный уровень гемоглобина при ХБП составляет 11–12 г/дл (*Пересмотренные Европейские рекомендации по оптимальной практике лечения анемии у пациентов с ХПН, 2005*).

В России зарегистрированы и разрешены к применению в педиатрической практике следующие препараты, содержащие ЭПО: короткого действия – эпоэтин- $\alpha$  (эпокомб, эпокрин, эпрекс), эпоэтин- $\beta$  (эпоэтин, эпостим, эритроestim, рекормон, веро-эпоэтин) и длительного действия – дарбэпоэтин- $\alpha$  (аранесп). Из всех перечисленных препаратов дарбэпоэтин- $\alpha$  имеет больший период полувыведения за счет модификации структуры, что позволяет реже вводить препарат.

Лечение анемии начинают с введения ЭПО подкожно (или внутривенно у больных на гемодиализе) в стартовой дозе 100–150 МЕ/кг/нед с кратностью 1–3 р/нед. Более высокие стартовые дозы можно назначать, если у больного отмечаются осложнения, ведущие к развитию анемии, или имеется выраженная анемия (уровень гемоглобина ниже 80 г/л). Дарбэпоэтин  $\alpha$  вводится в дозе 10–20 (до 40) мкг/нед еженедельно или каждые 2 недели.

В ряде случаев лечение препаратами ЭПО оказывается недостаточно эффективно. Резистентность к ЭПО определяется как невозможность достичь целевого

уровня гемоглобина при дозе эпоэтина 300 Ед/кг. Наиболее частой причиной резистентности к ЭПО считается дефицит железа (абсолютный либо функциональный). В фазе коррекции анемии практически всем детям с ХПН требуется назначение препаратов железа для профилактики функционального дефицита. С этой целью возможно пероральное применение препаратов железа (мальтофер, мальтофер-фол, железа фумарат). Суточная доза элементарного железа должна составлять 5–7 мг/кг (200 мг/сут для детей старшего возраста). Внутривенное введение препаратов железа показано при плохой переносимости железа внутрь, при недостаточной его эффективности, больным на ГД, а также при необходимости применения больших доз ЭПО. Предпочтительно применение венофера –  $\text{Fe}^{3+}$ -гидроксид сахарозного комплекса – в связи с его высокой эффективностью и безопасностью. Прием препаратов железа можно отменить в фазе поддерживающей терапии при стойком достижении целевого уровня гемоглобина и отсутствии признаков дефицита железа. Назначение препаратов железа (особенно для внутривенного введения) противопоказано при уровне ферритина более 800 мкг/л, проценте насыщения ферритина (TSAT) более 50%.

Кроме основных причин в виде дефицита железа (абсолютного и функционального) и воспалительных заболеваний, вызывающих резистентность к терапии препаратами ЭПО, известно ряд состояний, которые могут обусловить это:

- хроническая кровопотеря;
- почечная остеодистрофия;
- гемоглобинопатии;
- гиповитаминозы (дефицит фолиевой кислоты и витамина  $\text{B}_{12}$ );
- злокачественные образования;
- недостаточность питания;
- гемолиз;
- неадекватный диализ;
- побочные эффекты при применении некоторых медикаментов (цитостатиков, ингибиторов АПФ и др.).

Комплексный подход в лечении анемии у пациентов с ХБП позволит эффективно и стабильно корригировать данное состояние и предупредить развитие кардиомиопатии и, как следствие этого, сердечной недостаточности, что существенно улучшит качество жизни.

**Артериальная гипертензия.** Артериальная гипертензия (АГ) выявляется более чем у трети больных уже на ранней стадии ХПН, а при ХПН 3 стадии более 80% детей страдают артериальной гипертензией. У больных с тХПН более чем в половине случаев АГ носит характер неконтролируемой. АГ является одной из главных причин прогрессирования ХПН и сердечно-сосудистой смертности при начале ХПН в детском возрасте (Soergel M., Schaefer F., 2002).

Диагностика АГ осуществляется при регулярном измерении артериального давления. Диагноз АГ правомерен, если не менее чем при 3-х клинических измерениях



АД выше 95 перцентиля для данного возраста, пола и роста. Метод 24-часового (суточного) мониторингирования артериального давления (СМАД) позволяет диагностировать “скрытую гипертензию” (например, в ночное время), исключить гипертензию “белого халата”. В последнем случае целесообразно проведение СМАД амбулаторно. Проведение СМАД показано всем детям с ХПН ежегодно. В случае выявления АГ необходимо также проведение офтальмологического осмотра (для оценки состояния сосудов сетчатки) и эхокардиографии (для исключения систолической и диастолической дисфункции, оценки степени гипертрофии миокарда). В дальнейшем эти исследования должны выполняться не реже 1 раза в год, а при наличии АГ – 2–3 раза в год. У детей с ХБП необходимо достижение уровня АД ниже 90 перцентиля (по данным некоторых авторов, ниже 75-го перцентиля его нормально-го распределения) для данного возраста, пола и роста.

Немедикаментозные методы коррекции АД включают: ограничение потребления натрия до 1–2 г/сут; тщательный контроль потребления жидкости и коррекция режима диализа с целью достижения сухого веса у детей с тХПН, находящихся на ЗПТ.

Фармакологическое лечение у детей с АГ рекомендуется начинать с одного препарата в низкой или средней терапевтической дозе и постепенно повышать ее до достижения контроля АД. При отсутствии достаточного эффекта от монотерапии показано использование комбинации из 2-х и более препаратов. Дозы препаратов подбираются индивидуально в зависимости от эффекта и переносимости (табл. 22.6).

Можно предложить следующую схему подбора антигипертензивной терапии (Rees L., Webb N.J.A., Brogan P.A., 2007):

1. Назначение блокаторов РААС (иАПФ или БРА). У пациентов с высокой протеинурией возможно использование комбинации иАПФ+БРА, однако у больных с ХПН необходимо помнить об опасности снижения клубочковой фильтрации и гиперкалиемии. У пациентов с СКФ < 30 мл/мин антигипертензивную терапию целесообразно начинать с негидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (БКК).
2. При отсутствии эффекта от монотерапии, показано назначение 2-го препарата. Предпочтительнее сочетать иАПФ/БРА с БКК или диуретиками, БКК – с  $\beta$ -блокаторами.
3. При необходимости дальнейшего усиления терапии целесообразно использовать комбинации иАПФ/БРА+БКК+диуретики, БКК+ $\beta$ -блокаторы+диуретики.
4. Если при использовании комбинаций из 3-х препаратов не удается достичь адекватного контроля АГ, применяются препараты группы резерва.
5. У детей до года лучше использовать антигипертензивные препараты короткого действия (например, пропранолол вместо атенолола, каптоприл вместо эналаприла). После стабилизации состояния возможен переход на препараты пролонгированного действия.

Таблица 22.6

**Лекарственные средства, применяемые при лечении артериальной гипертензии у детей с ХБП**

<b>Фарм. группа</b>	<b>Препарат</b>	<b>Доза</b>	<b>Кратность</b>
Ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента	Каптоприл	От 0,3–0,5 мг/кг/24ч до 6 мг/кг/сут	3 раза в день
	Эналаприл	От 0,08 мг/кг/24ч до 0,6 мг/кг/24ч (max 40 мг/24ч)	1–2 раза в день
	Беназеприл	От 0,2 мг/кг/24ч до 0,6 мг/кг/24ч (max 40 мг/24ч)	1 раз в день
	Фозинорил	Дети > 50 кг. Нач. доза 5–10 мг, max – 40 мг/24ч	1 раз в день
	Лизиноприл	От 0,07 мг/кг/24ч до 0,6 мг/кг/24ч (max 40 мг/24ч)	1 раз в день
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	Лозартан	От 0,7 мг/кг/24ч до 1,4 мг/кг/24ч (max 100 мг/24ч)	1 раз в день
	Ирбесартан	6–12 лет: 75–150 мг/24ч; ≥ 13 лет: 150–300 мг/24ч	1 раз в день
	Валсартан	40–80 мг/24ч	1 раз в день
Блокаторы кальциевых каналов:  Дигидропиридиновые  Недигидропиридиновые	Нифедипин	0,25–2 мг/кг/24ч	3–4 раза в день
	Амлодипин	6–17 лет: 2,5–5 мг/24ч	1 раз в день
	Фелодипин	2,5–10 мг/24ч	1 раз в день
	Исрадикпин	От 0,15–0,2 мг/кг/24ч до 0,8 мг/кг/24ч (max 20 мг/24ч)	1 раз в день
	Верапамил	До 80 мг/24ч	3–4 раза в день
	Дилтиазем	Подростки: до 180 мг/24ч	2–3 раза в день
β-блокаторы	Атенолол	От 0,5–1 мг/кг/24ч до 2 мг/кг/24ч (max 100 мг/24ч)	1–2 раза в день
	Бисопролол	От 2,5 до 10 мг/24ч	1 раз в день
	Метопролол	От 1–2 мг/кг/24ч до 6 мг/кг/24ч (max 200 мг/24ч)	2 раза в день
	Пропранолол	От 1–2 мг/кг/24ч до 4 мг/кг/24ч (max 640 мг/24ч)	2–3 раза в день
Диуретики	Фуросемид	0,5–2 мг/кг/24ч	1–2 раза в день
	Гидрохлортиазид	От 1 до 3 мг/кг/24ч (max 50 мг/24ч)	1 раз в день
βα-блокаторы	Лабеталол	От 1 до 3 мг/кг/24ч	2 раза в день
Центральные α-агонисты	Клонидин	Дети > 12 лет: 0,2–2,4 мг/24ч	2 раза в день
Периферические α-антагонисты	Доксазозин	1–4 мг/24ч	1 раз в день
	Празозин	0,05–0,1 мг/кг/24ч	3 раза в день
Вазодилататоры	Гидралазин	От 0,75 до 7,5 мг/кг/24ч (max 200 мг/24ч)	4 раза в день
	Миноксидил	Дети < 12 лет: 0,2 мг/кг/24ч (max 20 мг); Дети > 12 лет: от 5 до 100 мг/24ч	1–3 раза в день

The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood pressure in children and Adolescents, 2004. PEDIATRICS Vol. 114 No. 2 August 2004, pp. 555–576.

Таким образом, для предотвращения значительного ухудшения функции почек, сердечно-сосудистой патологии и смертности, связанной с высоким АД, у детей с ХБП необходим адекватный контроль АД и активные скрининговые мероприятия по выявлению АГ. При лечении больных с АГ не должны игнорироваться рекомендации по диете и модификации образа жизни, особенно у детей с ожирением и больных на гемодиализе. У детей с ХБП препаратами первого ряда считаются иАПФ и БРА. При необходимости, терапия должна дополняться диуретиками, блокаторами кальциевых каналов,  $\beta$ -блокаторами в зависимости от особенностей течения заболевания у конкретного пациента. Для лечения гипертонических кризов показано применение быстро действующих препаратов с коротким периодом выведения, что позволяет точно подобрать дозу и быстро скорректировать ее по мере изменения клинической ситуации.

**Почечная остеодистрофия (ПОД).** Детский и подростковый возраст являются критическими для роста и развития костной системы и сосудов. При ХПН нарушается регуляция минерального обмена с последующим нарушением роста, моделирования и ремоделирования костей. Кроме того, нарушения минерального обмена при ХБП часто сопровождаются кардиоваскулярной кальцификацией (Wesseling K., Bakkaloglu S. et al., 2008). Наиболее яркие клинические проявления последствий ХПН связаны с ПОД – специфической формой метаболической болезни кости, проявляющейся у детей в виде тяжелых нарушений формирования скелета.

ПОД классифицируется по типу нарушения костного обмена:

1. Состояния с высоким костным обменом – вторичный гиперпаратиреоз, при длительном существовании приводящий к фиброзу остеоиту.
2. Состояние с низким костным обменом – адинамическая болезнь кости (АБК), которая наблюдается у больных на диализной терапии, но не встречается на ранних стадиях ХПН. АБК обусловлена подавлением секреции ПТГ, что связывается с лечением высокими дозами витамина D и солей кальция. АБК у взрослых повышает риск переломов, а у детей ассоциируется с тяжелой задержкой роста.

У детей с ХБП также преобладают нарушения минерализации скелета. Характерно преобладание неминерализованного остеоида в сочетании с замедленной скоростью отложения минерала. Нарушенная минерализация в сочетании с высокообменной болезнью кости называется “смешанным повреждением”, в сочетании с нормальным/низким обменом – “остеомалацией”.

Главные факторы развития ПОД – нарушение Са-Р гомеостаза, метаболизма витамина D и ПТГ. При нарушении функции почек (уже при снижении СКФ <70 мл/мин) развивается вторичный гиперпаратиреоз – стойкое повышение продукции ПТГ паратиреоидными железами. Он является следствием гиперфосфатемии (в результате снижения почечной экскреции фосфора), снижения синтеза активной формы витамина D в почках (кальцитриола –  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ), гипо-

кальциемии, повышения уровня фосфатурического гормона – фибробластного фактора роста 23 (FGF-23). Уровень FGF-23 повышается по мере прогрессирования ХПН, выраженный подъем отмечается у пациентов на диализе. На ранних стадиях ХБП, повышенный сывороточный уровень FGF-23 ассоциируется с угнетением продукции кальцитриола и, возможно, участвует в ранней стимуляции высвобождения ПТГ (Wesseling K. et al., 2008).

Все эти факторы стимулируют продукцию ПТГ и способствуют гиперплазии паращитовидных желез. ПТГ является одним из главных уремических токсинов. Длительное воздействие высокого уровня ПТГ приводит к повышению активности остеокластов и фиброзным изменениям костей. ПТГ участвует в развитии кардиоваскулярной кальцификации. Гиперпаратиреоз способствует развитию артериальной гипертензии (за счет повышения ригидности сосудов) и анемии (являясь одной из причин резистентности к эритропоэтину). ПТГ также стимулирует продукцию кальцитриола и тем самым способствует усилению реабсорбции кальция и фосфора.

Длительно существующие декомпенсированные нарушения фосфорно-кальциевого обмена и постоянная гиперсекреция ПТГ могут приводить к развитию третичного гиперпаратиреоза, характеризующегося наличием узловой гиперплазии паращитовидных желёз и резистентностью скелета к действию ПТГ. Прогрессирование процесса делает необходимым проведение паратиреоидэктомии.

На ранних стадиях ПОД изменения выявляются только при лабораторном и инструментальном обследовании больного.

Исследование биохимических маркеров ПОД и ПТГ, в комплексе с рентгенологическим обследованием, позволяет установить тип ПОД.

- Нормальный костный обмен: соответствие биохимических показателей нормальным возрастным значениям.
- Фиброзный остит: значительное увеличение концентрации ПТГ (> норм) в сочетании с нормальным или повышенным уровнем Са сыворотки, гиперфосфатемией и высокой щелочной фосфатазой.
- АБК (у диализных пациентов): гиперкальциемия и/или уровень ПТГ в пределах 2-х норм и ниже. Факторы риска для развития АБК – высокое потребление кальция (Са-содержащие фосфат-биндеры), терапия высокими дозами активных метаболитов витамина D, перитонеальный диализ с использованием диализата с высоким содержанием кальция и возраст (подростки после скачка роста).

Целью коррекции нарушений минерального обмена при ХБП является нормализация структуры и роста скелета и предотвращение кардиоваскулярной кальцификации (Klaus G. et al., 2006).

- 1) Коррекция метаболического ацидоза.
- 2) Поддержание уровня фосфора крови в пределах нормального возрастного диапазона (50-ой перцентили) с помощью диетических мероприятий и

назначением фосфат-биндеров: карбоната Са ( $\text{CaCO}_3$ , содержание элементарного кальция – 40) во время приема пищи в стартовой дозе 500 мг на 200 мг фосфора диеты, или в зависимости от возраста: в 0–1 лет – по 500 мг  $\times$  1–2 раза в день; 1–4 года – 2–3 раза в день по 500 мг; 5–8 лет – 500 мг 3–4 раза в день; 9–18 лет – 5 раз по 500 мг, или в стартовой дозе 50 мг/кг/24ч. Доза регулируется в зависимости от концентрации фосфора и кальция в сыворотке и произведения СаР (не более 5 ммоль<sup>2</sup>/л<sup>2</sup>). При гиперкальциемии в результате необходимости применения высоких доз Са-содержащих фосфат-биндеров показано назначение Са-несодержащих фосфат-биндеров. В России зарегистрирован единственный фосфат-биндер, не содержащий алюминия и кальция – Севеламер (Ренагель) (Salusky I.B. et al., 2005). Альтернативный фосфат-биндер – карбонат лантана (Фосренол), имеющий высокое сродство к фосфору, и минимально абсорбирующийся в кишечнике, в РФ не зарегистрирован. В рандомизированных исследованиях у взрослых пациентов, карбонат лантана хорошо контролировал уровень фосфора в плазме и реже индуцировал адинамическую болезнь кости, чем  $\text{CaCO}_3$ . Однако длительная терапия карбонатом лантана может приводить к накоплению лантана в различных органах и тканях, отдаленные последствия которого пока не определены.

- 3) При уровне ПТГ выше нормы у детей на додиализной стадии ХПН или выше 2–3 норм у детей на диализе и уровне фосфора < 2 ммоль/л назначаются per os активные метаболиты витамина  $\text{D}_3$ : кальцитриол (Рокальтрол), альфа-кальцидол (Этальфа, Альфа  $\text{D}_3$ -ТЕВА). Стартовая доза 1,25(ОН) $_2\text{D}_3$  или 1 $\alpha$  – (ОН) $\text{D}_3$  – 20–40 нг/кг, терапевтическая доза – 0,1–0,75 мкг/24ч. Кальцитриол и альфакальцидол широко используются у детей, эффективно ингибируют секрецию ПТГ как при ежедневном, так и при интермиттирующем приеме, улучшая рост детей с ХБП. Высокие дозы часто стимулируют гиперкальциемию, требуя уменьшения или отмены терапии.
- Новые аналоги витамина D могут подавлять гиперпаратиреозидизм, не вызывая гиперкальциемию, однако в настоящее время они доступны только для внутривенного назначения. Для клинического использования у взрослых пациентов с вторичным гиперпаратиреозидизмом, обусловленным ХПН, были представлены три новых аналога витамина D, так называемые “некальциемические” аналоги витамина D (doxercalciferol, paricalcitol и 22-оха-calciferol). Доксеркальциферол и парикальцитол одинаково эффективны в снижении уровня ПТГ и обладают более низкой кальциемической способностью, чем кальцитриол как у взрослых, так и у детей с ХБП.
  - Кальцимиметики (цинакальцет) могут быть полезными в случае гиперкальциемии с гиперпаратиреозом. Они подражают или потенцируют влияние внеклеточного Са на паратиреоидные клетки и активируют Са-

чувствительный рецептор. Было показано, что они снижают Са плазмы и ПТГ у взрослых, а также снижают уровень фосфора и СахР производство, которые ассоциируются с повышенным риском сердечно-сосудистой патологии. Помимо немедленного воздействия на секрецию ПТГ у кальцимитетиков выявлена способность вызывать обратное развитие гиперплазии паращитовидных желез. Оценка эффективности этих препаратов у детей с гиперкальциемией и гиперпаратиреоидизмом еще не была проведена, но имеются некоторые опасения, так как Са-чувствительный рецептор экспрессирован в зонах роста скелета.

Проведены исследования эффективности коротких курсов цинакальцета у диализных пациентов 7,5–17,5 лет. Его применение приводило к снижению иПТГ на 61%, что сравнимо с эффектом паратиреоидэктомии.

Как показывает наш опыт, начинать терапию витамином D и фосфат-биндерами необходимо на ранних стадиях ХБП. Это позволяет избежать формирования ПОД, приводящей к тяжелой инвалидизации больных. В то же время, коррекция последствий ПОД на поздних стадиях часто оказывается неэффективной.

**Отставание в росте** у детей с ХПН остается важной проблемой. Благодаря ЗПТ дети с тХПН доживают до зрелого возраста, но без лечения не могут достичь нормального роста. Психологические последствия низкорослости могут оказать глубокое влияние на социальную интеграцию детей и подростков с ограничением их профессионального потенциала.

При нелеченной врожденной ХПН заметная задержка роста может наблюдаться уже в течение первых двух лет жизни. Быстрый рост в первые два года жизни обеспечивает 30% ростового потенциала и зависит, главным образом, от питания и метаболического профиля. В течение середины детства (3–10 лет) рост находится под гормональным контролем, включающим ось гормон роста (ГР) – инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) – гормоны щитовидной железы. У подростков с ХПН задерживается начало половой зрелости, запаздывает (в среднем на 2,5 года) пубертатный скачок роста, уменьшается и связанная с ним скорость роста. Пубертатное увеличение роста у детей с ХПН составляет приблизительно 65% от пубертатного скачка роста у здоровых детей.

ГР реализует свое соматотропное воздействие прямо и главным образом через ИФР-1. Ось ГР – ИФР-1 играет главную роль в задержке роста при ХПН. Задержка роста при ХПН у детей не является следствием недостаточной секреции ГР или ИФР-1, а обусловлена угнетением их биологической активности. Возможными механизмами этого являются снижение плотности рецепторов к ГР, ИФР-1 в органах-мишенях, накопление белков-ингибиторов ИФР-1 (ИФР-связывающих белков 1, 2, 4). Таким образом, нарушение роста при ХПН в основном является следствием “функционального дефицита” ИФР-1 (Fine R.N. et al., 2005).

Лечение низкорослых детей с умеренной рекомбинантным гормоном роста (РГРЧ) в дозах, превышающих физиологическую секрецию СТГ, повышает

биоактивность сывороточного ИФР-1. Лечение РГРЧ показано детям с ХПН (СКФ < 75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и ростом ниже 3-го перцентиля (SDS роста (standart deviation score) < -1,88). Перед началом терапии РГРЧ необходимо корригировать факторы, влияющие на рост: метаболический ацидоз, электролитные нарушения, белково-энергетическую недостаточность, нарушения костного обмена, гипотиреоз.

РГРЧ у детей с ХПН назначается в дозе 0,05 мг/кг в сутки (0,35 мг/кг в неделю или 28–30 ЕД/м<sup>2</sup>) в неделю ежедневно перед сном в виде подкожных инъекций с использованием мультидозных шприц-ручек. В процессе лечения РГРЧ необходимо наблюдение за больными каждые 3–4 мес. для оценки роста и веса, измерения окружности черепа (до 3-х лет), определения степени пубертатного созревания и оценки нутритивного статуса, исследования глазного дна и биохимических показателей крови, уровней ИФР-1 и ПТГ. Лечение РГРЧ прекращают при закрытии эпифизарных зон роста или при достижении целевого роста (средний рост родителей или 50-ая перцентиль по возрасту). Лечение должно быть прервано при обнаружении признаков неоплазии, эпифизеолиза головки бедренной кости, доброкачественной внутричерепной гипертензии, выраженного гиперпаратиреоза (ПТГ > 900 пг/мл при тХПН или > 400 пг/мл при более ранних стадиях ХПН).

**Заместительная почечная терапия.** Проблема замещения утраченных почечных функций у детей сложна и до настоящего времени в значительной мере не решена во всем мире. Это обусловлено технической сложностью выполнения маленькому ребенку пересадки почки, созданием длительно функционирующего сосудистого доступа для проведения ГД, а также трудностью медикаментозного замещения утраченных функций.

Дисбаланс в развитии ребенка, вызванный нарушением функции почек, является иногда задолго до развития тХПН, и уже на этом этапе заболевания закладывается успех или неудача будущей ЗПТ. Наблюдая больного с прогрессирующим падением функции почек, нужно помнить, что никакая терапия, направленная на сохранение почечных функций, не будет дороже ЗПТ. В то же время позднее начало ЗПТ чревато развитием необратимых осложнений уремии, особенно у детей.

Показанием к началу ЗПТ является снижение СКФ < 10,5 мл/(мин×1,73 м<sup>2</sup>). При появлении у больного симптомов уремии и её осложнений (перикардит, тошнота, рвота, отеки устойчивые к терапии, тяжелый ацидоз, нарушение свертывания крови, нейропатия, развитие БЭН) диализ может быть начат и при СКФ < 15–20 мл/(мин×1,73 м<sup>2</sup>).

Нефрологическая служба должна иметь в арсенале все 3 способа лечения больных с утраченными почечными функциями: ПД, ГД и трансплантацию.

Наличие в арсенале медиков различных видов ЗПТ дает врачу и больному некоторую свободу выбора в пределах, определяемых медицинскими показаниями и противопоказаниями, желанием и склонностью больного.

У каждого метода есть свои показания и противопоказания.

Факторы, ограничивающие применение ГД:

- малый вес ребенка и невозможность в связи с этим осуществить сосудистый доступ с обеспечением адекватного потока крови;
- сердечно-сосудистая недостаточность;
- геморрагический синдром из-за опасности кровотечений на фоне общей гепаринизации.

В этих ситуациях у больных с тХПН показано проведение ПД.

Имеются и противопоказания к проведению перитонеального диализа:

- негерметичность брюшной полости (наличие илиостомы, дренажей, ближайшие сроки после лапаротомии);
- наличие спаечного процесса и опухолевых образований в брюшной полости, ограничивающих объем брюшной полости;
- наличие гнойной инфекции брюшной стенки или перитонита.

**Адекватный ГД** достигается повторяющимися сеансами удаления растворов веществ из крови в процессе экстракорпорального диализа, с использованием синтетической полупроницаемой мембраны (3 раза в неделю по 4–5 часов) (*Fishbach M. et al., 2005*). За 4-х часовой ГД концентрация креатинина и мочевины в сыворотке снижается на 60–70% от исходного уровня. Эпизоды гипотензии во время ГД могут быть очень тяжелыми – вплоть до коллапса с нарушением мозгового кровообращения. Несмотря на регулярно повторяющийся характер процедуры, каждый сеанс ГД – стресс для ребенка, связанный с болевыми ощущениями (пункция фистулы, тошнота, головная боль и др.).

**Перитонеальный диализ.** Перитонеальный доступ даже у детей легко выполним, а если возникают осложнения, связанные с катетером, то они, как правило, не опасны для жизни. ПД выполняется родителями, проводится дома, процедура безболезненна и не отнимает много времени. Периодически (1 раз в 2 недели) производятся анализы крови и осмотр врача в клинике.

ПД позволяет снять многие ограничения по отбору больных детей на диализ. Особенно это касается возраста и веса ребенка. У больных на ПД отмечено лучшее сохранение остаточной функции почек, чем у пациентов на ГД. Поэтому больным со значительной остаточной функцией почек и тем, у кого восстановление функции возможно, лучше подходит ПД. Есть данные, что и результаты трансплантации у больных на ПД лучше. Но особенно привлекателен тот факт, что дети на ПД могут жить дома, посещать школу, то есть вести активный образ жизни и не быть оторванными от семьи.

Диализную терапию у детей младшего возраста с ХПН имеет смысл начинать только с целью последующей трансплантации почек, так как сроки пребывания ребенка на диализе ограничены. Как стартовый метод лечения ПД имеет значительные преимущества перед ГД. В силу этого ведение ребенка с тХПН долж-



но начинаться с ПД, как с метода, наиболее щадящего собственную остаточную функцию почек и ССС. Детство – это период активного роста и развития ребенка, формирования скелета и полового созревания. Идеальная медикаментозная компенсация гуморальных функций почек редко достижима и поэтому желательно, чтобы время ожидания трансплантации у ребенка не превышало 1 года, а при прогрессировании отставания в росте и развитии, при нарастании явлений почечной остеодистрофии и того меньше.

Трансплантация почки является оптимальным методом коррекции тХПН у детей. Абсолютных противопоказаний к трансплантации почки у детей не существует.

Основным принципом выбора режима иммуносупрессии после трансплантации является комбинирование 2–3 препаратов в небольших дозах. Выбор препаратов зависит от наличия и степени выраженности побочных эффектов. Основываясь на этих принципах, ребенку подбирают режим иммуносупрессии, не сопровождающийся значимыми побочными эффектами и не влияющий на качество жизни (Aparicio M. et al., 2000).

Каждый из методов ЗПТ имеет тот или иной период выживаемости, и трансплантация – также не конечный, а только один из этапов лечения. Трансплантация на современном уровне в некоторых случаях обеспечивает ограниченный по времени период жизни без диализа, и возврат на диализ запрограммирован. После потери функции трансплантата возможен возврат на перитонеальный диализ или при потере функции брюшины перевод на ГД с последующей повторной трансплантацией и т. д. При удачном стечении обстоятельств даже современный уровень развития заместительной почечной терапии позволяет прогнозировать несколько десятилетий активной, социально-сохранной и полноценной жизни.

## *Глава 23.*

# **Вакцинопрофилактика управляемых инфекций у детей с заболеваниями почек**

## ***Современная концепция вакцинации детей с хроническими заболеваниями***

Наиболее часто дети с хроническими заболеваниями, в том числе органов мочевой системы не получают иммунизацию из-за медицинского освобождения или отказов родителей. Так, проводившийся в предшествующие годы (1995–1999) анализ показал, что в структуре непривитости против дифтерии дети с болезнями почек составили 4,8%; против кори – 1,8%. Перечень заболеваний, определяющих отводы от прививок, практически одинаков в различных детских поликлиниках, в то время как процент непривитых существенно варьирует. Это демонстрирует необходимость повсеместного внедрения стандартного подхода к вакцинопрофилактике, в частности – конкретных практических рекомендаций, учитывающих современную тактику работы с группой детей, страдающих хроническими заболеваниями.

Стандартный подход к вакцинопрофилактике детей с хроническими заболеваниями должен базироваться на следующих положениях:

- вакцинопрофилактика является узаконенной государственной политикой борьбы с инфекционными заболеваниями, при этом личное мнение медицинского работника не может распространяться среди пациентов;
- ответственным за проведение прививок, в том числе детям с хроническими заболеваниями в лечебно-профилактическом учреждении (ЛПУ) является главный врач учреждения, который обеспечивает соблюдение единого подхода и взаимодействия врачей-специалистов и врачей, занимающихся вакцинопрофилактикой, а также условия проведения иммунизации;
- вакцинация всеми вакцинными препаратами, включенными в обязательный календарь прививок, должна проводиться бесплатно, за счет федерального или местного бюджета фонда обязательного медицинского страхования;
- необходимо проводить систематический анализ привитости и причин непривитости детей с хронической патологией с оценкой обоснованности медицинских освобождений и своевременности вакцинации и ревакцинации;
- врачи всех специальностей обязаны соблюдать современные противопоказания к прививкам, утвержденные приказом МЗ РФ № 375;
- медицинские работники должны постоянно быть обеспечены своевременной информацией об эпидемической ситуации по управляемым инфекциям (заболеваемости, привитости, привитости детей ЛПУ, города, страны,

других стран мира) и об изменениях в основных документах, регламентирующих вакцинопрофилактику;

- родители имеют право получить от медицинских работников (с привлечением добровольных обществ родителей детей-инвалидов, средств массовой информации) полную и объективную информацию о необходимости и возможности проведения вакцинопрофилактики, поствакцинальных осложнений, а также последствиях отказа от вакцинации (Федеральный закон об иммунопрофилактике инфекционных болезней, Москва 1998 г., Методические рекомендации по вакцинопрофилактике управляемых инфекций у детей с заболеваниями почек МЗ РФ, 2000 г., С.М. Харит, Т.В. Черняева, Е.А. Лакоткина, 2002 г.).

Для качественного проведения иммунизации детей с хроническими заболеваниями в ЛПУ необходимо выполнение двух этапов – организационного и клинического.

**Организационный этап:** проведение учета численности детей с хроническими заболеваниями осуществляется в амбулаторно-поликлинических учреждениях на основании диспансерных групп врачей-специалистов. Врач кабинета иммунопрофилактики должен иметь полные сведения о детях с хроническими заболеваниями всех возрастов, проживающих на закрепленной территории детской поликлиники. Определение структуры хронических заболеваний имеет наиболее существенное значение для решения вопроса о тактике вакцинации, выборе схемы, иммунизирующего препарата, адекватной противорецидивной терапии в до- и поствакцинальном периоде. Наиболее сложным является решение вопроса об иммунизации детей с заболеваниями иммунопатологического генеза. Прививки детям с хроническими заболеваниями проводят в поликлинике по месту жительства под наблюдением врача по иммунопрофилактике, но могут осуществляться также обученным медицинским персоналом в детских учреждениях, в том числе специализированных, занимающихся реабилитацией этой группы детей, а также специализированных лечебных стационарах. При некоторых заболеваниях, приводящих к инвалидизации, прививки могут быть проведены на дому выездной бригадой.

**Клинический этап** представляет собой реализацию унифицированных подходов к вакцинации детей с хроническими заболеваниями в сочетании с использованием методов индивидуальной тактики.

Унифицированные клинические принципы (О.О. Магаршак и соавт., 2002):

- дети должны иммунизоваться планоно, не дожидаясь экстренной ситуации, когда вакцинация проводится по эпидемическим показаниям, так как создание полноценного иммунитета происходит только после введения полного первичного комплекса вакцинных препаратов;
- сроки иммунизации после начала ремиссии, выбор вакцинирующего препарата, возможность совмещения вакцин, определяется основным заболеванием ребенка;

- до вакцинации целесообразна консультация специалиста, при необходимости – обследование в соответствии с профилем заболевания для подтверждения стадии ремиссии, компенсации процесса и уточнения адекватности противорецидивной терапии;
- оформленные по основному хроническому заболеванию медицинские освобождения необходимо систематически пересматривать на основании перечня установленных показаний и противопоказаний;
- в сложных случаях вопрос о противопоказаниях к прививке или проведению вакцинации решается коллегиально иммунологической комиссией учреждения или городским консультативным центром;
- плановые прививки проводят вне обострения основного процесса в стадии стойкой полной клинико-лабораторной ремиссии с использованием противорецидивной терапии до- и после прививки;
- вакцинация по эпидемическим показаниям детям с любыми заболеваниями может быть проведена в отсутствие ремиссии основного заболевания при продолжающейся активной терапии;
- детям с нефрологическими заболеваниями (гломерулонефрит, липоидный нефроз, пиелонефрит, единственная почка, вторично сморщенная почка) для профилактики обострения основного заболевания применяют мембраностабилизирующие средства (витамин Е, эссенциале в возрастной дозе), уросептические, в том числе фито- и химиопрепараты за 7 дней до, и 14 дней после прививки. Дети, получающие гормональную терапию, могут быть иммунизированы, если доза препарата постоянна и не превышает 1 мг/кг/сут. До- и после вакцинации проводят контроль анализов мочи.

Болезни почек широко распространены в детском возрасте. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о ежегодном увеличении числа таких больных в детской популяции. Частота заболеваемости органов мочевой системы в среднем составляет 29:1000 детского населения. Инфекция мочевых путей занимает в настоящее время, ведущее место в структуре патологии детского возраста после острых респираторных инфекций и встречается у 5% девочек и 1–2% мальчиков. В структуре всей нефрологической патологии у детей острый пиелонефрит составляет 10–15%, регистрируясь в 2,1–4,8% у девочек и 1,2–1,6% случаев у мальчиков (Ефимова А.А. 1986; Папаян А.В. и соавт., 1997). В год острым ГН заболевает 4–12 на 10000 детей (Шабалов Н.П., 2002). Среди детей до года пиелонефрит наблюдается с частотой 1%, ГН выявляется у 0,7–14 из 100 детей.

Исторически нефрологи осторожны и консервативны в решении вопроса о проведении профилактических прививок детям с хронической почечной патологией. Поэтому в связи с нарушенным состоянием здоровья таким детям профилактические прививки либо вообще не проводились, либо курс иммунизации не завершался, и они оказывались незащищенными от управляемых инфекций. Известно, что хронические заболевания усугубляют тяжесть течения

инфекции и способствуют развитию осложнений, что повышает значение профилактических мероприятий у этого контингента детей.

У детей с нефропатологией выявлены разнообразные количественные и функциональные изменения со стороны иммунной системы. В большей степени нарушения клеточного и гуморального иммунитета выявляются при гломерулонефрите в терминальной стадии нефропатий – хронической почечной недостаточности.

Состояние иммунологической недостаточности приводит к повышению частоты и тяжести течения инфекции у таких детей. При этом вторичные инфекции, осложняющие течение основного процесса, иногда выходят на первый план, и определяют прогноз заболевания. Нередким осложнением при нефротическом синдроме являются перитониты, вызванные *Streptococcus pneumoniae* A, *Staphylococcus* или *Haemophilus influenzae* тип В. Важно отметить тяжелое течение любых вирусных инфекций у иммунокомпрометированных пациентов. Дети, находящиеся на длительном гемодиализе, составляют группу повышенного риска инфицирования вирусами гепатита В, С и Д. Вышесказанное свидетельствует об актуальности проблемы профилактики инфекций у детей с заболеваниями почек, в том числе путем активной иммунизации.

### **Общие подходы (положения) к вакцинопрофилактике у детей с заболеваниями почек**

1. Пациентам с заболеваниями почек прививки следует проводить в периоде полной клинико-лабораторной ремиссии, подтвержденной в ходе предварительного обследования. Всем детям необходимо сделать 2–3 общих контрольных анализа мочи, пробу Нечипоренко или Аддис–Каковского; пациентам с ГН исследуют суточную протеинурию и функцию почек. При ПН желательно выполнить посев мочи.
2. Иммунизацию проводят по индивидуальному плану с учетом данных прививочного анамнеза.
3. Медикаментозная подготовка к вакцинации определяется преимущественно характером сопутствующей патологии. Всем пациентам на 5 дней до и после прививки назначают один из антигистаминных препаратов в возрастной дозе 1–2 раза в сутки.
4. На протяжении первого месяца после вакцинации анализы мочи контролируют каждые 10 дней, последующие 3 месяца – ежемесячно, далее в течение года – ежеквартально. При выявлении каких-либо изменений в анализах ребенок должен быть проконсультирован нефрологом для уточнения причины и своевременного начала терапии, в случае необходимости. Аналогично поступают при развитии необычных поствакцинальных реакций или при наложении интеркуррентных инфекций на течение вакцинального процесса.

5. Изменения показателей в анализах мочи в поствакцинальном периоде и даже развитие поствакцинальных нефропатий не должно рассматриваться как абсолютное противопоказание к проведению профилактических прививок.

ГН относится к иммунопатологическим заболеваниям и характеризуется преимущественным поражением почечных клубочков, что клинически проявляется протеинурией, гематурией и артериальной гипертензией. Наблюдаемые при ГН нарушения со стороны иммунной системы могут усугубляться за счет длительной иммуносупрессивной терапии. Накопленный ведущими отечественными нефрологами и специалистами Всемирной Организации Здравоохранения большой опыт по иммунизации детей с данной патологией свидетельствует о том, что введение анатоксинов и инактивированных вакцин детям с ГН в стадии ремиссии является безопасным и эффективным.

Как правило, почти все пациенты с ГН имеют в анамнезе несколько доз полиомиелитной вакцины. Ревакцинацию проводят по индивидуальному плану с учетом предыдущих прививок. Учитывая, что пациенты с ГН являются иммунокомпromетированными, для ревакцинации рекомендуется использовать инактивированную полиомиелитную вакцину (ИПВ). Иммунизацию следует проводить спустя 1,5–2, по данным некоторых авторов 1–1,5 года, с момента установления полной клинико-лабораторной ремиссии заболевания. В случае иммунизации детей из эпидочагов или экстренной профилактики полиомиелита вышеуказанные сроки могут быть сокращены, однако в каждом конкретном случае вопрос о проведении прививок следует решать индивидуально.

ИПВ показана детям с ХПН, в том числе пациентам на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД) или гемодиализе и реципиентам почечного трансплантата. В поствакцинальном периоде при правильно проведенной предвакцинальной подготовке и выборе времени вакцинации не наблюдается ухудшения течения ГН или снижения функции почек, равно как и развития поствакцинальных осложнений. Через месяц после введения ИПВ у всех иммунизированных пациентов отмечен значительный рост титров антител ко всем трем серотипам вируса полиомиелита.

Однако у пациентов с ГН не следует полностью отказываться от ослабленной полиомиелитной вакцины (ОПВ), особенно в тех случаях, когда иммунодепрессанты либо не назначали совсем, либо от момента их применения прошло более трех лет. В этих случаях применение ОПВ эффективно и практически безопасно. Синтез специфических антител сопоставим с таковыми при иммунизации здоровых детей.

Вводить дифтерийный и столбнячный анатоксины детям, страдающим ГН, рекомендуется спустя 1,5–2 года, а по данным отдельных авторов 3 года с момента установления ремиссии заболевания. В случае иммунизации детей из эпидочагов или экстренной профилактики столбняка эти сроки могут быть сокращены, однако в каждом конкретном случае вопрос о проведении прививок следует решать индивидуально. Для решения вопроса о ревакцинации у детей с про-

должительностью ремиссии ГН менее 3-х лет, целесообразно предварительно провести исследование уровней титров противодифтерийных и противостолбнячных антител. При высоких значениях Ат – 1:640 и более для дифтерии и 1:320 и более для столбняка – проведение ревакцинации может быть отложено на год. Пациентами со средними параметрами специфического поствакцинального иммунитета – 1:160 – 1:320 и 1:80 и 1: 160 соответственно – рекомендуются повторить серологическое обследование через 6 месяцев.

В случае выявления протективных антител только к столбнячному анатоксину детям с непродолжительной ремиссией ГН для снижения антигенной нагрузки целесообразно проводить ревакцинацию АД-м анатоксином в ранее указанные сроки.

В поствакцинальном периоде у детей, страдающих ГН, при правильно выбранном времени вакцинации и адекватно проведенной предвакцинальной подготовке не отмечается развития сильных поствакцинальных реакций и осложнений, само введение анатоксина не приводит к развитию рецидива основного заболевания.

Формирование поствакцинального иммунитета у детей с ГН не отличается от такового у здоровых детей. По данным Магаршак О.О. с соавт., у всех привитых отмечается значительное нарастание титра специфических антител через 1,5–2 месяца после вакцинации. Противодифтерийные Ат регистрировались на уровне 1:640 – 1:10240; противостолбнячные Ат достигали более высоких значений: 1:2560 – 1:20480. При контрольном серологическом обследовании, проведенном через год после последней вакцинации, определялись близкие значения антител. По данным тех же авторов при проведении ретроспективного анализа у пациентов с ГН, имеющих в анамнезе законченный начальный курс иммунизации против дифтерии и столбняка, на протяжении 5 лет и более сохраняются протективные значения антитоксических антител независимо от наличия заболевания и проводимой иммуносупрессивной терапии.

У пациентов ХПН, особенно при каком-либо варианте замещения почечных функций (гемодиализ, ПАБД, трансплантация почки) уровень противодифтерийных Ат может снижаться быстрее, чем у здоровых детей, хотя противостолбнячные Ат длительно персистируют в высоких концентрациях. Этим детям необходим серологический мониторинг содержания противодифтерийных Ат и при снижении их титров ниже защитного уровня (1:40) введение дополнительной дозы АД-м анатоксина.

Пациенты с ГН, особенно, в стадии ХПН являются контингентом высокого риска по инфицированию вирусом гепатита В. Последний, в значительной доле клинических наблюдений, играет роль одного из патогенетических факторов хронически рецидивирующего течения ГН. Поэтому пациентов с ГН не только можно, но и должно вакцинировать против гепатита В. В связи с тем, что при использовании стандартной схемы иммунизации (0, 1 и 6 месяцев) против гепатита В у пациентов с заболеваниями почек, особенно в стадии ХПН, зачастую отмечается низкий иммунный ответ, существуют различные модификации этой

схемы, касающиеся как дозы вводимого антигена, так и кратности введения вакцины. Для иммунизации пациентов с ХПН рекомендуется вводить двойную дозу вакцинального препарата. Некоторые фирмы производят даже специальную форму вакцины против гепатита В, для пациентов находящихся на гемодиализе, содержащую в одной дозе 40 мкг HBs-антигена. При стандартной схеме вакцинации у большинства пациентов (80–94%) после третьего введения вакцины регистрируются протективные титры Ат к HBs-антигенам ( $>10$  мМЕ/мл).

Эффективность иммунизации детей с трансплантатом почки ниже, сероконверсия специфических Ат до защитного уровня отмечается лишь у 67% пациентов. Поэтому целесообразно отсрочить пересадку почки на 1 месяц для введения второй дозы вакцины. Это позволяет создать базисный иммунитет у непривитых детей перед трансплантацией. У пациентов, частично ответивших на вакцинацию, вопрос о дополнительном введении вакцины должен решаться индивидуально.

Некоторые авторы предлагают сразу иммунизировать пациентов с ХПН по усиленной схеме – 0, 1, 2, 6 или 12 месяцев. Рекомендуется ежегодный контроль титров специфических Ат. При уровне анти-HBs-Ат  $< 10$  мМЕ/мл показано однократное введение дополнительной дозы вакцины. Ревакцинацию рекомбинантной вакциной против гепатита В лиц с хроническими заболеваниями почек следует проводить каждые три года после завершения первичного курса иммунизации.

Наличие у пациента ГН и/или ХПН является показанием к введению пневмококковой вакцины, так как у пациентов с заболеваниями почек пневмококковые инфекции встречаются значительно чаще, чем в детской популяции. Они характеризуются более тяжелым течением (развитием пневмококкового перитонита и сепсиса) и являются значимой причиной детской смертности. В ряде работ показано, что у детей с нефропатологией синтез Ат к антигенам поливалентной полисахаридной пневмококковой вакцины не отличается от такового у детей контрольной группы. Однако у пациентов с ХПН в дальнейшем наблюдается значительное снижение титров Ат (на 60%) в течение 2-х лет, в то время как у здоровых детей даже через 4 года после иммунизации отмечено падение уровня Ат только на 10%.

Пациенты, длительное время находившиеся на гемодиализе, имеют более низкий уровень поствакцинальных Ат и более высокую частоту неэффективности иммунизации в отдаленные сроки после введения вакцины.

Ревакцинация приводит к увеличению титров Ат в 3,5 раза, хотя достигаемый уровень ниже, чем при первичной иммунизации.

Динамическое снижение уровня Ат у пациентов с заболеваниями почек определяет необходимость серологического мониторинга в поствакцинальном периоде у этой группы больных. При отсутствии возможности контроля титров специфических Ат пациентам с хроническим ГН и ХПН показано введение бустерных доз пневмококковой вакцины каждые 2 года. Использование у лиц с ХПН, находящихся на гемодиализе, ПАПД и реципиентам с трансплантатом почки пневмо-



кокковой вакцины с регулярным введением дополнительных доз приводило к фактическому исчезновению у них заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* A на протяжении периода наблюдения, который составил 6 лет.

Пациентам с хронической почечной патологией показано ежегодное введение 3-х валентной вакцины против гриппа. Особенно это важно для лиц, находящихся на гемодиализе и лиц с трансплантатом почки, поскольку они имеют высокий риск тяжелого течения гриппа.

Иммунизацию против гриппа детям с ГН и ХПН рекомендовано проводить сплит-вакциной или субъединичной вакциной, содержащими гемагглютинины трех актуальных штаммов вируса гриппа рекомендуемых ВОЗ на предстоящий эпидсезон. У пациентов, находящихся на ПАБД и гемодиализе, защитный уровень антител к обоим антигенам вируса гриппа А и антигенам вируса гриппа В, после однократного введения вакцины, достигается в 55–70% случаев, когда как у здоровых волонтеров в 85%. Некоторыми исследователями отмечен более низкий иммунный ответ на вакцинные антигены у пациентов с ХПН, чем у здоровых детей. Однако этот уровень достаточен для защиты от гриппа. В то же время другие исследователи описывают практически одинаковые результаты серологического тестирования, проведенного спустя 4 недели после введения вакцины против гриппа, в группах детей с ХПН и контрольной.

Поскольку степень защиты детей с иммунодефицитным состоянием, развившимся на фоне ГН и ХПН, снижена, им рекомендуется вводить 2 дозы вакцины с интервалом в 4 недели.

Известно, что у иммунокомпрометированных пациентов часто наблюдаются генерализованные формы ветряной оспы. Это заболевание характеризуется крайне тяжелым течением, вплоть до летальных исходов. Применение живой аттенуированной вакцины против ветряной оспы у детей с заболеваниями почек позволило снизить у них риск развития этой инфекции. Европейское бюро ВОЗ рекомендует всем странам внедрить выборочную вакцинацию против ветряной оспы восприимчивых групп пациентов – больных с различными формами иммунодефицитов, в том числе обусловленными иммуносупрессивной терапией, и пациентов, ожидающих трансплантацию почки.

В Российской Федерации вакцины против ветряной оспы пока не зарегистрированы. В научно-исследовательском институте вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН в настоящее время проводится исследование по созданию такой вакцины.

*Haemophilus influenzae* тип В (HIB) – широко распространенный возбудитель инвазивной инфекции. Последнее время роль HIB в респираторной заболеваемости детского возраста повышается. У иммунокомпрометированных пациентов, в том числе с ГН и ХПН, достоверно выше риск заболеваний, вызванных этим возбудителем. Особая значимость вакцинации этого контингента против HIB-инфекции подтверждается более тяжелым течением заболевания по сравнению со здоровой популяцией.

Схема иммунизации детей с ГН и ХПН не отличается от таковой у здоровых детей. Вакцинация против *Haemophilus influenzae* тип В безопасна и эффективна. Даже у пациентов с трансплантатом почки и тяжелой формой иммунодефицита, развившимся на фоне иммуносупрессивной терапии, через 6–12 недель после введения вакцины регистрировали высокие титры специфических антител сопоставимые со значением таковых в контрольной группе.

Корь, краснуха и эпидемический паротит – высоко контагиозные инфекционные заболевания, вызываемые вирусами. Рекомендации по иммунизации детей против этих инфекций едины, поскольку их профилактику проводят только живыми аттенуированными вакцинами: моновакцинами и ассоциированными вакцинами, содержащими три вакцинальных вируса.

У пациентов с ГН и ХПН в связи с наличием вторичного иммунодефицита живые вирусные вакцины против кори, краснухи и паротита должны использоваться с осторожностью. С точки зрения подавляющего большинства нефрологов использовать эти вакцины у детей, страдающих ГН, можно только при длительности периода ремиссии основного заболевания не менее 3–4 лет. Как правило, большинство пациентов с ГН и ХПН имеют в анамнезе первую вакцинацию против кори и эпидемического паротита, реже – краснухи. В этом случае вопрос о ревакцинации возникает только при снижении титров специфических Ат ниже протективного уровня. Необходимость серологического мониторинга у пациентов с заболеваниями, особенно в стадии ХПН, диктуется и более низким иммунным ответом на вакцинальные антигены в этой группе больных (Методические рекомендации по вакцинопрофилактике управляемых инфекций у детей с заболеваниями почек МЗ РФ, 2000 г.).

В настоящее время в современной литературе утвердилось мнение о том, что вакцинация детей с хронической инфекцией мочевых путей, в том числе с пиелонефритом, в периоде ремиссии практически всегда протекает гладко. Имеющийся к настоящему времени корпоративный опыт позволяет рекомендовать введение дифтерийного и столбнячного анатоксинов, пациентам, страдающим ПН, спустя 4–5 месяцев с момента установления ремиссии заболевания, а в некоторых случаях и в более короткие сроки. Вакцинация детей с ПН против других инфекционных заболеваний (корь, коклюш, полиомиелит, эпидемический паротит, краснуха, вирусный гепатит В и т.д.) проводится в период ремиссии согласно общепринятым рекомендациям МЗ РФ. По данным отечественных и зарубежных авторов течение поствакцинального периода не отличается от такового у здоровых детей. Прививки не приводят к обострению основного заболевания. При серологическом мониторинге в статистически значимых группах больных была доказана эффективность проведенной иммунизации. Таким образом, не следует рассматривать ПН в стадии клинико-лабораторной ремиссии в качестве противопоказания к вакцинопрофилактике различных инфекционных заболеваний.

В последние годы во всем мире акцентируется внимание на увеличении частоты заболеваний ОМС. При этом в структуре нефропатий у детей преобладают за-

болевания врожденного и наследственного генеза, а также болезни, связанные с наследственной предрасположенностью, имеющие скрытое начало и торпидное течение. Среди последних наиболее значительную группу составляют больные с обменными нефропатиями различного генеза. При этом под обменными нефропатиями понимается гетерогенная группа заболеваний врожденного, наследственного, мультифакториального и приобретенного генеза, характеризующаяся поражением почек различными продуктами обмена, как за счет их накопления в почечной ткани, так и обусловленная их непосредственным токсическим воздействием на различные структурно-функциональные элементы нефрона (В.В. Длин и соавт., 2005).

Дизметаболические нефропатии, в широком смысле слова, объединяют заболевания, связанные с тяжелыми нарушениями водно-солевого обмена, которые чаще всего развиваются при желудочно-кишечных заболеваниях, протекающих с токсическим синдромом и нарушением гемодинамики. К ним же могут быть отнесены поражения почек, протекающие на фоне нарушений фосфорно-кальциевого обмена при гиперпаратиреозе, гипервитаминозе D и других заболеваниях. Термин дизметаболическая нефропатия может быть употреблен и в более узком смысле слова для обозначения полигенно наследуемой и мультифакториально развивающейся нефропатии, которая связана с патологией обмена щавелевой кислоты и проявляется в условиях семейной нестабильности клеточных мембран (Игнатова М.С., 2000–2002). Клинически – это дизметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией, которая, являясь одним из постоянных клинических проявлений, охватывает различные варианты заболевания.

В доступной нам литературе мы не нашли данных о проведении вакцинации против управляемых инфекций у детей с дизметаболическими нефропатиями. Мы предполагаем, что особое внимание следует уделить вакцинации детей с клинически минимально выраженными проявлениями дизметаболической нефропатии (наличие только симптома оксалатурии в общих анализах мочи), в тот период течения патологического процесса, когда на фоне “привычной” оксалатурии впервые отмечается появление лейкоцитурии. Последняя фиксируется в повторных анализах мочи при отсутствии клинических симптомов острой фазы воспаления (например ОРВИ). В этом клиническом варианте течения патологического процесса любая, даже рекомбинантная, вакцина с очень большой долей вероятности будет являться триггерным (пусковым) механизмом для развития более тяжелого варианта дизметаболической нефропатии с хронизацией нефропатологического процесса.

Вторую группу заболеваний, также требующих к себе пристального внимания врача кабинета (отделения иммунопрофилактики), составляют наследственные нефропатии. К наследственным нефропатиям относятся гломерулопатии, тубулопатии, аномалии и пороки развития органов мочевой системы, наследственные обменные нарушения с поражением почек.

Характерными признаками для наследственных нефропатий являются:

- отсутствие очерченного клинического начала;
- случайность выявления заболевания;
- наличие характерного мочевого синдрома: выраженная гематурия, может быть умеренная протеинурия и лейкоцитурия (абактериальная);
- усиление выраженности мочевого синдрома на фоне интеркуррентных заболеваний;
- сходность показателей аминокислотного спектра у ребенка и родителей в генеалогическом анамнезе;
- торпидность течения заболевания;
- выявление пороков развития;
- наличие множественных стигм дизэмбриогенеза;
- отсутствие выраженных экстраренальных проявлений нефрита, биохимических сдвигов;
- снижение слуха или нарушение зрения;
- наличие характерной индивидуальной особенности течения заболевания в каждой семье.

По мнению Римарчук Г.В. с соавторами целесообразно освобождать детей с заболеваниями органов ОМС (*особенно тяжелыми*) от профилактических прививок. Профилактические прививки относятся к факторам, которые обуславливают развитие заболеваний (ГН, ПН и др.), рецидивов болезней ОМС, нарастания активности процессов в мочевой системе больного ребенка (ДН, наследственные нефропатии).

По рекомендациям Римарчук Г.В. с соавторами профилактические прививки проводятся:

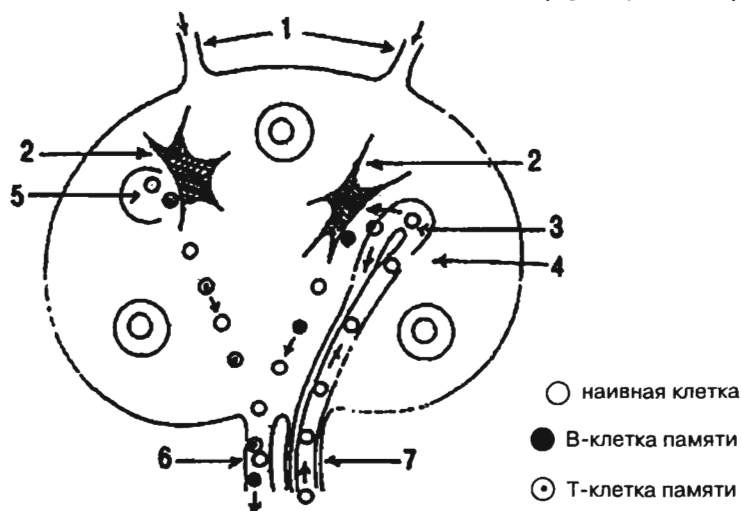
- строго по эпидемиологическим показаниям;
- ослабленными вакцинальными препаратами;
- по индивидуальному графику;
- отдельно (без совмещения вакцин);
- с обязательным предварительным лабораторным контролем (исследование крови, мочи, функции почек);
- с клинко-лабораторным наблюдением в динамике (после вакцинации в течение 3–4 недель);
- целесообразно вакцинацию детей с тяжелыми заболеваниями ОМС (строго по эпидемиологическим показаниям) проводить в условиях стационара после комплексного клинко-лабораторного обследования, предварительной медикаментозной подготовки, с последующим динамическим наблюдением в течение 5 дней.

Развитие иммунного ответа на вакцинацию у детей требует подробного отдельного рассмотрения.

В настоящее время установлено, что развитие клеточных и гуморальных иммунных реакций связано с 2-мя субпопуляциями Т-клеток хелперов (CD4+). Их обозначают как Th1- и Th2-клетки. В ответ на антигенную стимуляцию эти клетки секрети-

руют различный спектр цитокинов, осуществляющих регуляцию иммунного ответа. Th1 клетки продуцируют ИЛ-2, ИЛ-12 и ИФН-гамма, ФНО- $\beta$  и др., и обеспечивают клеточный иммунитет. Th2 синтезируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10 и участвуют совместно с В-клетками в процессе антителообразования (рис. 23.1, см. цв. вкл.).

Иммунный ответ на введение любого антигена (Аг) протекает в несколько этапов. На первом этапе происходит активация иммунокомпетентных клеток при взаимодействии с Аг, затем клональная пролиферация Т- и В-лимфоцитов, а на заключительном этапе – превращение значительной части Т-супрессоров – регуляторов иммунного ответа (CD8+) в эффекторные клетки, и В-лимфоцитов – в антителообразующие. Одновременно формируются клетки памяти, обеспечивающие иммунный ответ при повторной встрече с Аг (вакциной или возбудителем). После парентерального введения вакцинные антигены через афферентные лимфатические сосуды поступают в регионарные лимфоузлы, где фагоцитируются дендритными клетками и макрофагами-моноцитами и представляются в виде комплекса, состоящего из антигена вакцины, антигенов HLA II или I класса и C3 – компонента комплемента, Т-лимфоцитам-хелперам. Для активации Т-клеток необходим цитокиновый сигнал (ИЛ-1b) от антигенпредставляющих клеток. Активированные Т-лимфоциты превращаются в лимфобласты и продуцируют цитокины, влияющие на активацию и дифференцировку В-лимфоцитов и других клеток. Эти события сопровождаются образованием активного зародышевого центра и появлением плазматических клеток в мозговом веществе лимфоузла (рис. 23.2).



**Рис. 23.2.** Образование клеток иммунологической памяти в лимфатическом узле: 1 – афферентный лимфатический сосуд; 2 – дендритная клетка; 3 – венулы с высоким эндотелием; 4 – паракортикальная зона; 5 – зародышевый центр; 6 – эфферентный лимфатический сосуд; 7 – кровеносный сосуд (Медуницын Н.В., 2004)

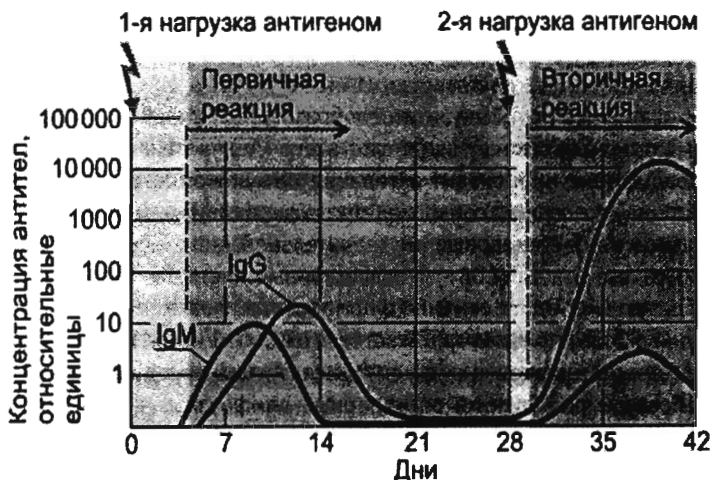


Рис. 23.3. Первичная и вторичная реакции при гуморальном иммунном ответе (Камкин А.Г., Каменский А.А., 2004)

Пролиферации В-лимфоцитов начинается под влиянием ИЛ-4, дифференцировка и трансформация в антителопродуценты – плазмocyты – под действием ИЛ-5 ИЛ-6, которые переключают синтез иммуноглобулинов с одного класса на другой. Иммунизация, как и естественная инфекция, индуцирует выработку Ат классов IgG, IgM, IgA, IgE. Иммуноглобулины формируют разнообразные Ат, позволяющие распознать до ста триллионов антигенов. Антителообразование при первом введении вакцины характеризуется появлением сначала IgM с переключением в дальнейшем на синтез IgG. Синтезировавшиеся Ат соединяются с Аг вакцины и формируют иммунные комплексы. Дендритные клетки лимфатических фолликулов прочно связывают иммунные комплексы и участвуют в генерации В-клеток памяти. Выделяют три фазы антителообразования:

1. Латентная – период между введением антигена и появлением антител в крови.
2. Фаза роста – накопление антител с формированием выраженного плато.
3. Фаза снижения специфического иммунитета.

Чем быстрее снижается иммунитет, тем быстрее необходимо вводить бустерную (дополнительную) дозу вакцины. Вторичный иммунный ответ характеризуется отсутствием латентной фазы и быстрым приростом антител класса IgG (бустер-эффект) за счет активации пула В-клеток памяти и трансформации их в антителопродуценты под воздействием ИЛ-2 и ИЛ-10 (рис. 23.3).

Повторное введение вакцин на фоне сохранения высокого уровня Ат не всегда вызывает бустер-эффект. В таких случаях уровень специфических антител не увеличивается, а может и уменьшаться. Повторное введение живой вирусной вак-

цины стимулирует также и клеточный иммунитет. Существенная роль в этих процессах принадлежит дендритным клеткам периферических лимфоузлов.

В норме образование специфических цитотоксических клеток и антител ограничено реакциями идиотип-антиидиотипической регуляцией иммунного ответа. Их избыточное количество может провоцировать развитие иммунопатологического (аутоиммунного) заболевания. В контроле интенсивности иммунных реакций участвуют также гены иммунного ответа главного комплекса гистосовместимости, субклассы иммуноглобулинов, антиидиотипические антитела, цитокины.

Микробные антигены и анатоксины, являясь сильными иммуногенами, а значит модуляторами иммунного ответа, могут вызывать неспецифическую иммуностимуляцию или угнетать иммунологическую реактивность, воздействуя на количество лимфоцитов, их функциональную активность и метаболизм.

Факторы, участвующие в иммунных реакциях, как и сами антигены вакцин, кроме основного воздействия (создание специфического иммунитета) оказывают неспецифическое влияние на организм (рис. 23.4).

Белковые и полисахаридные вакцины, содержащие большие дозы антигена, при повторном введении детям раннего возраста могут, на фоне существующей физиологической функциональной незрелости лимфоцитов, индуцировать иммунологическую толерантность (нечувствительность). Возникновение толерантности зависит от дозы Аг, способа его введения, физиологического состояния организма. Механизмы этого процесса разнообразны: блокада конечной дифференцировки клеток, клеточных рецепторов, усиление синтеза антиидиотипических антител. Вакцины и их компоненты (адъюванты) способны вызывать аутоиммунные реакции, специфическую и неспецифическую сенсibilизацию организма. Развитие аллергических проявлений связано с Ат класса Е, циркулирующими иммунными комплексами, реакциями гиперчувствительности замедленного типа.



Рис. 23.4. Иммунный ответ на вакцинацию

При генерализованной активации клеток иммунной системы происходит накопление цитокинов с развитием системных реакций. Действуя как эндогенные дифференцировочные или активационные факторы (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 ИЛ-6) в иммунной системе они определяют уровень и интенсивность иммунных реакций, а также отвечают за развитие интоксикации, лихорадки и других клинических симптомов. Таким образом, в формировании специфического иммунного ответа на вакцинацию участвуют многочисленные факторы клеточного и гуморального иммунитета, что определяет важность их адекватного функционирования у привитых. В то же время введенная в организм ребенка вакцина и факторы иммунитета, стимулируемые этим событием, могут запустить серьезные нарушения в иммунной системе и организме вакцинируемого и вызвать развитие поствакцинальных осложнений. Одним из ведущих факторов развития адекватного специфического иммунного ответа являются индивидуальные особенности организма ребенка.

Индивидуальные особенности организма ребенка:

- наличие фоновой патологии, которая может обостряться в поствакцинальном периоде;
- сенсбилизация, изменение иммунных реакций, извращение суточных эндогенных суточных биоритмов в поствакцинальном периоде;
- врожденные или приобретенные дефекты иммунитета, при которых живые вакцины способны вызвать вакциноассоциированные заболевания;
- генетическая предрасположенность ребенка к соответствующей патологии (поражение нервной системы, аллергические и аутоиммунные заболевания), которая может реализоваться при воздействии любого провоцирующего фактора, в том числе вакцины. Таким образом, вакцина, как триггер, оказывается равноценна любому другому внешнему воздействию, например, острой вирусной инфекции.

Исходя из собственного опыта, хотелось подчеркнуть, что оптимальным является проведение вакцинации детей с любыми хроническими заболеваниями, в том числе заболеваниями почек, *на базе отделения иммунопрофилактики многопрофильного лечебного учреждения*. Это позволит уточнить клинический диагноз, определить стадию клинико-лабораторной ремиссии, провести необходимое дополнительное обследование, наблюдать течение поствакцинального периода в условиях стационара, своевременно обеспечить, в случае необходимости, консультации различных специалистов и госпитализировать ребенка в профильное отделение в случае развитии поствакцинальных осложнений. Вышесказанное может быть иллюстрировано следующим клиническим примером:

Ребенок Валерия К. д/р 25.04.05 г. обратилась в ноябре 2005 года в кабинет иммунопрофилактики на базе отделения восстановительного лечения ДКБ №38 – ЦЭП по направлению врача-педиатра детской поликлиники по месту жительства для составления индивидуального вакцинального календаря.



Из анамнеза известно: мать ребенка 33 лет в течение 7 последних лет лечилась от бесплодия, соматически здорова. Отец 34 лет страдает поллинозом. Настоящая беременность первая, течение физиологическое. Роды в срок, самостоятельные, вес – 2960, длина – 49 см. На момент обращения ребенок находится на грудном вскармливании, вес на момент консультации в возрасте 9,5 мес. – 10,5 кг.

Вакцинальный анамнез: вакцинация в роддоме вакциной БЦЖ и вакциной против вируса гепатита В – без осложнений, вторая вакцинация против вируса гепатита В в кабинете иммунопрофилактики в детской поликлинике по месту жительства – без осложнений.

По результатам наблюдения ребенка участковым педиатром верифицируется следующая патологическая динамика в результатах общего анализа мочи: в первом анализе мочи сделанном в возрасте 1 месяца: эпит. – 6–10 в п/зр; лейкоц. – 6–8 в п/зр. Контрольный анализ мочи, назначенный через неделю: эпителий сплошь покрывает все поле зрения, лейкоциты 8–12 в п/зр. Ребенок консультирован нефрологом. Назначен анализ мочи на степень бактериурии (полуколичественное определение) – результат положительный. Выставлен диагноз: инфекция мочевыводящих путей. Назначено – виферон, канефрон, фурагин в возрастных дозировках общим курсом на 3 месяца. На фоне проводимой терапии в контрольных анализах мочи степень бактериурии возрастает. В посеве мочи на стерильность идентифицирована *Klebsiella pneumoniae*. Ранее назначенное лечение продолжается. По завершении курса проводимой терапии получены два общих анализа мочи без патологических изменений с интервалом в 4 дня. Через 14 дней от первого общего анализа мочи без изменений ребенку проводится первая вакцинация против возбудителей коклюша, дифтерии, столбняка вакциной АКДС. В контрольном анализе мочи через день после вакцинации лейкоциты покрывают все поле зрения, вновь появляется бактериурия. Наличие синдрома лейкоцитурии разной степени выраженности на фоне бактериурии сохраняется в течение месяца после вакцинации не смотря на проводимую терапию (амоксиклав, фурагин) (рис. 23.5).

Учитывая длительность синдрома (более 6 месяцев) лейкоцитурии и бактериурии ребенок направлен на консультацию к урологу. При проведении цистографии с последующей цистоскопией диагностированы: пузырно-мочеточниковый рефлюкс 2 степени слева, недостаточность устья левого мочеточника, катаральный цистит, ремиссия. На экскреторной урографии функция почек сохранена, ЧЛС не деформирована, пассаж мочи по мочеточникам не нарушен, подвижность почек в пределах одного позвонка.

Заключение уролога: аномалия развития мочевыводящих путей не требующая хирургической коррекции. Рекомендована электростимуляция мочевого пузыря 2–3 раза в год.

В дальнейшем, врачом иммунопрофилактики отделения восстановительного лечения даны следующие рекомендации, составлен индивидуальный график вакцинации:

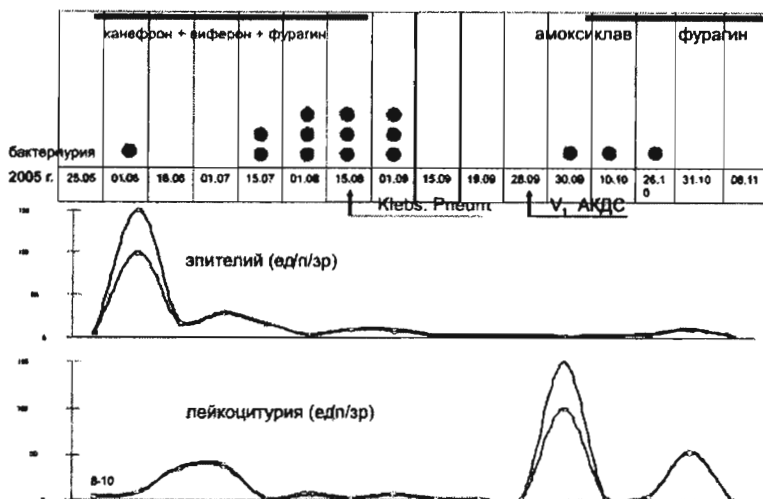


Рис. 23.5. Диаграмма клинических проявлений ребенка Валерия К.

- Отвод от проведения профилактических прививок на 3 месяца.
- Консультация нефролога для назначения курса противорецидивной терапии.
- Электростимуляция мочевого пузыря 10 процедур.
- Контроль общего анализа мочи – 1 раз в 7 дней в течение 2 месяцев.
- Продолжение вакцинации против возбудителей дифтерии, коклюша и столбняка вакциной Инфанрикс Глаксо Смит Кляйн.
- В дальнейшем проведение вакцинаций на фоне стойкой клинико-лабораторной ремиссии продолжительностью не менее 3 месяцев только рекомбинантными вакцинами, отдельно без совмещения вакцин.

К настоящему времени накоплен большой научно-исследовательский и клинический опыт по массовой вакцинации детей и, в том числе, по вакцинации детей с хроническими заболеваниями, и до сих пор при практическом осуществлении этих задач врач-педиатр продолжает оставаться центральной фигурой. "Сама по себе прививка – мера чрезвычайно простая, однако искусство врача состоит в том, чтобы при кажущемся здоровье прививаемого суметь распознать и увидеть возможный риск поствакцинальных осложнений. К сожалению, не все патологические состояния и поломки организма может выявить даже внимательный врач с помощью имеющихся в его распоряжении диагностических возможностей. Особенно опасны латентно протекающие заболевания. Помимо этого, отклонения иммунологических реакций от общей установленной закономерности, даже при соблюдении всех существующих инструкций может зависеть от многих обстоятельств, в первую очередь, от часто неизвестных конституциональных аномалий ребенка, подвергающегося иммунизации" (Ehrengut W., 1979).

## **Глава 24.**

### **Психозэмоциональный статус детей с нарушениями органов мочевой системы**

Психические расстройства и нарушения мочевыделительной системы рассматривались и рассматриваются большинством исследователей чаще в аспекте сомато-психических причинно-следственных соотношений. Это касается выраженной патологии почек – гломерулонефритов, пиелонефритов, острой и хронической почечной недостаточности, мочекаменной болезни и др. В то же время нарушения психической сферы могут иметь следствием значительные нарушения функции любой системы человеческого организма через нарушение ее нервной или гуморальной регуляции. В полной мере это относится и к системе мочевого выделения.

Лишь некоторые расстройства мочевыделительной системы описываются с позиций психогенеза. Применительно к детскому возрасту это, в первую очередь, недержание мочи, в основном ночное (энурез), которое с некоторой степенью условности подразделяется на истинно психогенное (невротическое) и соматогенное, вследствие органического поражения центральной нервной системы (неврозоподобное). В то же время эти состояния, достаточно часто встречающиеся у детей, в чистых вариантах практически не встречаются, и только некоторое преобладание психогенных или церебрально-органических факторов позволяет диагностировать ту или иную форму недержания мочи. К настоящему времени установлено, что в основе этой дисфункции мочеотделения лежит патология эмоциональной сферы, и доказательством является выявление энуреза у 70% детей, страдающих депрессивными расстройствами. В связи с этим некоторые детские психиатры предлагают при наличии энуреза ставить диагноз депрессия.

Другим видом количественного изменения мочеотделения являются увеличение частоты мочеиспускания (полиурия) и урежение (ишурия), уменьшение выделения мочи (олигурия), вплоть до непоступления мочи в мочевой пузырь (анурия). Клинической медицине известны многие случаи, когда психическая травма, особые переживания вызывают полиурию или анурию (Я.А. Росин, 1965). Работы И.М.Быкова и соавт. (1947) представили убедительные доказательства корковой регуляции диуреза.

Психогенное происхождение патологии мочевыделительной системы, сопровождающейся изменением частоты мочеиспускания, выявляется у детей значительно реже, причем как психогенное чаще рассматривается учащение мочеотделения и поллакиурия, тогда как урежение и задержка мочеиспускания на продолжительное время чаще связывается с органической патологией почек и много реже – с психогениями (олигурия эмоциональная). Вместе с тем, накопление мочи в мочевом пузыре вследствие невозможного или недостаточного само-

стоятельного мочеиспускания (ишурия), часто имеет эмоциональный генез, особенно у истерических личностей (Дежерин И., Гоклер Е., 1912).

Нефропатия, характеризующаяся нарушением объема выделения и состава мочи при изменении почечной ткани, обычно рассматривается как результат органического поражения, сопровождающегося не только количественными, но и качественными нарушениями мочеотделения. Вместе с тем существует качественное нарушение мочевыделения функционального характера, в большей степени, обусловленное психическими (аффективными) расстройствами. В определенной степени это относится и к дизметаболической (обменной) нефропатии, психогенные аспекты которой в детском возрасте недооцениваются. Подтверждением этого является высокая частота нервно-психических отклонений у детей с гиперурикемией (И.Е. Тареева, 2000). Как показали исследования А.Г. Гинецинского (1956), проведенные на изолированной почке, вегетативная нервная система, оказывая прямое влияние на канальцевый эпителий почек, регулирует реабсорбционную активность канальцев. Эта деятельность регулируется центральной нервной системой и соответствующими афферентными нервами, а также посредством гормонов эндокринных желез.

Как подчеркивают В.Д. Тополянский, М.В. Струковская (1986), психогенный характер расстройства мочеиспускания (дизурии) не исключает, а лишь подтверждает некоторые ежедневные и даже ежечасные качественные изменения мочи, указывающие на действительные непрерывные колебания в функциональной деятельности целостного организма. Так, щелочная реакция мочи при аффективной патологии может обуславливаться, прежде всего, психогенными диспепсическими нарушениями – повышенной кислотностью желудочного сока и повторной рвотой, аналогичное действие оказывает обильное питье щелочных минеральных вод и строго овощная диета. Немалое значение имеет также психогенная гипервентиляция с развитием гипокапнии и респираторного алкалоза. Чисто физиологический феномен представляет у этих больных и фосфатурия – функциональное нарушение, также сопряженное с психогенным диспепсическим расстройством, обильным питьем минеральных вод и вегетарианской диетой. В клинике аффективных нарушений фосфатурию издавна расценивают как один из объективных симптомов депрессии (“секреторный невроз” мочевого аппарата, способствующий развитию поллакиурии).

Разработанные к настоящему времени методы терапии недержания мочи и кала (М.И. Буянов, 1985) в целом достаточно эффективны, чего нельзя сказать о лечении нарушений частоты мочеиспускания и, особенно, обменной нефропатии психогенного происхождения.

### ***Диагностические аспекты нарушений психической сферы при патологии мочевой системы***

Нарушения системы мочевыделения отмечаются в детском возрасте достаточно часто, но если изменение частоты и количества выделяемой мочи обра-

щает внимание клиническими проявлениями, то обменная нефропатия выявляется у подавляющего большинства детей при параклиническом исследовании, по поводу различных психосоматических расстройств, и не всегда расценивается как патология, заслуживающая терапевтического воздействия, а только в тех случаях, когда имеют место явления кристаллурии. Причиной этого является не только отсутствие явных клинических проявлений, в том числе и болевого синдрома, но и нестойкий характер и частая обратимость функциональных расстройств, ведущих к нарушению водно-солевого обмена.

Особенностью патологии мочевыделительной системы, обусловленной психическими нарушениями, является как выявление нарушенного функционирования центральной нервной системы и, в частности, эмоциональной (аффективной) сферы так и сочетание расстройств мочевыделения с функциональными нарушениями в других органах и системах.

Наиболее частым является сочетание нарушений функции мочевыделительной системы с расстройствами пищеварительной системы (у девяти из десяти больных), реже с алгическими (цефалгическими) (у шести из десяти больных) и кожными (у четырех из десяти больных) проявлениями. Почти в четыре раза реже, чем с гастроэнтерологическими отмечается коморбидность с эндокринными нарушениями, в пять раз – с двигательными, примерно в восемь раз реже с респираторными, температурными и сердечно-сосудистыми, тогда как с речевыми нарушениями патология ОМС сочетается у единичных больных.

Функциональные нарушения мочевыделительной системы практически никогда не выступают как единственная соматическая патология, обусловленная психическими (аффективными) расстройствами. Это определяют пеструю клиническую картину соматические нарушения, что является дополнительным подтверждением их психогенного происхождения. Как правило, аффективные расстройства представлены как сопутствующая патология, чаще в виде психосоматических реакций (в восьми из десяти случаев) и значительно реже – психосоматических состояний.

Несколько чаще психосоматические расстройства встречаются у девочек, чем у мальчиков (1,2:1).

Выявление нарушений мочевыделительной системы в структуре других психосоматических расстройств не позволяет с определенностью говорить о времени возникновения этой функциональной патологии, но частое сочетание с гастроэнтерологическими нарушениями и изменением состояния кожных покровов свидетельствует о раннем периоде ее возникновения, в период от двух до шести лет (в среднем в  $4,7 \pm 0,6$  года), тогда как средний возраст впервые обследованных больных составляет  $9,6 \pm 0,5$  года.

**Соматический статус** этих больных в большинстве случаев имеет некоторые отклонения от нормы. У большей части детей отмечается диспластичное телосложение, у единичных – астеническое. Физическое развитие большинства больных соответствует возрасту, и лишь у одного из десяти опережающее, а у одно-

го из двадцати – задержанное. Изменение массы тела также выявляется у более чем половины детей (у девяти из десяти – с преобладанием снижения). Отклонения в половом созревании редки – у четырех из десяти, при соотношении задержанного и ускоренного как 3:1.

У всех детей отмечаются изменения по органам, в подавляющем большинстве наблюдений – функционального характера, в двух третях случаев незначительные и в одной трети выраженные. При этом заболевания органов чувств встречаются редко: снижение зрения у трех, а слуха у одного из ста.

Нарушения мочевыделительной системы в трех четвертях наблюдений представлены явлениями невропатии, в большинстве случаев с незначительными изменениями почечной ткани, выявленной при ультразвуковом исследовании в сочетании с изменением желчевыводящих путей и поджелудочной железы, в 13,4% случаев сопровождающиеся оксалурией, в 1,4% фосфатурией и в 0,5% случаев выделением уратов.

Недержание мочи, чаще ночное, с различной частотой от однократного в течение недели до трех-четырех за ночь выявляются в два с половиной раза реже. Учащенное мочеиспускание от 7–10 до 125–130 (!) позывов в сутки и урежение мочеиспускания до 1–2 в сутки, задержка мочи, как правило, на несколько часов, редко более двух суток отмечаются у незначительного числа детей.

**Неврологический статус** у большинства (восьми из десяти) детей характеризуется диспластичностью черепа, и у одного из них – увеличением в размерах. Изменения центральной нервной системы устанавливаются у многих больных: незначительные (минимальная мозговая дисфункция) у более чем восьми из десяти больных, выраженные – у одного из ста. Около половины больных предъявляют жалобы на головные боли, у единичных больных отмечаются другие неврологические нарушения – оральные автоматизмы, моно- и гемипарез. У всех больных устанавливаются вегетативно-сосудистые нарушения, в подавляющем большинстве наблюдений незначительные, в единичных случаях выраженные и пароксизмальные.

**Параклиническое обследование.** Изучение данных электроэнцефалографии больных детей с психосоматическими расстройствами, включающими нарушения мочевого выделения, проведенное В.А. Балабановой (2003), позволило установить следующее. Изменения электрической активности головного мозга у этих больных обычно проявляются в виде нарушения регулярности основного ритма, неравномерности его частоты и амплитуды, нарушения зональных различий, наличия медленных волн, преимущественно тета-диапазона, иногда в виде билатерально-синхронных всплесков, единичных острых колебаний, нарушений реактивности.

Систематизация нарушений электрической активности головного мозга у детей с психосоматическими расстройствами позволяет выделить четыре основных варианта изменений на электроэнцефалограмме.

Первый, наиболее распространенный вариант ЭЭГ, характеризуется хорошо выраженным, устойчивым, модулированным альфа-ритмом в задних отделах полуша-

рий, наличием регионарных различий, адекватными реакциями на функциональные нагрузки. Локальные и пароксизмальные формы активности не определяются. Визуальный анализ выявляет наличие вызванных потенциалов у всех больных. Полученные амплитудно-временные характеристики вызванных потенциалов у этих больных не отличаются от вызванных потенциалов здоровых детей.

Данный тип ЭЭГ характеризует нормальное функциональное состояние коры больших полушарий, сбалансированность корково-подкорковых отношений.

Второй вариант характеризуется диффузными общемозговыми изменениями биоэлектрической активности ирритативного характера в виде доминирования синхронизированных и асинхронных бета-колебаний во всех отделах полушарий, отсутствия основного альфа-ритма, сглаживания зональных различий, преобладания бисинхронных групп бета-ритма в лобных отделах полушарий. У больных с этим вариантом ЭЭГ ответные реакции мозга на свет существенно отличаются от вызванных потенциалов больных с первым вариантом. ЭЭГ больных этой группы содержит показатели, свидетельствующие о явлениях раздражения в нервных структурах головного мозга, выраженных изменениях функционального состояния коры и подкорковых образований мозга. У этих больных выявляются нарушения корково-подкорковых отношений, сопровождающиеся усилением активирующего влияния неспецифических систем ретикулярной формации среднего мозга, и дефицит регулирующих влияний лобных отделов коры больших полушарий.

Третий вариант характеризуется наличием хорошо выраженного гиперсинхронного альфа-ритма в задних отделах полушарий, учащенного до 11–12 Гц, заостренного и распространяющегося на передние отделы полушарий в виде бисинхронных всплесков колебаний с нарушением амплитуды градиента. В лобных отделах полушарий регистрируются бисинхронные группы тета-колебаний, усиливающиеся при гипервентиляционной пробе. Особенности паттерна этого варианта изменений ЭЭГ обусловлены прежде всего активацией неспецифических систем таламуса.

Четвертый вариант ЭЭГ характеризуется замедлением альфа-ритма в задних отделах полушарий до 8 Гц, сочетающегося с группами тета-волн 7 Гц. Отмечаются общий фон замедления биоэлектрической активности по всем отделам полушарий, сглаживание зональных различий, преобладание диффузной тета-активности.

Если в третьем варианте в генезе синхронизованного и асинхронного альфа-ритма решающее значение имеют кортико-таламические отношения, то тета-ритм, который наблюдается в четвертом варианте ЭЭГ, связан с кортико-лимбическими отношениями, и его можно рассматривать как результат активации филогенетически древних лимбических, в частности, септальных структур на фоне снижения функционального состояния коры больших полушарий.

Эхоэнцефалоскопия (ЭхоЭГ) у трети обследованных детей выявляет расширение боковых желудочков, усиленную пульсацию III желудочка и боковых желу-

дочков, большое количество дополнительных эхо-сигналов. Выявленные изменения свидетельствуют об умеренных признаках внутрисерпной гипертензии.

Реоэнцефалография (РЭГ) устанавливает почти у всех обследованных больных асимметрию кровотока с изменением (повышением или понижением, а часто сочетанным) кровенаполнения и тонуса сосудов среднего и мелкого калибра бассейна сонных и позвоночных артерий, а также затруднением венозного оттока.

Электромиографически (ЭМГ) у большинства обследованных выявляются нарушения надсегментарных влияний, и только у единичных больных имеются указания на сочетанные нарушения надсегментарных влияний и дегенеративные изменения в некоторых отделах периферической нервной системы.

Фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) выявляет у подавляющего большинства обследованных (восемью из десяти) различную патологию – антрумгастрит, бульбит, дуоденит, гастродуоденит, гастрит, синдром мальсорбции, язвенная болезнь и др. Ректороманоскопия (РРС) устанавливает у части детей проктосигмоидит; фиброколоноскопия (ФКС) – колит.

По данным ультразвукового исследования у большинства больных отмечаются, в основном, функциональные изменения со стороны желудочно-кишечного тракта – реактивный панкреатит, дискинезия желчевыводящих путей и др.

У трех четвертей обследованных выявляются изменения со стороны почек функционального характера (обменная нефропатия), в части случаев с явлениями кристаллурии.

По данным кардиоинтервалографии, у 93,3% детей выявляются нарушения гомеостаза. В 70,5% наблюдений отмечается преобладание тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (нормальная реактивность у 4,8% больных, симпатическая – у 22,4%, гиперсимпатическая – у 35,7%, асимпатическая реактивность – у 7,6%). В 22,8% наблюдений гомеостаз нарушен за счет преобладания тонуса симпатического отдела (нормальная реактивность у 0,9% больных, симпатическая – у 8,6%, гиперсимпатическая – у 9,5%, асимпатическая реактивность – у 3,8%). Нормальный гомеостаз у 6,7% детей сочетается с нормальной реактивностью у 0,5% больных, симпатической – у 2,4%, гиперсимпатической – у 2,4% и асимпатическая реактивность – у 1,4%. Преобладание тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы свидетельствует о наличии относительно длительно существующих депрессивных расстройств, а асимпатическая вегетативная реактивность – о срыве адаптационных механизмов регуляции.

Анамнестические данные и клиническое обследование позволяют установить у этих больных наличие большого числа факторов риска возникновения психических расстройств, почти в семь раз превышающее число таковых у здоровых детей. При этом число биологических (генетических и церебрально-органических) факторов в 1,7 раза превышает число психосоциальных факторов риска.



## **Аффективные расстройства при заболеваниях мочевой системы**

Клинико-психопатологическое обследование детей с нарушениями мочевыделительной системы позволяет выявить у всех больных аффективные нарушения в виде депрессии невротического уровня, характеризующиеся в основном незначительно выраженными подавленностью настроения и аффектом тоски (скука, уныние, грусть, печаль), тревожными (внутреннее беспокойство, напряжение, тревога, страхи, нередко навязчивые) и астеническими (усталость, вялость, утомляемость, раздражительность, настроенность на конфликт, гиперестезия) проявлениями. У незначительно большей части больных депрессия определяет клиническую картину заболевания, у других больных отмечаются различные психические расстройства в основном в виде невротических реакций и состояний, реже резидуально-органического поражения ЦНС с различными психопатологическими синдромами (неврозоподобным, психопатоподобным, церебрастеническим, эпилептиформным) и крайне редко – задержки психического развития, олигофрении, шизофрении и эпилепсии. В клинической картине этих психических заболеваний у больных отмечаются также депрессивные расстройства в виде синдрома или субсиндрома.

У подавляющего большинства (93,8%) больных депрессивные нарушения мало выраженные (скрытая депрессия – у 2,6%, субдепрессия – у 91,2% детей), у 6,2% больных отмечается умеренно выраженная депрессия.

Выявляющиеся наиболее часто у детей с функциональными нарушениями мочевыделительной системы мало выраженные (субдепрессивные, скрытые) депрессивные состояния характеризуются нерезко выраженным депрессивным аффектом. Обычно депрессивные расстройства выявляются при расспросе больных с жалобами на периодическое незначительное снижение настроения со скукой, грустью, чаще к вечеру, на протяжении дня, редко по утрам с нежеланием что-либо делать, чувством безразличия или раздражения в отношении окружающих. Иногда настроение определяется как “никакое”. В эти периоды дети как бы замыкаются в себе, перестают улыбаться, менее активны в играх, почти незаметны, но нередко поведение этих детей резко меняется, они становятся непоседливы, суетливы, агрессивны при ограничении деятельности, тревожны за свою жизнь и жизнь родителей в контексте того – “а как я буду жить без них”. В целом, при усилении у таких детей депрессивного аффекта можно отметить дистимические проявления с плаксивостью, недовольством.

Умеренно выраженные депрессивные состояния с дистимическими (преходящее угнетенное настроение без видимой причины с преобладанием отрицательных эмоций и снижением влечений) или дисфорическими (угрюмое, ворчливо-раздражительное и мрачное настроение с повышенной чувствительностью к любому внешнему раздражителю) проявлениями отмечаются у детей и подростков несколько в ином виде без той определенности, которая присуща

взрослым. Обычно эти периодические состояния с чувством отсутствия радости, вялостью, малой инициативностью, физической слабостью или с недовольством, на которые больные предъявляют жалобы активно, отрицательной оценкой происходящего, раздражительностью, конфликтностью, некоторой тревогой и невыраженной тоской, характеризующейся больными как скука, грусть, безрадостность, тяжесть в теле, а также незначительной двигательной и идеаторной заторможенностью встречаются у детей с психосоматическими расстройствами мочевыделительной системы относительно редко.

Таким образом, клинические проявления депрессии различной степени тяжести у детей с нарушениями мочевыводящей, также как и в других систем, характеризовались не только степенью выраженности депрессивного аффекта, но и субъективной оценкой с отсутствием (при мало выраженной депрессии и наличием при умеренно выраженной) спонтанных жалоб на пониженное настроение.

Показатель депрессии по шкале Гамильтона у больных с нарушениями мочеотделения в среднем  $12,3 \pm 0,4$  балла.

У детей с психосоматическими нарушениями вообще и связанными с мочевыделительной системой, в частности, почти всегда наблюдается обратная зависимость между выраженностью депрессивных нарушений и обусловленными ими соматическими расстройствами: при слабой выраженности депрессивных проявлений более значительны соматические и наоборот.

Исходя из клинико-психопатологических особенностей, у этих детей устанавливаются следующие типологические варианты соматизированной депрессии: тревожный, астенический, тоскливый, астенотревожный и тревожно-тоскливый.

Почти у половины (47,9%) детей отмечается тревожный вариант депрессии, при котором настроение определяется как пониженное с беспокойством, тревогой, чувством внутреннего напряжения в течение дня, но чаще по вечерам, иногда даже с возбуждением и невозможностью целенаправленной деятельности. Этих детей отличает непоседливость, излишняя двигательная и даже порой хаотичная активность. Grimасы недовольства, грусти, испуга, плача нередко сменяются на лице в течение короткого времени. Речь обычная или немного ускоренная, темп ее коррелирует обычно с выраженностью беспокойства, тревожности. Иногда спонтанно высказывается тревога за жизнь, при расспросах выявлялся страх смерти, опасения за жизнь родственников. Поздним вечером тревога и двигательное беспокойство, как правило, усиливаются и иногда сопровождаются пресомническими визуализированными представлениями на тему предшествующих событий. Засыпание чаще бывает затруднено, сон поверхностный, тревожный с нередкими устрашающими сновидениями, подъемами среди ночи и затрудненным пробуждением по утрам.

У шестой части (15,4%) обследованных диагностируется астенический вариант депрессии. Эти больные уже в начале дня вялы, малоактивны, выражение лица у них, как правило, унылое, грустное, иногда недовольное. Голос негром-

кий, речь невыразительна, иногда замедлена, жалобы при расспросе, в основном, на скуку, усталость, нежелание что-либо делать, особенно во второй половине дня. Часто отмечаются не только повышенная утомляемость, снижение двигательной активности, но и непереносимость психического напряжения, шума, затруднения в усвоении школьного материала. Общение со сверстниками у этих детей обычно ограничено из-за малой активности или легкой раздражительности, конфликтности. Засыпание чаще раннее, быстрое, сон глубокий нередко с явлениями недержания мочи, пробуждение позднее с сонливостью в течение некоторого времени, недовольством, "бурчанием".

У единичных (2%) обследованных детей выявляется тоскливый вариант депрессии. Клинические проявления этого вида депрессивных расстройств, особенно у детей подросткового возраста, как правило, ближе к типичным депрессиям взрослых. Больные малоактивны, иногда даже несколько заторможены, поза нередко согбенная, лицо амимично, старообразно, бледно-серый цвет кожи. Голос тихий, иногда затухающий, с жалобно-просительными интонациями. При этом довольно настойчиво предъявляются жалобы на скуку, чувство подавленности, грусть, печаль, редко тоскливость, отсутствие радости в жизни, нелюбовь близких. Иногда высказываются идеи малоценности, самоуничижения. Суточные колебания настроения не выражены – "всегда плохо", но к вечеру двигательная активность возрастает и мимика становится живее. Эпизодически отмечается бессонница, иногда ранние подъемы с невозможностью уснуть.

Относительно легкий вариант тоскливой депрессии – так называемая скрытая депрессия – характеризуется чаще слабо выраженным тоскливым аффектом в виде скуки, грусти, иногда незначительной двигательной заторможенностью с медлительностью, залеживанием в постели и идеаторными нарушениями, проявляющимися в упрощенной игровой деятельности.

Из депрессивных расстройств, включавших наряду с гипотимией другие невыраженные аффективные проявления по незначительному преобладанию астенического и тревожного компонентов, можно выделить астентотревожный вариант, который встречается почти у трети (29,5%) больных, а по преобладанию тревожного компонента с заметной тоскливостью – тревожно-тоскливый вариант депрессии – у незначительного числа (5,2%) больных.

В большинстве (79,7%) наблюдений депрессия имеет **психогенное (реактивное) происхождение** и характеризуется непосредственной или опосредованной связью с определенным психотравмирующим фактором при определенном отражении его, особенно на начальных этапах, в клинической картине депрессивного состояния и иногда улучшением состояния с устранением этого фактора. Этим депрессиям, особенно непродолжительно существующим, присуща также относительная подвижность клинической картины с усилением или ослаблением в зависимости от ситуации на протяжении дня, но, как правило, с ухудшением состояния к вечеру.

**Соматогенные (экзогенно-церебрально-органические) депрессии**, отмечающиеся значительно реже (17,4%) психогенных, связаны, в первую очередь, с различными соматическими заболеваниями, чаще инфекционными, прививками и физическими травмами, которые, увеличивая риск возникновения депрессивных и психосоматических расстройств, оказывают как непосредственное, так и опосредованное воздействие на центральную нервную систему и поэтому патопластически влияют на аффективную патологию, придавая ей резидуально-церебрально-органический характер. По данным З.Тржесоглава (1986), при легкой (минимальной) мозговой дисфункции у 75% детей отмечается выраженная эмоциональная лабильность, то есть имеется дополнительная готовность к развитию депрессивных расстройств. Дети с соматогенной депрессией часто имеют повышенную метеочувствительность (А. В. Мазурин, К. И. Григорьев, 1990). Выраженность соматогенной депрессии у больных, особенно школьников, больше после обеда (занятий в школе), но уже с утра они испытывают определенный физический и эмоциональный дискомфорт, выражающийся в трудном подъеме, недовольстве.

**Эндогенные депрессии** у детей, выявляемые редко (2,9%), даже при слабой выраженности в клинических проявлениях более заметны и близки к типичным депрессиям взрослых. Этим депрессиям присуща аутохтонность, спонтанность возникновения, часто определенная очерченность приступов, не связанная с психогенными и соматогенными факторами, наличие чаще менее выраженных, стертых эпизодов пониженного настроения в анамнезе. Также более типичен суточный ритм – большая степень выраженности депрессии с утра с послаблением к обеду и улучшением к вечеру, который напоминает таковой у взрослых.

**Психогенная депрессия**, сопровождающаяся функциональными нарушениями в мочевыделительной и других системах, как правило, представлены тревожными и астенотревожными субдепрессиями, реже – тревожными, астенотревожными и тревожно-тоскливыми умеренно выраженными депрессиями, соматогенная – астеническими и астенотревожными субдепрессиями, редко умеренно выраженными, и эндогенная депрессия – тоскливыми и тревожно-тоскливыми мало выраженными (скрытыми) и умеренно выраженными депрессиями.

### ***Возрастные особенности депрессивных расстройств у детей***

На различных этапах онтогенеза депрессивные расстройства, также как и соматовегетативное сопровождение их, имеют некоторые клинические различия.

**Особенностью депрессивных расстройств на первом году жизни** больных с психогенным характером аффективной патологии является слабая выраженность, незавершенность и, в основном, кратковременность симптомов. Эта кажущаяся легкость проявлений является причиной многих диагностических ошибок и, соответственно, неправильных терапевтических подходов. Как известно, ребенок

рождается с отрицательной эмоцией и эта утрированная сторона приспособительной деятельности организма может проявлять себя спонтанно, если предрасположенность к депрессиям унаследована, в противном случае под влиянием отрицательных воздействий со стороны окружающих. Даже на ранних возрастных этапах справедливо утверждение, что стрессовое воздействие определяется не только его характером, но и тем, как оно воспринимается индивидом. Появившийся на свет младенец в период новорожденности и на первом году жизни в ответ на неблагоприятные воздействия проявляет свои отрицательные эмоции не только плачем, требовательным или монотонным, хныканьем, криком, капризностью, беспокойством, вялостью, апатией, снижением двигательной активности, но и нарушением сна в виде его укорочения и прерывистости, снижением аппетита и срыгиванием, изменениями кожных покровов и терморегуляции. При большей выраженности депрессивной симптоматики плач продолжительный, "ноющий", "будто у него что-то болит", длительная бессонница при коротком сне, отказ от груди, плохая прибавка массы тела и замедление роста. Если у тревожных, беспокойных, крикливых детей мимика относительно дифференцирована – в периоды спокойствия и предъявлении положительных раздражителей, поглаживании, доброжелательной беседе, укачивании на лице появляется улыбка, тогда как спонтанно она возникает крайне редко, то другие дети с более выраженным снижением эмоционального тонуса на такого рода отвлекающие и развлекающие мероприятия не отвечают и их нередко на первом году жизни отличает угрюмая сосредоточенность, "недетский взгляд". Дети, выражающие свои отрицательные эмоции активно, заметно реагируют на внешние воздействия, тогда как в основе аффективных нарушений других, не связанных с ситуацией депрессивных расстройств, рано выявляющихся и относительно стабильных, чаще лежат экзогенно-органические и эндогенные факторы.

Вегетативный компонент отрицательных эмоций наиболее выражен у детей с повышенной реакцией на неблагоприятную ситуацию. Это прежде всего кожные проявления, отмечающиеся вначале в виде аллергических реакций, так называемого экссудативного диатеза, сопровождающиеся зудом и беспокойством, которые усиливают представление о психической патологии, но чаще расцениваются как невротические. Следующими по частоте соматовегетативными проявлениями отрицательных эмоций на первом году жизни являются нарушения со стороны пищеварительного тракта, чаще провоцируемые изменениями всасывания и выражающиеся в нарушении аппетита (понижении или повышении), стула (запоры или диарея), метеоризме, кишечных коликах, чаще представляющиеся как следствие изменения характера питания. Несколько реже выявляются вегетососудистые проявления в виде нарушения терморегуляции, чаще субфебрилитет, реже гипертермия и крайне редко гипотермия. Если субфебрилитет более продолжителен, гипертермия менее, то гипотермия чаще кратковременна. Обычно нарушения терморегуляции отмечаются у детей с цереб-

рально-органической недостаточностью, обусловленной патологией антенатального и натального периодов. При реактивном и экзогенно-органическом характере депрессивных расстройств соматовегетативный компонент более выражен и выступает на передний план, тогда как при эндогенном клиническую картину определяют сниженный эмоциональный тонус с неадекватностью реагирования и нарушением моторики в виде вялости, малоподвижности.

Дети с психогенными расстройствами настроения излишне чутко реагируют на все изменения окружающей среды, легко расстраиваясь и радуясь по пустякам; при соматогенной депрессии, легко и часто астенизируются, устают и ограничивают себя в движениях, тогда как при эндогенной – ограниченность подвижности связана со снижением активности в познании окружающего мира – эти дети как бы замкнуты на себе, своей боли и переживаниях. Как правило, у этих детей страдает иммунитет, степень угнетенности которого также отличается в зависимости от характера депрессивных нарушений.

При преобладании тревожности чаще отмечается респираторная заболеваемость с температурными размахами и несоответствием некоторых клинических проявлений общим представлениям о респираторной инфекции, при церебрально-органическом характере аффективных расстройств отмечается обычно субфебрилитет неясного генеза с явлениями слабости, утомляемости, гипергидроза, а при эндогенном – “невосприимчивость” к болезням с редкими вялотекущими соматическими или инфекционными заболеваниями.

**В возрасте от одного до 4 лет** клинические проявления психогенных депрессивных расстройств претерпевают некоторые изменения, несколько большая выраженность их подчеркивается не столько такими проявлениями как печаль, скука, грусть, сколько особенностями характеристики общего состояния между ними. В целом, этот период детства характеризуется активным познанием окружающей среды, расширением круга интересов и в определенной степени эмоционального реагирования на происходящее и, в первую очередь, касающееся индивида. Эмоции детей при их разнообразии кратковременны, нередко формируются по подражанию и часто неадекватны по интенсивности. Это имеет определяющее значение на данном и последующих этапах развития в плане возникновения депрессивных реакций, но при всей интенсивности реагирования эти проявления аффекта редко приводят к значительным изменениям как в психической, так и соматической сфере. Депрессивные проявления другого генеза в силу незрелости аппарата ЦНС также чаще не превышают невротического уровня.

В основном, клиника депрессивных нарушений, которые можно в части случаев охарактеризовать как пониженное настроение, особенно вне конфликтной ситуации, когда это “оправдано”, представлена уменьшением проявлений положительных эмоций в мимике и жестах. Общий объем мимических изменений при этом не ограничен, но более часто и заметно выражение отрицательных эмоций, скучное, отсутствующее, “никакое” выражение лица или капризность, плач “будто при не-

приятных воспоминаниях". Вербальное общение редко сопровождается жестикующей. Эти дети вне контакта с окружающими и даже во время продолжительного общения, особенно спокойных игр, грустны, унылы, их рассуждения чаще связаны с неприятными моментами жизни, касающимися "отрицательного отношения" к ним родителей, общения и взаимоотношения с детьми. Они при расспросах часто жалуются на скуку, грусть, иногда даже обращаются к родителям с просьбой и даже требованием поиграть с ними, обижаются в случае отказа, но вскоре повторяют свою просьбу. Они часто тревожатся за себя, отрицательно реагируют на помещение в детские учреждения, особенно ясли, подолгу плачут после ухода матери, некоторые перед этим настойчиво спрашивают, "а ты заберешь меня", начинают ждать прихода родителей задолго до назначенного срока и бурно реагируют на их задержку. Тревога за родителей у этих детей чаще связана с чувством самосохранения – "а как я без них буду", правда, они редко высказываются столь откровенно. У этих детей часты нарушения сна в виде позднего засыпания, беспокойства ночью, просыпания от страха. Они отрицательно реагируют на утренние подъемы в обычные дни и рано встают в дни отдыха. Тревожные опасения, страх темноты и одиночества отмечаются почти у всех детей с психогенными депрессивными проявлениями. Деятельность больных, как правило, активная, в связи с чем часты разочарования, особенно при запретах, и отрицательные реагирования, которые при большой частоте закрепляют на лице маску подчеркнутого равнодушия, грусти, уныния. Аппетит обычно снижен, редко повышен, масса тела недостаточная, часты боли в животе, связанные с нервностью, нарушения стула. При большей продолжительности существования депрессивных (субдепрессивных) расстройств отмечается некоторая задержка роста. Наряду с гастроэнтерологическими соматовегетативными расстройствами часто выявляются различные нарушения кожных покровов – аллергические высыпания с зудом и расчесами, температурные расстройства, обычно субфебрилитет, гипертермия, а также нарушение выделительных функций – недержание мочи, реже кала. Последние отмечаются у детей с остаточными явлениями раннего органического поражения головного мозга и чаще носят сезонный характер. Редко, обычно после перенесенной черепно-мозговой травмы, выявляются головные боли спастического характера. Так же нечасто, как оформление аффективной патологии, отмечаются функциональные нарушения в дыхательной системе в виде кашля, одышки.

На этом возрастном этапе соматогенные, связанные с церебральной недостаточностью депрессии невротического уровня встречаются несколько чаще, чем невротические, и дифференциация этих сходных по гипотимической составляющей состояний крайне затруднительна. Достоверно при соматогенной депрессии преобладание астенического компонента с утомляемостью, вялостью, тогда как при психогенной чаще тревожного. Нарастание усталости к вечеру способствует быстрому засыпанию, сон излишне глубокий, нередко с явлениями энуреза. Утренние подъемы затруднены, сопровождаются недовольством,

“бурчанием”. Деятельность ограничивается спокойными играми без большой физической нагрузки в первой половине дня, вялостью и сонливостью с хныканием, плаксивостью без видимой причины во второй половине, а также двигательной расторможенностью по вечерам. Из соматовегетативных проявлений наряду с пищеварительными, кожными, дыхательными более часты нарушения терморегуляции и головные боли как проявление метеочувствительности.

Эндогенный характер депрессии выявляется в следующих ее особенностях: большей выраженности по утрам, пассивности, нежелании что-либо делать, спонтанности возникновения и относительной кратковременности относительно выраженных и очерченных гипотимических эпизодов на более заметном депрессивном фоне – уныние, грусть, нередко с высказыванием недовольства жизнью или собой и крайне редко идей малоценности и нежелания жить. Нарушения сна в виде ранних подъемов также редки. Эти дети часто производят впечатление маленьких старичков, и не только за счет старообразности лица и особенностей походки (шаркающая), но и рассуждений о существующих и возможных неприятностях в жизни. Клиника соматовегетативных проявлений у детей с эндогенной депрессией мало отличается от клиники в структуре психогенной и соматогенной депрессии. Особенности их является только сменяемость на переднем плане в зависимости от выраженности собственно аффективных (депрессивных) и вегето-висцеральных проявлений, представленность которых обычно обратно пропорциональна.

**Клиника депрессии у детей дошкольного (5–6 лет) возраста** отличается от депрессивных проявлений в предыдущем возрастном периоде незначительно. В большинстве случаев психогенной (невротической) депрессии в основе ее лежит невыраженная, но продленная во времени и нередко усиленная за счет представлений и попыток таким образом изжить отрицательный аффект, изначально незначительная психотравма. В таких случаях в высказываниях больных звучат личностные мотивы с частым “проигрыванием” неприятных ситуаций, вызвавших в недалеком прошлом отрицательное эмоциональное реагирование. Нередко психотравмирующая ситуация, возникшая с появлением младшего брата или сестры или связанная с ограничением или подавлением деятельности родителями или старшим братом, представляется постоянной, попытки обратить внимание родителей безнадежными. Субъективное усиление психотравмирующего воздействия ведет не только к отрицательному восприятию многих событий и повторению депрессивного реагирования, но и закреплению этих проявлений по типу патологической условной связи со становлением депрессивно окрашенного настроения, которое обычно характеризуется скукой, грустью, печалью по поводу утраты внимания, а то и любви родителей и неполучения каких-то благ. Эти состояния находят отражение, в первую очередь, в мимике, лицо чаще унылое или обиженное, но вместе с тем сохраняет готовность к выражению положительных эмоций, особенно если родители, пусть на короткое время, изменяют отношение к ребенку. В некоторых случаях пониженное настроение характеризуется недо-



вольством, конфликтностью и агрессивностью в отношении младших или даже старших детей с вербальным и даже физическим выражением. В этом возрасте приобретает еще большую личностную направленность самосознание, ребенок часто требует хорошего отношения, не терпит несправедливости и лжи, ограничений деятельности, порой активно протестует. Утверждая свое Я, дети вместе с тем проявляют тревогу за родителей, благосостояние семьи. Несколько легче адаптируясь в условиях детских учреждений, эти дети вместе с тем часто дают отрицательные реакции на смену места жительства, тяжело переживают смерть или уход одного из родителей, давая выраженные, относительно продолжительные (от 1 до 6 мес.) депрессивные реакции. Тревожный компонент депрессии в таких случаях как бы подчеркивает тяжесть психотравмы, особенно усиливаясь к вечеру и, как правило, нарушая засыпание. Сон беспокойный, нередко со страшными сновидениями, тематически иногда совпадающими с ситуацией. Утренние подъемы затруднены, иногда сопровождаются ожиданием неприятностей. Преобладание астенического аффекта чаще придает депрессиям несколько стертое выражение, смягчая вялостью, утомляемостью, медлительностью аффективную выразительность реакции в виде тревоги, беспокойства, при этом часто углубляя выразительность уныния, скуки, грусти и беспомощности.

При соматогенном генезе депрессивная симптоматика выявляется обычно в астеническом оформлении с вялостью, утомляемостью, снижением продуктивности во второй половине дня. Этим детям часто скучно, при этом они не стараются себя занять и предпочитают, чтобы это делали другие. У них обычно грустные, малоподвижные лица, часто с оттенком усталости. Попытки развеселить они не всегда встречают благожелательно, а шумным играм предпочитают спокойные, монотонные, реже упрощенно-конструктивные. Пресомнических нарушений нет, сон глубокий, продолжительный, днем некоторая сонливость и часто послеобеденный сон. Нередко во время ночного сна явления энуреза. Эти дети производят впечатление болезненных, хотя болеют не часто. Как правило, выход из любого соматического заболевания у них затяжной и сопровождается усилением не только астенических, но и депрессивных проявлений, с определенной метеозависимостью.

Эндогенные депрессивные расстройства невротического уровня при слабой выраженности у детей этого возраста несколько более определены. При расспросе больные предъявляют жалобы не только на эпизодическую скуку, грусть, плохое настроение без причины, но и чувство тоски, которое обычно связывают с оторванностью от дома или родственников, но чаще не могут объяснить. У этих детей отмечается иногда кратковременная двигательная расторможенность на фоне гипотимии, приходящая на смену пассивности и унынию. Пониженное настроение чаще с утра, к вечеру некоторое оживление мимики и повышение двигательной активности.

Соматовегетативные нарушения при психогенной депрессии в этом возрастном периоде охватывают не только кожную, пищеварительную, дыхательную,

двигательную системы, но выступают и в виде различных алгий. Причем головные боли отмечаются у больных с невротической депрессией и минимальной дисфункцией мозга на фоне усиления нагрузки во второй половине дня, а редкие миалгии в нижних конечностях к вечеру, причем чаще при эндогенном характере депрессивных расстройств. Особенно часто вегето-висцеральные проявления депрессии выступают на передний план при эндогенной депрессии. При этом тоскливый аффект, выступающий в виде скуки, грусти, обычно не принимается во внимание родителями и даже врачами как признак пониженного настроения. Эта так называемая скрытая (маскированная) депрессия эпизодически выявляется у детей и в последующие возрастные периоды, имея тенденцию к усилению и усложнению аффективных проявлений.

**В младшем школьном (7–9 лет) возрасте** невротическая депрессия имеет более ситуационно окрашенный характер. Унылость, грусть нередко связаны с посещением школы, нелюбимых занятий, общением с одноклассниками и учителями, которые не всегда адекватны в обращении с этими детьми. Одни из них испытывают тревогу с утра с прогнозированием “неприятностей” и даже отказом от посещения занятий в большей степени демонстративным, чем действительным. Другие относительно спокойно реагируют на посещение школы, но, быстро истощаясь уже на первых уроках, теряют интерес к учебе, предъявляют жалобы на усталость, головные боли, иногда даже отказываются от продолжения занятий. Общим для этих детей является то, что они испытывают скуку как на занятиях, так и вне их, недостаточную продуктивность объясняют плохим настроением, нежеланием что-либо делать. Подобные объяснения, как правило, не встречают понимания со стороны родителей, что может, в свою очередь, способствовать еще большему снижению настроения. Нередко выявляется склонность как-то отвлечься, улучшить состояние с помощью игр, игрушек, потребления сладкого, прогуливания уроков, что не всегда происходит в пределах установленных правил, влечет наказание со стороны родителей и вызывает у детей относительно выраженные, но обычно кратковременные отрицательные эмоциональные реакции с чувством печали и даже горя. У этих детей часто страдает сон, при преобладании тревоги – позднее засыпание и недостаточная глубина сна, иногда с беспокойством, ночными страхами, а при астенизации сон слишком глубокий с затрудненным подъемом и чувством недостаточного отдыха. Общение с окружающими неровное и полностью зависит от настроения или, как они говорят, “от самочувствия”, не раскрывая при этом своих переживаний, особенно тем, кто является их причиной, то есть родителям, в разговоре с которыми дети часто используют слово “нет”, даже когда им предлагают что-то полезное, а иногда даже проявляют агрессивность. С ухудшением настроения и фиксацией его на продолжительное время еще больше страдает продуктивность на занятиях за счет нарушения внимания, памяти, сосредоточенности, а при наличии минимальной мозговой дисфункции и за счет усиления астении.

В отличие от невротической (психогенной) депрессии соматогенная депрессия невротического уровня, наряду со связью с перенесенным соматическим или инфекционным заболеванием, из числа дополнительных проявлений аффекта, кроме гипотимии в виде скуки и грусти, включает обычно более заметную астению, которая и определяет в большинстве случаев клиническую картину психопатологического состояния. У этих детей продуктивность заметно падает уже после 1–2 уроков, снижается активность, внимание, нередко появляются головные боли и сонливость во второй половине дня, особенно в весенний период, с желанием отдохнуть и даже поспать. Засыпание раннее, сон излишне глубокий, иногда с недержанием мочи, трудные подъемы по утрам.

В отличие от психогенной и соматогенной эндогенная депрессия невротического уровня менее заметна, хотя гипотимия характеризуется не только как скука, грусть, но и как печаль, подавленность, тоска, правда, без соответствующего объяснения. Эти дети уже с утра, после подъема, вяловаты, выявляют беспричинное недовольство, на первых уроках пассивны, менее трудоспособны, ссылаясь на трудность школьных заданий, зато после занятий они чувствуют себя лучше. Общительность их также диктуется настроением, но даже ближе к вечеру они общаются избирательно или ограниченно. Как правило, они хорошо готовят домашние задания, засиживаясь допоздна, но плохо отвечают на первых уроках в школе, иногда даже стараясь их пропускать. Сон у этих больных страдает за счет отставленного засыпания, ранние подъемы редки и обычно сочетаются с более выраженным аффектом тоски.

Из вегетативных нарушений у больных этой возрастной группы на первом месте расстройства желудочно-кишечного тракта, несколько реже встречаются кожные, дыхательные, температурные, алгические, двигательные и сердечнососудистые. Если пищеварительные, кожные, дыхательные чаще выступают как относительно выраженные состояния, то нарушения в других системах (тики, цефалгии, кардиалгии) чаще более кратковременны, то есть имеют характер реакций. Спектр соматовегетативных расстройств при депрессиях у детей младшего школьного возраста несколько шире, чем в предыдущие возрастные периоды, но если при собственно невротической депрессии отмечается в некоторой степени реактивно обусловленная пароксизмальность проявлений с вовлечением чаще двигательной и сердечно-сосудистой систем, то при соматогенной преобладает цефалгическое, реже двигательное (миалгическое) сопровождение депрессивного аффекта, а при эндогенной чаще отмечается некоторая асинхрония проявлений — при уменьшении гипотимии увеличение вегетативного компонента, тогда как степень выраженности двигательных (миотонических) нарушений в нижних конечностях чаще соответствует выраженности тоскливого аффекта.

**В предпубертальном возрасте (10–11 лет)** аффективные (депрессивные) нарушения проявляются более определенно и, в первую очередь, это касается невротической депрессии. Дети относительно тоньше чувствуют свое эмоцио-

нальное состояние, и потому более определенно характеризуют его при расспросах, отмечая при этом не только скуку, уныние, печаль как наиболее частые проявления депрессии, связанные с неблагоприятной ситуацией, но и неудовольствие, подавленность, стремление уравниваться с другими, обидев их и испортив им настроение. Причем это нередко выливается в конфликтность с другими, более благополучными, с их точки зрения, детьми и даже агрессию в отношении окружающих. Часто жалобы на плохое настроение с беспокойством, тревогой или вялостью, нежеланием ничего делать предъявляются спонтанно, особенно в связи с ухудшением успеваемости. Мимика у этих детей во время беседы чаще подвижна, но вне общения лицо уныло, грустно, гипомимично. Они трудно переключаются на положительные моменты ситуации и вместе с тем часто стараются себя отвлечь, реализуя влечения к сладкому или легкому проведению времени, отказываясь от посещения уроков. В школе в связи с этим возникают трудности, связанные не столько с поведением, сколько со снижением успеваемости. Излишняя тревога в одних случаях или астенизация в других определяют снижение усидчивости, внимания, памяти, способности к целенаправленной деятельности. Общение с окружающими или чрезмерное, с целью переключения на приятный вид деятельности, или ограниченное в связи с пониженным настроением и стремлением избежать конфликтов. Сторонясь одноклассников, они пытаются произвести хорошее впечатление на учителей, стараются изобразить эмоциональное благополучие, заявляя в ответ на вопросы, что у них все хорошо. В случае конфликта в школе они обычно не усиливают его, тогда как дома нередко позволяют отрицательные высказывания в отношении родственников, особенно прародителей. Для депрессивных проявлений психогенного генеза этого возрастного периода свойственна большая устойчивость, относительная выраженность и сложность аффективных проявлений. В силу стремления изжить конфликтную ситуацию на идеаторном уровне у этих больных часты навязчивые воспроизведения в памяти прошлых психотравмирующих ситуаций, при этом как бы продлевается действие отрицательных факторов, что играет негативную роль в их изживании и способствует усилению депрессивных проявлений нередко до умеренной выраженности. Иногда при этом отмечается усложнение клинической картины депрессии за счет сочетания астенических и тревожных проявлений, реже тревожных и тоскливых. Причем в последних случаях тоска имеет неосознанно-витальный оттенок – “чувствую подавленность”, “сосет в груди, давит”. Расстройства сна в виде пресомнических нарушений более заметны, и за счет усиления астенизации в определенной степени влияют на выразительность аффективных нарушений, работоспособность и успеваемость в школе.

Соматогенные депрессии невротического уровня в этом возрастном периоде всегда представлены астеническим вариантом и определяются в большей степени астенией, чем гипотимией, хотя наряду с истощаемостью, утомляемостью в качестве мотивировки снижения работоспособности выдвигаются скука,

грусть, уныние. Усиление и усложнение депрессивного состояния часто связано с соматическими заболеваниями и усилением астении, а также присоединением тревоги, тогда как степень выраженности гипотимии чаще остается на прежнем уровне. Больные производят худшее впечатление во второй половине дня, когда унылая гримаса с оттенком усталости редко сходит с их лица.

В отличие от психогенной эндогенные депрессии наряду с тоской чаще включают слабо выраженный моторный компонент, проявляющийся в медлительности, неустойчивой, шаркающей походке, и иногда идеаторный (“мысли замедлены”), выявляющийся, в основном, при интеллектуальной нагрузке и чаще в первой половине дня. В основе этого лежат суточные колебания настроения с относительным усилением всей депрессивной триады по утрам и некоторым повышением настроения, двигательной активности и продуктивности во второй половине дня. Эти больные, характеризуя свое настроение, часто говорят о скуке, печали, тоске, не выделяя причин и как бы смирившись со своим периодически возникающим депрессивным состоянием, хотя и высказывают при этом беспокойство по поводу ухудшения успеваемости. У них чаще, чем в предыдущей возрастной группе, выявляются и типичные нарушения сна – ранние подъемы с невозможностью уснуть. В целом, эти дети в периоды депрессии обращают на себя внимание какой-то отрешенностью и неадекватностью мимики. Уныло-болезненную гримасу часто усиливает тоскливое выражение глаз.

**Соматовегетативное оформление депрессии у детей препубертатного возраста** несколько шире и наряду с функциональными нарушениями в пищеварительной, кожной, двигательной и других системах включает более частые нарушения в сердечно-сосудистой системе и эндокринные нарушения у девочек с ранним половым созреванием в виде ювенильных кровотечений, альгоменореи, дисменореи. Причем нарушение менструального цикла чаще отмечается при эндогенном характере депрессии или эндогенизации реактивной.

**Клиническая картина невротической депрессии у больных младшего подросткового (12–13 лет) возраста** более определенная, выраженная и сложная, чем в предыдущих возрастных периодах. Эти больные предъявляют жалобы, нередко спонтанно, на грусть, уныние, чувство скуки, нежелание ничего делать, что, с их точки зрения, “не совсем правильно”. Снижение активности они связывают с усталостью и понижением настроения вследствие неблагоприятных обстоятельств, круг которых весьма широк – от запретов и наказаний в семье до невнимания учителей и сверстников. При этом они относят к плохому и “никакое настроение”. Если до возникновения депрессии младшие подростки хорошо успевали в школе, то нередко они отмечают связь между затруднениями в осмыслении материала и понижением настроения, особенно когда имеются ограничения во времени, подчеркивая ухудшение состояния к вечеру и связывая это с нарастанием вялости, пассивности, непродуктивности при подготовке домашних заданий. Попытки развеять грусть, уныние, избавиться от скуки, заставляя себя делать что-

нибудь полезное, чаще терпят неудачу. Сон, как правило, нарушен за счет засыпания и недостаточной глубины, утренние подъемы затруднены, как и посещение занятий. Недостаточность сна еще более усиливает астенические проявления, на фоне которых часто возникает раздражительность, конфликтность. Тревожный компонент синдрома нередко определяет поиск выхода из депрессивного состояния обычно за счет усиления активности в получении помощи со стороны, и не всегда родителей и родственников. Повышенное самомнение “я сам могу” часто обуславливает направление деятельности с выходом на сверхценные увлечения или группирования с подростками, отличающимися отклонениями в поведении, поэтому нередко алкогольные эксцессы в компании делинквентных подростков. Усиление тревоги, особенно к вечеру, часто сопровождается появлением страха за будущее, чувства бесперспективности жизни, возникновением суицидальных мыслей с крайне редкими попытками их реализации. При длительном существовании депрессии, особенно у лиц с наследственной предрасположенностью, отмечается нарастание выраженности гипотимии (тоски), которая в таком случае характеризуется как чувство несвободы, подавленности, тяжести в груди. Более заметными становятся и другие компоненты депрессии, усиливается медлительность, иногда отмечается неустойчивая, шаркающая походка. Идеаторный компонент выступает у некоторых младших подростков в виде замедленности мышления, навязчивых воспоминаний о прежних неприятностях, что еще более углубляет выраженность депрессии.

**У подростков 14–15 лет (средний подростковый возраст)** невротическая депрессия также проявляется больше выступающими на первый план астенией или тревогой, как и тоскливый аффект (скука, грусть, уныние, печаль), редко достигающими умеренной степени выраженности. За счет относительно выраженного снижения двигательной и идеаторной активности страдает как физическая, так и интеллектуальная продуктивность. Двигательные нарушения касаются не только мимических проявлений, изменения позы и замедленности движений, но и изменения походки, по мнению больных, связанного с болевыми ощущениями в суставах и спине. Изменения мыслительной деятельности более заметны в период учебного процесса, характеризуются затруднениями в осмыслении, проявляются в замедлении речи, в отставленных во времени и однообразных лаконичных ответах на вопросы, что создает впечатление большей выраженности тоскливого аффекта. Астенические проявления – легкая утомляемость с головными болями, слабость – нередко усложняются чувством “усталости от жизни” и раздражительной слабостью с агрессивными тенденциями. При большей длительности заболевания утомляемость у этих подростков более заметна уже к обеду, но особенно во второй половине дня и вечером, они часто нуждаются в послеобеденном отдыхе, и если пользуются им, чувствуют себя несколько лучше. У них также отмечаются высказывания о необходимости преодоления состояния усталости, скуки, уныния, но обычно в этом они ждут помощи от окружающих, и не

всегда близких родственников, так как, по их мнению, именно они чаще виноваты в ухудшении настроения. Тревожные проявления при невротической депрессии характеризуются излишним беспокойством за свое состояние, благополучие как собственное, так и родственников, частым, повторяющимся переживанием ситуаций с приданием им психо-травмирующего значения, недовольством происходящим и переносом этого в будущее. При этом чувство безысходности с суицидальными мыслями у этих больных возникает редко, хотя и чаще, чем у детей более раннего возраста. При повышенной тревожности сон с нарушенным засыпанием, беспокойный, недостаточный по продолжительности, при выраженной астении более продолжительный, но не всегда с чувством отдыха.

**Психогенная невротическая депрессия в старшем подростковом возрасте 16–17 лет** обычно длительно существующая, относительно чаще клинически оформленная с более заметными и устойчивыми, чем у младших и средних подростков, проявлениями тоскливости (грусть, уныние, печаль, подавленность), которые если и квалифицируются как тоска, то “по дому”, “родным”, “друзьям”, а также астеническими (истощаемость, утомляемость, снижение физической активности, “лень”) и тревожными (навязчивое беспокойство, тревога, страх будущего) проявлениями, синдромально квалифицируемыми как астенотревожный и тревожно-тоскливый варианты.

Соматогенная депрессия невротического уровня у подростков (12–17 лет) обычно представлена только астенической, астенотревожной симптоматикой, но в отличие от невротической депрессии астения у больных выявляется уже в первой половине дня. Гипотимия в виде скуки, грусти, уныния чаще более заметна во второй половине дня, что находит отражение в мимике. Отход ко сну обычно ранний, сон глубокий и если по продолжительности достаточный, то подъемы относительно спокойны, в противном случае часто недовольство, раздражительность. Тревога даже при длительном существовании депрессии присоединяется относительно редко.

Эндогенные депрессии невротического уровня имеют более очерченные признаки гипотимии, больные жалуются часто на периодическую тоскливость, которую называют непонятной, иногда указывают на ее локализацию в груди как чувство давления или пустоты. Тоскливый аффект более выражен с утра, ослабевает во второй половине дня, а иногда только к вечеру, именно тогда изменяется и его описание, в основном, подчеркивается подавленность, печаль, излишняя грусть, скука. Продуктивность подростков страдает значительно, походка обычно шаркающая, поза иногда согбенная, лицо маскообразно. Откликаемость на события и обращенную речь замедлены. Засыпание обычно своевременно, подъемы иногда ранние с невозможностью уснуть, несмотря на предпринимаемые усилия, чем они объясняют хмурость, подавленность и чувство тоски с утра. Нередко снижение активности с относительно выраженной апатичностью. Реагирование на происходящее, имеющее непосредственное отношение к ним, способствует проявле-

нию тревожности, которая в отличие от состояний, характерных для невротической депрессии, несколько смягчает степень выраженности тоскливого аффекта.

Соматовегетативное оформление слабо выраженной депрессии у подростков более полиморфно и вместе с тем менее чаще выявляется, чем у детей в предыдущих возрастных периодах. Разнообразие вегето-висцеральных проявлений связано, в первую очередь, с длительностью существования депрессивных расстройств и, соответственно, поэтапной выявляемостью функциональной недостаточности различных органов и систем организма в процессе их онтогенетического развития. Поэтому у этих больных могут одновременно отмечаться возникшие ранее нарушения кожной, пищеварительной, дыхательной, двигательной и других систем, а также алгические проявления, наряду с которыми впервые выявляются нарушения сердечно-сосудистой и эндокринной систем, пищевого поведения. Последние чаще отмечаются у девушек в виде нервной анорексии с нарушением менструального цикла, редко булимии. Выраженность соматовегетативных расстройств обычно меньше, при большей выраженности депрессии, тем более, что степень выраженности последней у подростков чаще значительно выше, чем у детей более раннего возраста.

У детей с невротической депрессией и соматовегетативными расстройствами почти всегда наблюдается обратная зависимость между выраженностью аффективных нарушений и обусловленными ими соматическими (соматоформными) расстройствами: при слабой выраженности депрессивных проявлений более значительны соматовегетативные и наоборот.

Психозомоциональный статус детей с нарушениями в мочевыделительной системе и представленность факторов риска несколько различаются в зависимости от преобладающего вида соматических расстройств, среди которых выделяются обменные нарушения (дизметаболическая нефропатия) – наиболее представленная группа, расстройства мочеотделения (энурез) и нарушения частоты (учащение и урежение) мочеиспускания.

Дизметаболическая (обменная) нефропатия, наиболее часто встречающееся нарушение мочевыделительной системы, выявляется на ранних возрастных этапах почти так же часто, как гастроэнтерологические расстройства, но установление этого вида патологии, как правило, связано не с предъявлением жалоб на расстройства мочеиспускания, а с данными ультразвукового исследования, биохимического исследования крови и общего анализа мочи при обследовании по поводу другой соматической патологии.

Как уже отмечалось, причиной этого является отсутствие болевого симптома при нарушении функции почек, которые, как и всякие паренхиматозные органы, имеют болевые рецепторы только в капсуле. Поэтому явления обменной нефропатии обычно принимается к сведению, и только при наличии кристаллурии определяются как заболевание с проведением соответствующей симптоматической терапии.



**Обменные нефропатии психогенного происхождения** практически не встречаются изолированно и, являясь проявлением нарушенного функционирования центральной нервной системы и эмоциональной (аффективной) сферы в частности, обязательно сочетаются с психосоматическими расстройствами в других органах и системах, а также той же системы, число которых может составлять от двух до семи.

Наиболее частым является сочетание обменных нарушений в мочевыделительной системе с расстройствами в пищеварительной системе (в девяти из десяти случаев), несколько реже (в шести из десяти) с алгическими (цефалгическими) проявлениями и нарушениями в кожных покровах (в пяти из десяти случаев). Более чем в три раза реже, чем с гастроэнтерологическими, отмечается коморбидность с эндокринными нарушениями, в пять раз с двигательными, примерно в восемь раз реже с респираторными, температурными и сердечно-сосудистыми, тогда как с энурезом обменная нефропатия сочетается у единичных больных.

Анамнестические данные и клиническое обследование позволяют установить у этих больных значительную частоту биологических (генетических в среднем 3,1 и церебрально-органических в среднем 4,0), а также психосоциальных (в среднем 4,3) факторов риска возникновения как психических, так и обусловленных ими соматических расстройств. В числе генетических факторов риска на первом месте личностные особенности родителей (у 73,2% отцов преимущественные аффективно возбудимые, конформные и эпилептоидные 88,5% матерей преимущественно тревожно-мнительные, эпилептоидные и эмоционально-лабильные), патология личности больных (94,7% – преимущественно лабильно-истероидные, эмоционально-лабильные и истероидные), отягощенность наследственности психосоматическими расстройствами – у 52,1% и психическими заболеваниями – у 19,6% (психотического уровня – 3,8%, непсихотического – 15,8%). Из церебрально-органических факторов преобладали травмы интоксикации и др. – у 90% больных, остаточные явления раннего органического поражения ЦНС – у 84,2%, патология беременности – у 56,5% матерей и нарушения вскармливания у 51,7% больных. Психосоциальные факторы в большей мере были представлены патологией воспитания – у 89,9% больных, нарушением функционирования системы мать-дети – у 63,2%, конфликтные отношения с родителями, одноклассниками и педагогами – у 60,8%, наличием братьев и сестер – у 50,7% больных.

Среди больных так же, как в большинстве случаев психосоматических расстройств, дети женского пола представлены в большей степени, чем мужского (1,4:1).

Выявление обменной нефропатии в структуре других психосоматических расстройств не позволяет с определенностью говорить о времени возникновения этой функциональной патологии, но частое сочетание с гастроэнтерологическими нарушениями и патологией кожных покровов свидетельствует о ран-

нем возникновении этой патологии мочевого выделения в период от двух до шести лет, (в среднем в  $4,7 \pm 0,6$  года), тогда как средний возраст обследованных больных составляет  $9,6 \pm 0,5$  года.

Соматический статус этих больных в большинстве случаев имеет некоторые отклонения от нормы. У более чем половины детей диспластичное телосложение, у единичных – астеническое. Физическое развитие большинства больных соответствует возрасту и лишь у 10% опережающее, а у 6,8% задержанное. Изменение массы тела отмечается у 61% больных, с преобладанием снижения – у 51,7%. Отклонения в половом созревании редки: у 4,8% созревание задержанное, у 1,4% больных – ускоренное.

У всех детей отмечаются изменения по органам, подавляющем большинстве наблюдений – функционального характера, в 64,6% случаев незначительные и в 35,4% выраженные. При этом заболевания органов чувств встречаются редко: снижение зрения у 1,4% больных, слуха – 1,4%.

Неврологический статус у большинства (82,3%) детей характеризовался диспластичностью черепа и у 12,9% из них увеличением в размерах. Изменения центральной нервной системы устанавливаются у многих больных: незначительные (минимальная мозговая дисфункция) у 82,8% больных, выраженные – у 1,4%. Около половины больных предъявляли жалобы на головные боли, у единичных больных отмечались неврологические нарушения – оральные автоматизмы, моно- и гемипарез. У всех больных отмечались вегетативно-сосудистые нарушения, в подавляющем большинстве незначительные, в единичных случаях выраженные и пароксизмальные.

Параклинически у большинства больных с помощью ультразвукового исследования выявляется неравномерное уплотнение стенок чашечно-лоханочной системы, что свидетельствовало как об изменении со стороны стенок собирательной системы, так и о уплотнении стенок сосудистых ветвей. У десятой части обследованных отмечался симптом “белых пирамидок” или нефрокальциноз. Степень нефрокальциноза бывает различной – от едва заметной до выраженной, когда пирамидки выглядят как конкременты с феноменом “дорожки”.

По данным кардиоинтервалографии нарушение гомеостаза с преобладанием тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы отмечается у 70,4% больных (нормальная вегетативная реактивность у 5,3%, симпатическая – у 22,4%, гиперсимпатическая – у 33,6% и асимпатическая – у 9,2%). Преобладание тонуса симпатического отдела у 21,7% больных (нормальная реактивность у 1,3% больных, симпатическая – у 10,5%, гиперсимпатическая – у 5,9% и асимпатическая – у 3,9%). Нормальный гомеостаз у 7,9% больных (симпатическая вегетативная реактивность у 2,6% больных, гиперсимпатическая – у 3,3% и асимпатическая – у 1,3%).

Другие параклинические данные не отличались от характеризующих весь обследуемый контингент.

Клинико-психопатологический анализ позволяет установить у всех больных с обменной нефропатией аффективные расстройства в виде депрессии невротического уровня, в большей части наблюдений (56%) определяющей психическое состояние и в меньшем (44%) входящей в структуру психических заболеваний пограничного уровня в виде синдрома или субсиндрома. У подавляющего большинства больных (91,9%) депрессия мало выраженная, у остальных умеренно выраженная. Тревожный вариант депрессии отмечается почти у половины (47,4%) больных, астенотревожный – у трети (31,1%), астенический у восьмой части (13,4%), тревожно-тоскливый – у двадцатой части (5,3%) и тоскливый у тридцатой (2,9%). Психогенная депрессия выявляется у 4/5 (81,8%) больных, соматогенная у шестой части (14,9%) и эндогенная у тридцатой (3,4%).

**Другой вид патологии мочевыделительной системы – недержание мочи (энурез),** в подавляющем большинстве наблюдений ночное в детской общесоматической практике встречается значительно реже, чем обменная нефропатия. Вместе с тем недержание мочи чаще встречается в виде психосоматических состояний (40%) и реже реакций (60%).

Коморбидность энуреза с функциональными нарушениями в других органах и системах так же, как и нефропатии, наиболее выражена в отношении нарушений в пищеварительной системе (88,2%) и алгических расстройств (50,6%), меньше двигательных (20%), эндокринных и сердечно-сосудистых (по 11,8%). Сочетание с нарушениями в кожных покровах, респираторными, температурными и другими нарушениями мочевыделительной системы отмечается у единичных больных.

По анамнестическим данным из генетических факторов риска наиболее часты личностные особенности родителей (у 38,8% отцов – преимущественно аффективно возбудимые и epileптоидные и у 0,6% матерей – тревожно-мнительные и epileптоидные), личностные особенности больных (у 94,1% – преимущественные лабильно-истероидные, эмоционально-лабильные и истероидные), отягощенность наследственности психосоматическими расстройствами у 48,2% и психическими заболеваниями – у 30,6% (22,4% непсихотического уровня и 8,2% психотического) больных. Церебро-органические факторы: травмы, операции и др. – у 90,6%; явления минимальной мозговой дисфункции – у 89,4%, патология беременности у 85,9% матерей, нарушения вскармливания у 51,8% больных. Психосоциальные факторы представлены в основном нарушением функционирования система мать-дети у 63,5% больных, патологией воспитания – у 63,5%, наличием братьев и сестер – у 56,5% и изменением стереотипа общения – у 42,4% больных.

В этой группе больных отмечается преобладание лиц мужского пола – 1,4 : 1. Средний возраст больных –  $8,7 \pm 0,7$  года, возраст возникновения психосоматических расстройств –  $3,8 \pm 0,7$  года и длительность их –  $4,9 \pm 0,7$  года.

Соматический статус также характеризуется диспластичностью телосложения более чем у половины больных (61,2%), отклонения в физическом развитии у восьмой части (12,9%), с некоторым преобладанием задержанного (7,1%).

Половое созревание задержано у незначительного числа больных (3,5%) и у еще меньшего ускоренное (1,2%). Масса тела снижена почти у половины (46,2%) детей, повышена у единиц (3,5%). Функциональные нарушения в других органах и системах в подавляющем большинстве наблюдений (87,1%) незначительные и лишь у десятой части (12,9%) выраженные. Снижение зрения отмечается у единичных (5,9%) больных.

Неврологический статус: у 88,2% больных явления минимальной мозговой дисфункции. Головная боль у 41,2% больных. Выраженные нарушения периферической нервной системы у 4,7% больных. Различные вегетососудистые нарушения у всех, преимущественно легкие у 98,8%, выраженные – у 1,2% больных.

Кардиоинтервалографически нарушения гомеостаза выявлены у 96,1% больных. С преобладанием тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы у 70,6% (с нормальной реактивностью у 3,9% больных, симпатической – у 21,6%, гиперсимпатической – у 41,2% и асимпатической – у 3,9%). С преобладанием тонуса симпатического отдела у 25,5% больных (с симпатической реактивностью у 3,9% больных, с гиперсимпатической – у 17,6% и асимпатической – у 3,9%). Нормальный гомеостаз у 3,9% больных (с симпатической реактивностью у 1,95% и асимпатической – у 1,95%).

Выявленные клиничко-психопатологически аффективные расстройства в двух третях (67,1%) наблюдений входят в структуру психических заболеваний пограничного уровня и лишь в одной трети (32,9%) выступают как самостоятельное заболевание. Почти у всех больных (98,8%) депрессия мало выраженная, у остальных умеренно выраженная. Тревожный вариант депрессии отмечается у половины (49,4%) больных, астенотревожный – у четвертой части (24,7%), астенический почти у четвертой (22,4%), а тревожно-тоскливый – у незначительной части (3,5%) больных. Психогенная депрессия выявляется у почти трех четвертей (71,8%) больных, соматогенная у четвертой части (25,9%) и эндогенная у единичных (2,3%) больных.

**Нарушения частоты мочеиспускания у детей** в общесоматической практике выявляются реже, чем с другими расстройства системы мочевого выделения. Наиболее частым является сочетание нарушения мочеиспускания, расстройств пищеварительной системы, алгий, двигательных нарушений, обменной нефропатии, сердечно-сосудистой патологии и кожных покровов. Реже отмечается коморбидность с респираторными, температурными нарушениями и, крайне редко, эндокринными и речевыми. В большинстве (60%) наблюдений расстройства мочеиспускания выступают в виде реакций, несколько реже (40%) состояний.

Согласно анамнезу и клиничко-психологическому исследованию факторы риска представлены следующим образом. Наиболее значимы из генетических факторов личностные особенности у всех больных (преимущественно лабильно-истероидные и эмоционально-лабильные) и большинства родителей (у 50% отцов – преимущественно аффективно-возбудимые и у 75% матерей – преимущественно тревожно-мнительные), психопатологические проявления на пер-

вом году жизни (50%), отягощенность наследственности психическими заболеваниями преимущественно непсихотического уровня (35%) и психосоматическими расстройствами (25%).

Церебрально-органические факторы риска: остаточные явления раннего органического поражения головного мозга в подавляющем большинстве (95%) наблюдений, патология беременности несколько реже (65%), нарушения вскармливания, травмы, операции и др. почти у половины больных (по 40%), отклонения в психомоторном развитии (30%).

Психосоциальные факторы риска более чем у половины больных выступают в виде патологии воспитания (85%), нарушения системы мать-дитя (60%), в виде наличия братьев и сестер (45%), отрицательного отношения к поступлению в детские учреждения (30%), психозомоциональных перегрузок (25%), конфликтов в семье (25%).

Несколько больше больных женского пола – 1:1,5. Средний возраст больных –  $10,1 \pm 1,4$  года, возраст начала заболевания –  $5,0 \pm 1,4$  года и длительность заболевания –  $4,5 \pm 1,4$  года.

В соматическом статусе эти дети часто, более чем в половине наблюдений, имели диспластичное телосложение, при нормальном физическом развитии недостаточность массы тела у трех четвертей больных. Изменения по органам незначительные у двух третей и выраженные у одной трети. Половое созревание своевременное, органы чувств без изменений.

Неврологический статус: слабо выраженные явления раннего органического поражения головного мозга у большинства детей. Головные боли у трети. Какие-либо нарушения периферической нервной системы у одного больного. Вегетососудистые нарушения незначительно выраженные у всех больных.

Кардиоинтервалография у всех больных выявила нарушения гомеостаза: у 77,7% больных с преобладанием ваготонии (с нормальной вегетативной реактивностью у 11%, симпатической – у 22,3% и гиперсимпатической – у 44,4%). С преобладанием симпатикотонии с гиперсимпатической вегетативной реактивностью у 22,3% больных.

Психический статус подавляющего большинства (80%) больных определялся депрессивными расстройствами, а меньшинства – другими психическими нарушениями пограничного уровня, включающими депрессивные проявления. Степень выраженности депрессии была незначительной также у большинства (95%) больных. Тревожная депрессия выявлялась почти у половины (45%) больных, астенотревожная у такого же количества (45%) и тревожно-тоскливая у десятой части (10%). Во всех наблюдениях происхождение депрессии психогенное.

### ***Лечение психосоматических расстройств***

Терапия соматотропными препаратами (симптоматическая) нарушений функций мочевыделительной системы чаще недостаточно эффективна.

**Дифференцированная психофармакотерапия** психосоматических расстройств, включающих нарушения мочевыделительной системы, проводится исходя из особенностей депрессивных нарушений.

В целом, эти положения значимы при лечении больных с психосоматическими расстройствами, в основе которых лежит депрессия любого происхождения, но в большей степени это касается психогенно (реактивно) обусловленной депрессии невротического уровня (невротической депрессии).

Применение психофармакотерапии при депрессии обязательно должно включать антидепрессанты, чаще в виде фитосредств с антидепрессивным характером действия, реже синтезированных антидепрессантов, при необходимости парэнтерально. Наряду с антидепрессантами следует назначать фитопрепараты с седативным и тонизирующим характером действия или транквилизаторы и ноотропы. Дополнительное введение нейролептиков необходимо только в случаях выраженных патологических особенностей личности. Курс лечения должен составлять не менее 2–3 мес. даже в случае кратковременного депрессивного эпизода и включать, наряду с психофармакологическим, психотерапевтическое воздействие с постепенным снижением доз препаратов и антидепрессантов в последнюю очередь.

В части случаев при проведении *терапии невротической депрессии* необходимо учитывать характер динамики: при нарастании соматизации, в том числе и за счет нарушений мочевыделения, дополнительно к психотропным препаратам, антидепрессантам, транквилизаторам, ноотропам, редко нейролептикам необходимо назначать симптоматическое лечение, позволяющее устранить фиксированные нарушения функций различных органов и систем, используя при этом тропность некоторых транквилизаторов и нейролептиков к определенному виду функциональных нарушений; при эндогенизации невротической депрессии с усилением выраженности тоскливого аффекта обязательно применение антидепрессантов с выраженным антидепрессивным или сбалансированным действием, а также нейролептиков; патохарактерологические изменения при депрессивных расстройствах требуют, как правило, добавления к антидепрессивной терапии нейролептиков – корректоров поведения, ноотропов, а также проведения психотерапии. Продолжительность лечения невротической депрессии у детей с различной динамикой на отдаленном этапе не менее 5–6 мес. с последующими постепенной отменой препаратов (1–2 мес.) и поддерживающей терапией антидепрессантами в малых дозах (1–2 мес.).

В связи с тем, что невротическая депрессия, несмотря на фасадность невротических и вегето-висцеральных нарушений, имеет в своей основе мало или умеренно выраженный тоскливый аффект, сочетающийся с другими проявлениями аффекта (тревога, астения), ведущее положение в лечении этих больных должны занимать антидепрессанты с транквилизирующим или стимулирующим характером действия и/или другие лекарственные средства, обладающие анти-

депрессивной направленностью, сочетающейся с анксиозным или активирующим действием.

Терапия невротической депрессии у детей и подростков антидепрессантами должна проводиться с учетом качественных (типология и степень выраженности) характеристик, а также этапа развития депрессивных расстройств. Вместе с тем при проведении патогенетической терапии необходимо учитывать не только особенности депрессивных расстройств, но и другие, как эндогенные, так и экзогенные факторы. Что касается депрессии невротического уровня эндогенного и соматогенного происхождения то, наряду с антидепрессантами, применяемыми с учетом типологических вариантов и степени выраженности депрессии, необходимо использовать при эндогенной депрессии нейрорептики, а при соматогенной проводить патогенетическую (дегидратирующую с использованием ангиопротекторов) терапию.

**Терапию тревожного варианта депрессии** (чаще субдепрессии) в возрасте до 9 лет необходимо осуществлять с помощью препаратов растительного происхождения с антидепрессивной и седативной (противотревожной) направленностью действия. При этом один из седатиков (пассифлора, пустырник, боярышник, валериана, ново-пассит) следует использовать в возрастных дозировках по 1 капле на год жизни 3 раза в день до еды, а адаптоген, обладающий стимулирующим действием (элеутерококк, заманиха, лимонник, левзея, родиола розовая), – сначала в половинных, а затем в возрастных (по 1 капле на год жизни утро, обед) дозах. Наиболее адекватным из седатиков в этих случаях является ново-пассит, включающий, наряду с пассифлорой, валерианой, хмелем, черной бузиной и боярышником, мелиссу и зверобой, обладающие как слабо седативным, так и антидепрессивным действием. Некоторым больным в возрасте 7–9 лет в связи с выраженностью депрессии уже в начале лечения следует назначать настойку зверобоя в возрастных дозах (число капель по числу лет жизни 2–3 раза в день) или деприм (гелариум) 1/4 таб. 2 раза в день до еды. В меньшей части случаев адекватней применение синтетических антидепрессантов с седативным характером действия – амитриптилин до 12,5–25 мг, азафен до 50 мг и пиразидол до 25 мг в сутки – в сочетании с транквилизаторами (нозепам до 10 мг, тазепам 10, элениум 10–15 и реланиум до 5 мг в сутки) в малых дозах. В старших возрастах (10–17 лет) и при большей выраженности тревожной невротической депрессии оправдано применение больших доз антидепрессантов (деприм 2 таб., амитриптилин до 50–100 мг, пиразидол до 75–100, азафен до 150–200 мг в сутки) с соответствующим повышением доз транквилизаторов с выраженным противотревожным действием до возрастных. При значительной степени выраженности тревоги и страхов возможно дополнительное применение нейрорептиков – терален до 10–15 мг, хлорпротиксен до 15–30 мг в сутки – в малых дозировках. Для лучшей переносимости терапии и усиления седативного эффекта показано использование ноотропов или других пре-

паратов, обладающих нейрометаболическим действием – пантогам по 50–100 мг, глицин по 100–300 мг, лимонтар до 500 мг в сутки.

**При астеническом и тоскливом вариантах депрессии** (в подавляющем большинстве случаев субдепрессии) на ранних возрастных этапах (0–9 лет) вначале должен назначаться один из обладающих антидепрессивным действием препаратов растительного происхождения – экстракт элеутерококка, настойки заманихи, лимонника, левзеи, родиолы розовой, которые не только умеренно стимулируют центральную нервную систему, но и усиливают активное торможение в случаях его недостаточности. При этом необходимо учитывать то, что элеутерококк нормализует артериальное давление, тогда как заманиха в малых дозах несколько повышает, а в больших дозах понижает артериальное давление. Так как эффективность этих средств выше при сочетании с седативными препаратами, оказывающими успокаивающее действие на ЦНС, адаптогены следует назначать в сочетании с одним из фитоседатиков (настойкой валерианы, пустырника, пассифлоры, боярышника, новопасситом) в каплях по числу лет жизни. Адаптоген – 2 раза в день, утром и в обед за 30 мин. до еды (в возрастных), а седатик – 2 раза (утро, вечер) или 3 раза в день до еды (в половинных дозах). Курс лечения – от 2 недель до 2 мес. Если фитотерапия была недостаточно эффективна, после двухнедельного лечения оправдано назначение одного из антидепрессантов со слабым седативным или стимулирующим, без холинолитического, действием – азафен до 12,5–50 мг, в малых дозах до 12,5 мг, обладающий активирующим действием, настойка зверобоя по капле на год жизни 2–3 раза в день до еды (деприм 1/8–1/4 таб. утро, обед) и пиразидол до 12,5–25 мг в сутки, в малых дозах выявляющий тимоаналептическое и активирующее действие, в больших дозах – тимоаналептическое и седативное, в сочетании с транквилизаторами, в основном, дневного действия – мебикар до 150–300 мг, мезапам до 5–10 мг в сутки, иногда седуксен (реланиум) на ночь до 2,5 мг. В более старшем возрасте (10–11 лет) дозы антидепрессантов могут быть увеличены: азафен до 75 мг, деприм 1 таб., пиразидол до 50 мг, а в случаях средневывраженной депрессии следует использовать amitriptilin до 25 мг, в сочетании с адаптогеном или мелипрамином до 25 мг в сутки в комбинации с транквилизаторами, обладающими активирующим действием. В младшем, среднем и старшем подростковом периодах (12–17 лет) дозы применяемых антидепрессантов следующие: азафен 75–150 мг, деприм 2 таб., пиразидол до 50–100 мг, анафранил 12,5–50 мг, amitriptilin до 50–75 мг и мелипрамин до 37,5–50 мг в сутки. Соответственно в больших дозах следует назначать и транквилизаторы (мебикар 300–900 мг, мезапам 10–30 мг, грандаксин 50–100 мг и др.). Наряду с антидепрессантами и транквилизаторами во все возрастные периоды необходимо назначать фитопрепараты тонизирующего действия и ноотропы с выраженным активирующим действием: ноотропил (пирацетам) до 800–1600 мг, пиридитол до 100–400 и сермион до 10–40 мг в сутки.

При астенотревожном варианте депрессии (нередко умеренно выраженной), выявляющемся, как правило, в старших возрастных периодах, из антидепрес-



сантов необходимо использовать деприм (гелариум) 2 таб., пиразидол до 50–100 мг и азафен до 75–100 мг в сутки, с добавлением адаптогенов, транквилизаторов и ноотропов, а при тревожно-тоскливом варианте, чаще умеренно выраженной депрессии, эффективней применение одного из сильных антидепрессантов – анафранил до 50 мг или комбинации из двух – амитриптилина до 75 мг и мелипрамина до 50 мг в сутки с транквилизаторами и ноотропами седативного действия в возрастных дозировках.

**Лечение больных с тревожно-тоскливым вариантом** и ипохондрическими переживаниями чаще лучше осуществлять указанными антидепрессантами в сочетании с нейролептиками – френолон до 5–10 мг, этаперазин до 10 мг в сут., а при наличии акцентуированных черт характера по истерическому типу следует добавлять к антидепрессивному лечению неулептил 1–10 мг или сонепакс до 30 мг в сутки.

У больных с патологически измененной “почвой” церебрально-органического генеза обязательно проведение дегидратирующей (экстракт боярышника – число капель по числу лет жизни 3 раза в день до еды, глицерин – 1 ч. – 1 дес. ложка 3 раза в день, микстура с цитралью – 1 ч.–1 ст. ложка 3 раза в день, диакарб – 0,25 г по 1/4–1 таб. по схеме, фуросемид – 1/4–1 таб. в день по схеме, триампур – 1/4–1 таб. в день по схеме), рассасывающей (экстракт алое, лидаза, стекловидное тело) терапии, а также назначение препаратов, улучшающих мозговое кровообращение (кавинтон, циннаризин, трентал в возрастных дозах, сермион до 30 мг, пикамилон до 60 мг в сутки).

Динамика психогенной депрессии невротического уровня имеет трехосевую направленность и характеризуется дальнейшей соматизацией, эндогенизацией и патохарактерологизацией. Если эндогенизация и патохарактерологизация отражают нарастание психопатологических проявлений с регрессом соматических, то соматизация невротической депрессии происходит чаще за счет усиления функциональных нарушений в одной из систем при уменьшении выраженности аффективных. Различная динамика депрессивных расстройств требует и дифференцированных терапевтических подходов.

При динамике невротической депрессии с эндогенизацией лечение депрессивных расстройств следует проводить исходя из большей выраженности тоскливого аффекта. На раннем этапе эндогенизации невротической депрессии, становления тревожно-тоскливой депрессии возможно применение препаратов зверобоя, предпочтительно деприма, в возрастных дозах. На 2-м этапе эффективную терапию можно проводить только назначая антидепрессанты сбалансированного действия – пиразидол, анафранил или комбинируя препарат с выраженным антидепрессивным действием и седативным – амитриптилин, лудиомил и стимулирующим – мелипрамин в возрастных дозировках. В таких случаях возможно применение коаксила, но только с дополнительным усилением седации. Даже при выраженной тревоге назначение транквилизаторов должно быть огра-

ническим, так как это может ускорить эндогенизацию депрессии. При терапевтической резистентности депрессии необходимо усиливать терапию за счет назначения обладающих антидепрессивным действием нейрорептиков – эглонил, сонапакс, этаперазин в возрастных дозах. При намечающейся инверсии аффекта следует добавлять к основному лечению финлепсин в возрастных дозах.

При динамике невротической депрессии у детей и подростков с патохарактерологизацией – усилением акцентуированных черт характера (патохарактерологическим развитием) – следует учитывать как типологические особенности депрессивных проявлений, так и характер личностных изменений. Наиболее часто у больных отмечаются черты эмоциональной лабильности, которые при определенных условиях ведут к становлению астенических и психастенических нарушений характера, редко к формированию аффективно-возбудимых черт характера. Несколько реже отмечаются лабильно-истерический и истерический тип акцентуаций, на базе которых у больных невротической депрессией формируются истерические черты характера. Исходя из личностных нарушений, особенно фиксированных в процессе развития депрессии, следует, наряду с антидепрессантами, назначать препараты, снижающие эмоциональную лабильность, чувствительность к происходящему, а также выраженность проявлений аффекта. В случаях становления астенических черт необходимо назначать сбор общеукрепляющего действия: бадан толстолистный (черные листья) 2 части, родиола розовая (корневище) 0,5 ч., копеечник (корневище и корень) 0,5 ч., шиповник коричный (плоды) 0,5 ч., первоцвет лекарственный (корень) 0,5 ч. – 2–3 ст. ложки сбора залить 1000 мл холодной воды, кипятить 5 мин., настаивать 20 мин. на слабом огне. Принимать как чай взрослым 1–2 стакана в день (И.В. Дмитриева и соавт., 1994), детям по возрасту, биостимуляторы – регуляторы обмена (дягиль, девясил, лаванда, аир), аминокислоты (глицин, лимонит, биотредин) обладают антистрессорным, стресспротекторным, антигипоксическим, антиоксидантным и ноотропным свойствами. При истерических чертах характера дополнительно к антидепрессантам следует назначать сонапакс, неупелит, финлепсин, а лабильно-истерических сочетать один из этих препаратов с биостимулятором или аминокислотой. Выраженная тревожность с ипохондрическими установками устраняется дополнительным назначением к антидепрессантам френолона или этаперазина в возрастных дозировках.

Нарушения мочевыделительной системы – обменная нефропатия, энурез, учащение и урежение мочеиспускания – корректируются адаптогенами с дополнительным назначением седатиков и ноотропов, а также настойки зверобоя на ночь в возрастных дозах. Кроме того, при ночном недержании мочи можно использовать (по В.И. Благову, 1991) сбор: трава зверобоя, трава золототысячника, в одинаковом соотношении, – 1 ст. ложку смеси на 500 мл кипятка, настоять, укутав, 1 час, процедить. Пить как чай 2–3 раза в день. Курс 2–3 недели. По Г.Н. Ужегову (1995) сбор № 1: 2 ст. ложки ягод брусники вместе с листьями и

2 ст. ложки травы зверобоя заварить 3 стаканами кипятка, кипятить 5–7 мин., процедить. Отвар выпить глотками, начиная с 4 ч дня и кончая отходом ко сну. Другой жидкости пить не требуется. Сбор № 2: цветы бессмертника, листья ежевики, травы зверобоя, травы тысячелистника, травы спорыша – поровну. 9 г измельченного до порошка сбора залить 300 мл кипятка, настоять в тепле (термосе) 2 часа, процедить. Принимать по 1/4 стакана 4–5 раз в день за 20 мин. до еды, последний раз за час до сна. Сбор № 3: плоды боярышника, трава зверобоя, трава репешка, трава тысячелистника, плоды шиповника, листья шалфея, листья брусники – поровну. 10 г измельченного до порошка сбора в 300 мл кипятка нагревать 15 мин. на водяной бане, настоять в тепле 2 часа, процедить. Принимать по 40–50 мл 4–5 раз в день после еды.

При учащении мочеиспускания рекомендуется ароматерапия с использованием бергамотового, иссопового, кедрового, ромашкового и сандалового эфирных масел. При явлениях обменной нефропатии и мочекаменной болезни – масло аира, герани, мяты, лимона, укропа, иссопа, можжевельника, а при олигурии – эфирное масло аниса, лаванды, шалфея (С.С. Солдатенко и соавт., 2001).

Результаты терапии необходимо оценивать как в психиатрическом (редукция аффективной и другой психопатологической симптоматики), так и в соматическом (с учетом динамики психосоматических нарушений в других органах и системах) аспектах.

Проведение патогенетически направленного лечения антидепрессантами невротической депрессии у детей и подростков способствует достижению значительного терапевтического эффекта в течение 1–2 недель не только в плане улучшения настроения, но и восстановления нормального ритма мочеиспускания, урежении ночного недержания мочи, с усилением его на протяжении дальнейшей терапии и нормализации водно-солевого обмена.

Наряду с психофармакотерапией необходимо проводить психотерапевтическую коррекцию патологических личностных особенностей, в значительной степени способствующую не только устранению функциональных нарушений в различных органах и системах, и мочевыделительной в частности, но и играющую, в случае обменной нефропатии, профилактическую роль в возникновении такого заболевания как мочекаменная болезнь.

## Список рекомендованной литературы

### ***К главе 1 “Особенности строения и физиологии почек”***

1. Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А., Котовский Е.Ф. Гистология. – 5-е изд., перераб. и доп. – Москва.: Медицина-2002. – 744 с.
2. Возианов А.Ф., Майданник В.Г., Бидный В.Г., Багдасарова И.В. Основы нефрологии детского возраста. – К.: Книга плюс. – 2002. – 348 с.
3. Игнатова М. С., Вельтищев Ю. Е. Детская нефрология. – Л.: Медицина. – 1989. – 452 с.
4. Квятковский Е.А., Квятковская Т.А. Ультрасонография и доплерография в диагностике заболеваний почек. – Днепрпетровск: Новая идеология-2005. – 318 с.
5. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. – Санкт-Петербург.: Сотис-1997. – 718 с.
6. Сигел Н. Детская нефрология. – М.: Практика-2006. – 336 с.
7. Тареева И.Е. Нефрология. Руководство для врачей. – М.: Медицина. – 2000. – 688 с.
8. Шилов Е.М. Нефрология. Учебное пособие для послевузовского образования. – М.: Геотар-Медиа. – 2007. – 688 с.
9. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека: В 3-х томах. – М.: Мир. – 2005; Т.1. – 323 с., Т.2. – 314 с.; Т.3. – 228 с.

### ***К главе 2 “Методы исследования в детской нефрологии”***

1. Витворт Дж.А., Лоренс Дж.Р. Руководство по нефрологии. – М.: Медицина-2000. – С. 81–83.
2. Игнатова М. С., Вельтищев Ю. Е. Детская нефрология. – Л.: Медицина. – 1989. – 452 с.
3. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. – М.: Медицина. – 1986. – С. 431–432.
4. Морозова В.Т., Миронова И.И., Марцишевская Р.Л. Исследование мочи. – М.: РМАПО-1996. – 84 с.
5. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. – Санкт-Петербург.: Сотис-1997. – 718 с.
6. Сигел Н. Детская нефрология. – М.: Практика. – 2006. – 336 с.
7. Юрьева Э.А., Длин В.В. Диагностический справочник нефролога. – М.: Оверлей. – 2007. – С. 21–39.

### ***К главе 3 “Визуализирующие методы исследования почек”***

1. Пыкова М.И., Ватолин. К.В. Детская ультразвуковая диагностика. – М.: Видар-М, 2001. – С. 470–492.
2. Пыков М.И., Коровина Н.А., Скоков Ю.М. Доплерографический контроль почечного кровотока при нефропатиях у детей. Ультразвуковая диагностика. – 1999. – С. 63–69.
3. Sigel M.J. Pediatric sonography. – Philadelphia: Lippincott-raven, 1994. – P. 171–236.
4. Winters W. D. Power Doppler sonographic evaluation of acute pyelonephritis in children // J. Ultrasound. Med. – 1996. – Vol. 15. – P. 91–96.

**К главе 4 “Особенности патоморфологической оценки почечных биоптатов у детей”**

1. D'Agati V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 117–134.
2. Furness PN, Boyd S. Electron microscopy and immunocytochemistry in the assessment of renal biopsy specimens: actual and optimal practice. *J Clin Pathol.* – 1996. – Vol. 49. – P. 233–37.
3. Haas M. A reevaluation of routine electron microscopy in the examination of renal biopsies. *J Am Soc Nephrol.* – 1997. – Vol. 8. – P. 70–76.
4. Kappel B, Olsen S. Cortical interstitial tissue and sclerosed glomeruli in the normal human kidney, related to age and sex. A quantitative study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol.* – 1980. – Vol. 387. – P. 271–277.
5. Pirson Y. Making the diagnosis of Alport's syndrome. *Kidney Int.* – 1999. – Vol. 56. – P. 760–755.
6. Trachman H, Weiss RA, Bennet B, Greifer I. Isolated hematuria in children: indications for a renal biopsy. *Kidney Int.* – 1984. – Vol. 25. – P. 94–99.

**К главе 5 “Основные синдромы при заболеваниях почек и мочевыводящих путей”**

1. Джеймс А. Шейман. Патофизиология почки/ Под ред. Ю.В. Наточкина. – М.: Бином. – 1997. – 220 с.
2. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. – Санкт-Петербург: Сотис-1997. – 718 с.
3. Рябов И.С. Нефротический синдром. – Санкт-Петербург: Гиппократ. – 1992. – 352 с.
4. Gabor P.A. Polycystic kidney diseases. *Seminars in Nephrology*; P. 595–684.

**К главе 6 “Нарушение микроциркуляции при заболевании почек у детей”**

1. Волосок Н.И., Степанова Н.А., Малкоч А.В., Коломиец И.Ю. Биомикроскопия конъюнктивы в оценке микроциркуляции при гломерулонефрите у детей. *Нефрология и диализ.* – 1999. – № 1. – С. 47–51.
2. Куприянов В.В., Новиков И.И. Биомикроскопическое исследование сосудов микроциркуляторного русла конъюнктивы глазного яблока человека. Методические рекомендации. – М. – 1988. – 21 с.
3. Куприянов В.В., Караганов Я.Л., Козлов В.И. Микроциркуляторное русло. – М.: Медицина, 1975. – 216 с.
4. Малкоч А.В. Клинико-патогенетическое значение оксида азота в оценке течения и эффективности иммуносупрессивной терапии нефротического синдрома у детей. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. М.: 2001. – 23 с.
5. Селезнев С.А., Назаренко Г.И., Зайцева В.С. Клинические аспекты микрогемодинамики. – Л.: Медицина. – 1985. – 208 с.
6. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. – М.: Медицина, 1984. – 432 с.
7. Ditzel J. The Dynamics of the Microcirculation as a Tool for the Study of Events in Diabetes // *Microcirculation Current Physiologic, Medical, and Surgical Concepts*. Ed. M. Effros, H. Schmid-Schonbein, J. Ditzel. New-York, London, Toronto, Sydney, San Francisco: Academic Press, 1981. – P. 173–190.

8. Wells R. The microcirculation in clinical medicine. – Academic Press. – New-York, London. – 1973. – 322 p.

### **К главе 7 “Микробно-воспалительные заболевания органов мочевой системы”**

1. Вишневский Е.Л. Диагностика и лечение нейрогенных дисфункций мочевого пузыря. В кн.: Ребенок и лекарство. Фармакотерапия в педиатрии. / Под ред. Таболина В.А., Царегородцева А.Д. – М.: Оверлей. – 2000. – т. 2. – С. 215–229.
2. Возианов А.Ф., Майданник В.Г., Бидный В.Г., Багдасарова И.В. Основы нефрологии детского возраста. – К.: Книга плюс. – 2002. – 348 с.
3. Державин В.М., Казанская И.В., Вишневский Е.Л., Гусев Б.С. Диагностика урологических заболеваний у детей. – Л.: Медицина. – 1984. – 214 с.
4. Игнатова М. С., Вельтищев Ю. Е. Детская нефрология. – Л.: Медицина. – 1989. – 452 с.
5. Исаков В.А., Архипова Е.И., Ермоленко Д.К. Терапия урогенитального хламидиоза. Руководство для врачей. Санкт-Петербург-Великий Новгород. – 2004. – 72 с.
6. Коровина Н. А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б., Кривцова Л.А. Циститы у детей: этиология, клиника, диагностика, лечение (пособие для практикующих врачей-педиатров). – М.: Медпрактика-М. – 2003. – 268 с.
7. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б., Гаврюшова Л.П. Формуляр диагностики и лечения пиелонефрита у детей (для практических врачей). – Владимир.: Посад. – 1999. – 67 с.
8. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б., Заплатников А.Л. Рациональный выбор антимикробной терапии инфекции мочевой системы у детей. // В кн. “Нефрология” под ред. М.С.Игнатовой / Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии (под ред. А.Д.Царегородцева, В.А.Таболина). – 2003. – М.: Медпрактика. – т.3. – С. 119–170.
9. Леонова Л.В., Ивановская Т.Е. Болезни мочевой системы. / В кн. “Патологическая анатомия болезней плода и ребенка. ” – М.: Медицина. – 1989. – т.2. – С. 38–45.
10. Люлько А.В., Волкова Л.Н., Суходольская А.Е. Циститы. – Киев.: Здоров’я. – 1983. – 150 с.
11. Майданник В.Г. Возможности патогенетической терапии пиелонефрита. Врач. Дело. – 1996. – № 3/1. – С. 105–109.
12. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. – Санкт-Петербург.: Сотис. – 1997. – 718 с.
13. Эрман М.В. Нефрология детского возраста в схемах и таблицах. – Санкт-Петербург.: Специальная литература. – 1997. – С. 216–253.

### **К главе 8 “Пузырно-мочеточниковый рефлюкс и рефлюкс нефропатия у детей”**

1. Аничкова И.В. Особенности течения пузырно-мочеточникового рефлюкса и рефлюкс нефропатии в детском возрасте. Автореф. дисс. ... канд.мед.наук. Санкт-Петербург.: 1997. – 18 с.
2. Махачев Б.М. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс у детей: ранняя диагностика осложнений, критерии выбора методов лечения, организация системы лечебно-профилактической помощи. Автореф. дисс. ... докт.мед.наук. Махачкала.: 2006. – 36 с.

3. Папаян А.В., Аничкова И.В. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс и рефлюкс-нефропатия. // В кн.: Клиническая нефрология детского возраста./Под ред. А.В. Папаяна, Н.Д. Савенковой.- Санкт-Петербург.: Сотис. – 1997. – С. 529–545.
4. Пугачев А.Г., Кудряшев Ю.В., Дашевский В.А., Шумаков А.М. Морфологические изменения в почках у больных с рефлюкс-нефропатией с врожденным и приобретенным пузырно-мочеточниковым рефлюксом // Урология Нефрология. – 1995. – С. 4–5.
5. Салимов Ш.Т. Рефлюксгенная нефропатия у детей: механизм развития, методы диагностики и критерии выбора методов лечения. Автореф. дисс. ...докт.мед.наук. – Ташкент.: 1992. – 35 с.
6. Сальман М.Б. Оперативное лечение пузырно-почечного рефлюкса у детей. Отдаленные результаты. Автореф. дисс. ...канд.мед.наук. Москва.: 1996. – 19 с.
7. Akaoka K., White R.H., Raafat F. Glomerular morphometry in childhood reflux nephropathy, emphasizing the capillary changes. *Kidney Int.* – 1995. – Vol. 47. – №4. – P. 1108–1114.
8. Arant BS. Vesicoureteric reflux and renal injuri. *Am.J.Kidney.* – 1991. – Vol.17. – №5. – P. 491–511.
9. Bailey R.R., Rolleston G.L. Vesicoureteric reflux and reflux nephropathy: the Chrischurch contribution. *N.Z.Med.J.* – 1997. – Vol. 25. – №110. – P. 266–269.
10. Chaffahge P., Dubois R., Bouhafs A. et al. Endoscopic treatment of vesicorenal reflux in children: short- and long-term results of polytetrafluoroethylene (Teflon) injections. *Prog. Urology.* – 2001. – Vol. 11. – №3. – P. 546–551.
11. Riccabona M., Ring E., Schwinger W., Aigner R. Amplitude coded-colour Doppler sonography in paediatric renal disease. *Eur.Radiol.* – 2001. – Vol.11. – №5. – P. 861–866.
12. Riccabona M., Ring E., Maurer U. et al. Scintigraphy and sonography in reflux nephropathy: a comparison. *Nucl.Med.Comm.* – 1993. – Vol. 14. – № 4. – P. 339–342.
13. Ring E., Petrisch P., Riccabona M. et al. Primary vesicoureteral reflux in infants with a dilated fetal urinary tract. *Eur.J.Pediatr.* – 1993. – Vol. 152. – № 6. – P. 523–525.
14. Yoshiara S., White R.H., Raafat F. et al. Glomerular morphometry in reflux nephropathy: functional and radiological correlations. *Pediatr.Nephrology.* – 1993. – Vol. 7. – № 1. – P. 15–22.

## **К главе 9 “Нейрогенный мочевой пузырь”**

1. Агапов Е.Г., Длин В.В., Османов И.М. Эффективность миниринга у детей с первичным ночным энурезом. *Вест. пед. фарм. нутр.* – 2006. – № 3. – С. 6–10.
2. Белоусова И.С., Вишневский Е.Л., Сухоруков В.С., Шабельникова Е.И. Обоснование и эффективность применения L-карнитина в лечении детей с гиперактивным мочевым пузырем. *Росс. вестн. перинат. педиатр.* – 2004. – № 1. – С. 51–55.
3. Вишневский Е.Л. Диагностика и лечение нейрогенных дисфункций мочевого пузыря. В кн.: Ребенок и лекарство. Фармакотерапия в педиатрии / Под ред. Таболина В.А., Царегородцева А.Д. – М.: Оверлей-2000. – т. 2С. – 215–229.
4. Вишневский Е.Л. Функциональные нарушения уродинамики нижних мочевых путей у детей (клиника, диагностика, лечение). Автореф. Дисс. ... докт. мед. наук. М.: 1982. – 29 с.
5. Державин В.М., Казанская И.В., Вишневский Е.Л., Гусев Б.С. Диагностика урологических заболеваний у детей. – Л.: Медицина. – 1984. – 214 с.

6. Заваденко Н.Н. Энурез: классификация, патогенез, диагностика и лечение. Неврологический журнал. – 2001. – № 1. – С. 42–46.
7. Казанская И.В., Отпущенкова Т.В. Энурез: классификация, причины, диагностика и лечение. Вopr. совр. пед. – 2003. – № 6. – С. 58–66.
8. Наточин Ю.В., Кузнецова А.А. Ночной энурез как проявление аутокоидоза. Тер. арх. – 1997. – № 69(12). – С. 67–72.
9. Никитин С.С. Обоснование и эффективность сочетанного применения М-холинолитиков и альфа-адреноблокаторов при лечении детей с гиперактивным мочевым пузырем. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.: 2006. – 23 с.
10. Папаян А.В. Энурез у детей. Санкт-Петербург. – 1996. – 77 с.
11. Nevius T. The new International Children's Continence Society's terminology for the paediatric lower urinary tract – why it has been set up and why we should use it // Pediatr. Nephrol. – 2008. – Vol. 23. – P. 931–932.
12. Nevius T., von Gontard A., Hoebeke P. et al. The Standardization of Terminology of Lower Urinary Tract Function in Children and Adolescents: Report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society, 2008. – Vol.1. – P. 11.
13. Ritting S, Kludsen U., Norgaard J. et al. Abnormal diuretic rhythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis // Am. J. Physiol. – 1989. – Vol. 256. – P. 664–671.

### **К главе 10 “Дизметаболические нефропатии у детей”**

1. Байгильдина Л.М. Клинико-диагностическое значение оксалатно-кальцевой кристаллурии у детей при оксалатной нефропатии и интерстициальном нефрите метаболического генеза. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук, М.: 1987.
2. Балтаев У.Б. Роль мембранопатологических процессов и наследственного предрасположения при вторичных оксалатных нефропатиях у детей. Автореф. дис. ... докт.мед.наук. – М.: 1990. – 41 с.
3. Вельтишев Ю.Е., Юрьева Э.А. Дизметаболические нефропатии. // В кн.: Детская нефрология / Под ред. М.С.Игнатовой, Ю.Е.Вельтищева. – Л.: Медицина. – 1989. – С. 276–292.
4. Игнатова М.С. Наследственные и врожденные нефропатии. / В кн.: Нефрология: Руководство для врачей. Под ред. И.Е.Тареевой. – М.: Медицина. – 2000. – С. 337–371.
6. Игнатова М.С. Соматические болезни у детей. – М. Оренбург: Южный Урал. – 2002. – 672 с.
7. Ишкабулов Д. Заболевания почек у детей в условиях жаркого климата Узбекистана. Автореф. дис. ... докт.мед.наук. М.: 1980. – 23 с.
8. Коровина Н.А. Семиотика и патогенез хронического интерстициального нефрита у детей. Дисс. ... д-ра мед. наук. М.: 1980. – 398 с.
9. Наумова В.И., Раупов А.Р., Руснак Ф.С. Гомеостаз кальция и его экскреция с мочой при болезнях почек. В сб.: Регуляция P-Ca обмена в норме и при патологии. – Рига. – 1987. – С. 209–215.
10. Османов И.М. Факторы риска и принципы диспансеризации при оксалатных нефропатиях у детей в эндемичном регионе. Автореф. дис. .... канд.мед.наук. М.: 1988. – 27 с.



11. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Тубулопатии /В кн.: Клиническая нефрология детского возраста. // под ред. А.В. Папаяна, Н.Д. Савенковой. – Санкт-Петербург.: Сотис-1997. – С. 201–224.
12. Пулатов А.Т. Уролитиаз у детей. – Л., Медицина. – 1990. – 208 с.
13. Шабалов И.П. Диатезы у детей. – Л.: Медицина. – 1987. – С. 46–53.
14. Юрьева Э.А. Повреждение клеточных мембран при заболеваниях почек у детей. Автореф. Дисс. .... докт.мед.наук. – М.: 1979. – 31 с.
15. Юрьева Э.А., Москалева Е.С. Консервативная терапия мочекаменной болезни. / В кн.: Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии, нефрология, т.6 // Под ред. Игнатовой М.С. – 2003. – С. 231–239.
16. Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7 ed. New York: McGraw-Hill; 1995.

### **К главе 11 “Эконефропатии”**

1. Вельтишев Ю.Е., Фокеева В.В. Экология и здоровье детей. Материнство и детство. – 1992. – № 12. – С. 5–12.
2. Игнатова М.С. Экопатологические состояния у детей и проблемы их диагностики // В кн.: Диагностика соматических заболеваний у детей./ Под ред. Игнатовой М.С., Игнатова С.И. – М. – 1994. – С. 45–55.
3. Османов И.М. Клинико-патогенетические особенности и тактика лечения поражения почек у детей в экологически неблагоприятном регионе. Автореф. на ... док. мед. наук. М.: 1996. – С. 48.

### **К главе 12 “Мочекаменная болезнь”**

1. Балтаев У.Б. Роль мембранопатологических процессов и наследственного предрасположения при вторичных оксалатных нефропатиях у детей. Автореф. дис.... докт. мед. наук. – М.: 1990. – 41 с.
2. Гришкова Н.В. Математическое моделирование метаболических процессов патогенеза МКБ. – М.: Медицина. – 1993. – С. 15–19.
3. Дзеранов Н. К., Бешлиев Д. А. Лечение мочекаменной болезни – комплексная медицинская проблема. / Consilium–medicum: приложение // Урология. – 2003. – С. 18–22.
4. Казилев Б.М. Основание дифференцированной тактики хирургического и консервативного лечения мочекаменной болезни у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М.: – 1995 с.
5. Клар С. Почки и гомеостаз в норме и при патологии. – М.: Медицина, 1987. – 238 с.
6. Лопаткин Н.А., Яненко Э.К. Мочекаменная болезнь. // В кн.: Нephрология (руководство). /Под ред. И.Е. Тареевой. – М.: Медицина. – 1995. – С. 350–370.
7. Матковская Т.А., Попов К.Н., Юрьева Э.А. Бисфосфонаты. – М.: Химия. – 2001. – 222с.
8. Нестеров Н.И., Дзеранов Н.К., Ли А.А., Бешлиев Д.А., Сафаров Р.М. Применение физических и бальнеологических факторов в медицинской реабилитации больных мочекаменной болезнью, леченных дистанционной литотрипсией. Пособие для врачей. М. – 1999. – С. 20.
9. Пулатов А.Т. Уролитиаз у детей. - Ленинград.: Медицина. – 1990. – 344 с.
10. Руководство по нефрологии: Пер. с англ. / Под ред. Дж. А. Витворт, Дж. Р. Лоуренса. – М.: Медицина. – 2000. – С. 290–301.
11. Руководство по урологии в 3 томах. / Под ред. Н. А. Лопаткина. М.: Медицина. – 1998.

12. Симанина Л.В. Клинико-биохимическое обоснование дифференцированной хирургической и консервативной профилактики МКБ у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: – 1988.
13. Тиктинский О. Л. Мочекаменная болезнь. О. Л. Тиктинский, В. П. Александров – Санкт-Петербург: Питер. – 2000. – 384 с.
14. Kwak C et al. Urinary Oxalate level and the Enteric Bacterium Oxalobacter formigenes in Patients with Calcium Oxalate Urolithiasis. // European Urology. – 2003. – Vol. 44. – P. 475–481.
15. Siener R., Albrecht Hesse. The effect of Different Diets on Urine Composition and the of Calcium Oxalate Crystallisation in Healthy Subject. European Urology. – 2002. – Vol. 42. – P. 289–296.

### **К главе 13 “Тубулоинтерстициальный нефрит”**

1. Кондратьева Т.Г. Характер поражения органов мочевой системы при болезни Кавасаки.// Автореф. ... канд. мед наук. М.: 2004. – 25 с.
2. Коровина Н.А. Интерстициальный нефрит у детей. Дисс... д-ра мед. наук. М.: – 1980.
3. Коровина Н.А. Интерстициальный нефрит // В кн.: Детская нефрология: Руководство для врачей / Под ред. Игнатовой М.С., Вельтищева Ю.Е. – Л.: Медицина, 1989. – С. 293–303.
4. Коровина Н.А., Захарова И.Н. Лечение тубулоинтерстициального нефрита у детей. // В кн.: Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Под ред. А.Д. Царегородцева, В.А. Таболина Т.З. Нефрология. Под ред. М.С. Игнатовой. – М.: Медпрактика-М. – 2003. – С. 189–201.
5. Рогацевич Т.К. Семиотика и морфо-функциональная характеристика нефропатий у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М.: 2005. – 54 с.
6. Тареева И.Е. Тубулоинтерстициальные нефропатии. // В кн.: Нефрология. Руководство для врачей. / Под ред. И.Е. Тареевой. – М.: Медицина, 2000. – С. 329–336.
7. Zollinger H. Interstitial nephritis. In: The Kidney. Ed. F. Mostofi, D. Smith. Baltimore, 1972. – P. 235–244.

### **К главе 14 “Гемолитико-уремический синдром”**

1. Ferraris J.R., Ramirez J.A., Ruiz S. et al. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: Absence of recurrence after renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* – 2002. – Vol. 17. – P. 809–814.
2. Garg A.X., Suri R.S., Barrowman N. et al. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: A systematic review, metaanalysis, and metaregression. *JAMA.* – 2003. – Vol. 290. – P. 1360–1370.
3. Noris M., Ruggenti P., Perna A. et al. Hypocomplementemia discloses genetic predisposition to hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: Role of factor H abnormalities. Italian Registry of Familial and Recurrent Hemolytic Uremic Syndrome/Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Am Soc Nephrol.* – 1999. – Vol. 10. – P. 281–293.
4. Van Dyck M., Proesmans W. Renoprotection by ACE inhibitors after severe hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* – 2004. – Vol. 19. – P. 688–690.
5. Warwicker P., Goodship T.H., Donne R.L. et al. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* – 1998. – Vol. 53. – P. 836–844.

**К главе 15 “Гломерулонефриты”**

1. Anderson S, Komers R, Brenner BM. Renal and Systemic Manifestations of Glomerular Disease. In: Brenner BM. Brenner and Rector's The Kidney. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008: chap 26.
2. Bosch X, Guilabert A, Espinosa G, Mirapeix E. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a systematic review. JAMA. – August 2007. – Vol. 298. – P. 655–669.
3. Churg J, Habib R, White RH. Pathology of the nephrotic syndrome in children: a report for the International Study of Kidney Disease in Children. Lancet. – Jun 20 1970. – Vol. 760. – № 1. – P. 1299–1302.
4. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. Am J Pathol. – Mar-Apr 1951. – Vol. 27. – № 2. – P. 277–301.
5. Finkielman JD, Lee AS, Hummel AM, et al. ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's Granulomatosis. Am J Med. – July 2007. – Vol. 120. – P. 643.e9-14.
6. Hodson EM, Habashy D, Craig JC. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev. – Apr 19 2006. – CD003594.
7. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev. – Oct 17 2007. – CD001533.
8. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev. – Jan 23, 2008. – CD002290.
9. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). Pediatrics. – Jun 2000. – Vol. 105. – № 6. – P. 1242–9.
10. International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC). Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. Kidney Int. – Feb 1978. – Vol. 2. – P. 159–65.
11. International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC). The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. J Pediatr. – Apr 1981. – Vol 98. – № 4. – P. 561–4.
12. Kallenberg CGM. Pathogenesis of PR3-ANCA associated vasculitis. J Autoimmun. – February-March. – 2008. – Vol. 30. – P. 29–36.
13. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. Am J Med. – Sep 2003. – Vol. 115. – № 4. – P. 284–90.
14. Koukoulaki M, Jayne DR. Mycophenolate mofetil in anti-neutrophil cytoplasm antibodies-associated systemic vasculitis. Nephron Clin Pract. – 2006. – Vol. 102. – № 3–4. – P. 100–7.
15. Lee RW, D'Cruz DP. Novel therapies for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Drugs. – 2008. – Vol. 68. – P. 747–770.
16. Lightfoot RW Jr, Michel BA, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. Arthritis Rheum. – Aug 1990. – Vol. 33. – № 8. – P. 1088–93.

17. Makker SP. Membranous Nephropathy. In: Avner E, Harmon W and Niaudet P. Pediatric Nephrology. 5<sup>th</sup>ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2004: chap 33.
18. Moosig F, Lamprecht P, Gross WL. Wegener's Granulomatosis: the current view. Clin Rev Allergy Immunol. – October 2008. – Vol. 35. – № 1–2. – P. 19–21.
19. Niaudet P. Steroid-Resistant Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children. In: Avner E, Harmon W, and Niaudet P. Pediatric Nephrology. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2004: chap 28.
20. Niaudet P. Steroid-Sensitive Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children. In: Avner E, Harmon W and Niaudet P. Pediatric Nephrology. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2004: chap 27.
21. Sangle SR, Hughes GR, D'Cruz DP. Infliximab in patients with systemic vasculitis that is difficult to treat: poor outcome and significant adverse effects. Ann Rheum Dis. – April 2007. – Vol. 66. – №4. – P. 564–565.
22. Sinha MD, MacLeod R, Rigby E, Clark AG. Treatment of severe steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) in children with tacrolimus. Nephrol Dial Transplant. – Jul 2006. – Vol. 21. – №7. – P. 1848–54.
23. Strife CF, Braun MC and West CD. Membranoproliferative Glomerulonephritis. In: Avner E, Harmon W and Niaudet P. Pediatric Nephrology. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2004: chap 32.
24. Walsh M, Chaudhry A, Jayne D. Long-term follow-up of relapsing/refractory anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis treated with the lymphocyte depleting antibody alemtuzumab (CAMPATH-1H). Ann Rheum Dis. – September 2008. – Vol. 67. – № 9. – P. 1322–1327.
25. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's Granulomatosis. N Engl J Med. – Jan 27. – 2005. – Vol. 352. – № 4. – P. 351–61.

## **К главе 16 “Наследственные заболевания почек”**

1. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.И. Медицинская генетика. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1984. – 368 с.
2. Вельтищев Ю.Е., Игнатова М.С. Профилактическая и превентивная нефрология (генетические факторы развития нефропатий). Лекция. М., 1996.
3. Вознесенская Т.С., Сергеева Т.В. Схемы терапии, применяемые при стероидрезистентном нефротическом синдроме. // В кн.: Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Нефрология / Под ред. М.С.Игнатовой. – М.: Медпрактика-М. 2003. – т. 3. – С. 76–77.
4. Длин В.В., Приходина Л.С. Рациональная фармакотерапия гломерулонефрита у детей с позиций доказательной медицины. – М., 2006. – 64 с.
5. Игнатова М. С., Вельтищев Ю. Е. Детская нефрология. – Л.: Медицина. – 1989. – 452 с.
6. Игнатова М.С., Клембовский А.И. Проблема почечных дисплазий с позиции клинициста и морфолога. – 1982. – 527 с.
7. Игнатова М.С., Приходина Л.С., Голицина Е.П. Является ли болезнь тонких мембран предрасполагающим фактором к развитию другой нефрологической патологии? Нефрология и диализ. – 2007. – №9 (2). – С. 172–186.
8. Папаян А.В., Савенкова Н.Д., Калиничева Е.О. Хронический гломерулонефрит / В кн.: Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для вра-

- чей под ред. А.В. Папаян, Н.Д. Савенкова. – Санкт-Петербург: Сотис-1997, С. 310–331.
9. Тареева И.Е., Шилов Е.М., Краснова Т.Н. В кн.: Лечение гломерулонефритов. – Москва 2000. – 70 с.
  10. Хельдебранд Ф. Кистозные болезни почек. / В кн. Детская нефрология. Пер. с англ. Под ред. Н. Сигела. М.: Практика, 2006. – С. 212–226.
  11. Ardissono G. Epidemiology of chronic renal failure. In: ESPN handbook. Medcome. – 2002. – P. 369–372.
  12. Ehrich J. Guidelines for the management of nephrotic syndrome. In: Practical Nephrology and Clinical Conferences Handbook European Society of Paediatric Nephrology. – 2002. – P. 8–10.
  13. Habashy D. Hodson E.M., Craig J.C. Interventions for steroid-resistant nephrotic syndrome: a systematic review. *Pediatr.Nephrol.* – 2003. – Vol. 18. – P. 906–912.
  14. Hildebrandt F., Rusnac F., Nephronophthisis and related diseases. ESPN Handbook, 2002. – P. 201–207.
  15. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, et. Al. National kidney foundation's kidney disease outcomes quality initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: Evaluation, classification and stratification. *Pediatrics.* – 2003. – Vol. 111. – № 6. – P. 1416–1421.

### **К главе 17 “Амилоидоз”**

1. Варшавский В.А., Проскурнева Е.П. Значения и методы морфологической диагностики амилоидоза в современной медицине. *Практическая нефрология.* – 1998. – №2. – С. 24–26.
2. Мухин Н.А., Серов В.В., Козловская Л.В. Амилоз почек. / В кн. “Нефрология” под ред. И.Е.Тареевой. – 2000. – М.: Медицина. – С. 546–556.
3. Рамеев В.В. Особенности поражения почек при AA и AL-амилоидозе. Автореф. дис..кан.мед.наук. – М.: – 2003. – 24 с.
4. Westermarck P., Benson M.D., Buxbaum J.N. at al. Amyloid fibril protein nomenclature-2002 // *Amiloid.* – 2002. – Vol. 9. – P. 197–200.

### **К главе 18 “Диабетическая нефропатия”**

1. Абдылдаев Б.И. Отдаленный прогноз и медико–социальная адаптация больных при инсулинзависимом сахарном диабете, возникшем в детском возрасте. Автореферат диссертации. ... доктора медицинских наук. – М.: – 1998. – С. 37.
2. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Щербачева Л.Н. Сахарный диабет у детей и подростков. М. – Универсум Пабблишинг. – 2002г. – С. 243.
3. Akerblom H.K. The epidemiology of vascular complications in Juvenile Diabetes prognosis of diabetes in children an update on early and late complications // *Pediatric and adolescent endocrinology.* – 1989. – Vol 20. – P. 1–7.

### **К главе 19 “Туберкулез почек у детей и подростков”**

1. Васильев А.В. Внелегочный туберкулез. - Санкт-Петербург.: Сотис- ИКФ Фолиант, 2000.
2. Левашов Ю.Н., Репин Ю.М. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу. – Санкт-Петербург, 2006. – 544 с.

3. Мочалова Т.П. Туберкулез мочеполовой системы. Руководство для врачей. – М., 1993.
4. Нерсисян А.А. и др. Клиника, диагностика и лечение мочеполового туберкулеза. Проблемы туберкулеза, 2006. № 9. – С. 5–15.

### **К главе 20 “Заболевание органов мочевой системы у новорожденных и детей раннего возраста”**

1. Байбарина Е.Н. Нарушения функций почек при критических состояниях у новорожденных детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М.: 1999. – 33 с.
2. Зверев Д.В., Чугунова О.Л., Руснак Ф.И. Хроническая почечная недостаточность. // В кн.: Лекции по педиатрии. Том 6. Нефрология. – РГМУ. – М., 2006. – С. 180–200.
3. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология. Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. – Л.: Медицина, 1989. – 456 с.
4. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. – Санкт-Петербург.: Сотис-1997. – 718 с.
5. Самсыгина, Г.А. Эволюция возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний новорожденных // Г.А. Самсыгина, М.А. Корнюшин, О.Б. Чечкова // Педиатрия. – 1997. – № 3. – С. 10–14.
6. Таболин В.А., Вербицкий В.И., Думова С.В. и соавт. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс и рефлюкс-нефропатия у детей раннего возраста (особенности клиники, новые технологии и рациональная организация лабораторно-инструментального обследования и катамнестического наблюдения). Мет. рек. №28, утв. ДЗ г. Москвы. – М., 2004. – 19 с.
7. Чугунова О.Л. Поражение органов мочевой системы в перинатальном и неонатальном периоде (новые технологии в диагностике, оценке эффективности лечения и прогнозе). Автореф. дис. ... докт. мед. наук.-М.: 2001.
8. Чугунова О.Л., Вербицкий В.И., Думова С.В. и соавт. Организация лечебно-профилактических мероприятий при пузырно-мочеточниковым рефлюксе и рефлюкс-нефропатии у детей первых трех лет жизни жизни. Методич. рекомендации №27, утв. ДЗ г. Москвы. – Москва, 2004. – 19 с.
9. Чугунова О.Л., Думова С.В. Особенности заболеваний органов мочевой системы у детей раннего возраста и их лечение. Фармакотерапия детских болезней. Руководство для врачей.// Под общей редакцией А.Д. Царегородцева. – М.: МИА, 2010. – С. 724–734.
10. Campanella S., Kara T. Urinary tract infection. Starship Children's Healths Clinical Guideline. – Nov 2007. – P. 1–6.
11. Warady B.A., Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. – Pediatric Nephrology. – 2007. – Vol. 22. – P. 1199–2009.

### **К главе 21 “Хроническая болезнь почек”**

1. Сигел Н. Детская нефрология. – М.: Практика, 2006. – 336 с.
2. Ермоленко В.М. Хроническая почечная недостаточность. / В кн.: Нефрология. Руководство для врачей // под ред И.Е. Тареевой. – М.: Медицина. – 2000. – С. 596–682.
3. Зверев Д.В., Чугунова О.Л. Острая почечная недостаточность. // В кн.: Лекции по педиатрии. Том 6. Нефрология. – РГМУ. – М., 2006. – С. 165–179.

4. Земченков А.Ю., Томилина Н.А. "К/ДОКИ" обращается к истокам хронической почечной недостаточности (О новом разделе Рекомендаций К/DOQI по диагностике, классификации и оценке тяжести хронических заболеваний почек) // Нефрология и диализ. – 2004. – Т.6, №3. – С. 204–220.
5. Нефрология детского возраста (под ред. В.А. Таболина, С.В. Бельмера, И.М. Османова). // Практическое руководство по детским болезням (под ред. В.Ф. Коколиной и А.Г. Румянцев). – М.: ИД Медпрактика-М, 2005. – т. VI. – С. 539–589.
6. Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. Executive summary. Am J Kidney Dis. Mar 2009. – Vol. 53(3 Suppl 2). – P. S11–104.
7. Fogo AB. Mechanisms of progression of chronic kidney disease. Pediatr Nephrol. Jul 24. – 2007.
9. Haffner D, Schaefer F, Nissel R, et al. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. N Engl J Med. – Sep 28. – 2000. – Vol. 343. – № 13. – P. 923–30.
10. Mak RH. Chronic kidney disease in children: state of the art. Pediatr Nephrol. – Oct 2007. – Vol. 22. – № 10. – P. 1687–8.
11. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. – Feb 2002. – Vol. 39 (2 Suppl 1). – P. S1–266.
12. Seikaly MG, Ho PL, Emmett L, et al. Chronic renal insufficiency in children: the 2001 Annual Report of the NAPRTCS. Pediatr Nephrol. – Aug 2003. – Vol. 18. – № 8. – P. 796–804.

## **К главе 22 "Почечная недостаточность"**

1. Зверев Д.В. Фармакотерапия и диететика при острой почечной недостаточности. // В кн: Нефрология под ред. М.С.Игнатовой. // Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии под ред. А.Д. Царегородцева, В.А. Таболина. – М.: Медпрактика, 2003. – № 3. – С. 37–44.
2. Пересмотренные Европейские рекомендации по оптимальной практике лечения анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью. REBPG for the Management of Anemia in Patients with Chronic Renal Failure (пер. с англ.). Анемия, 2005. – № 3. – С. 1–60.
3. Bradly A., Chadha W., Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. Pediatr Nephrol. – 2007. – Vol. 13. – P. 288–291.
4. Fine R.N, Stablein D. Long-term use of recombinant human growth hormone in pediatric allograft recipients: a report of the NAPRTCS Transplant Registry. Pediatr Nephrol. – 2005. – Vol. 20. – P. 404–408.
5. Fishbach M., Edefoni A., Schroder C., Watson A. The European Pediatric Dialysis Working Group. Hemodialysis in children: general practical guidelines. Pediatr Nephrol. – 2005. – Vol. 20. – P. 1054–1066.
6. Klaus G., Watson A., Edefonti A., Fischbach M., Runnholm K., Schaefer F., Simkova E, Stefanidis C.J., Strazdins V, Vande Walle J, Schruder C, Zurowska A., Ekim M. Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure: European guidelines. Pediatr Nephrol. – 2006. – Vol. 21. – P. 151–159.

7. Kopple J.D., Levey A.S., Cbumlea W.C. et al. Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: results from the MDRD-study. *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 57. – P. 1688–1703.
8. National Kidney Foundation Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. K/DOQI clinical practice guidelines. *Am J Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 39. – P. S1–S266.
9. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* – 2000. – Vol. 35. – P. S1–S140.
10. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005. – Vol 46 [4 Suppl]. – P. S1–121.
11. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) (2005) 2005 annual report. The EMMES Corporation, Rockville, MD.
12. Rees L., Webb N.J.A., Brogan P.A. *Pediatric Nephrology*, OUP, 2007. Ch. 24. – P. 393–441.

### ***К главе 23 “Вакцинопрофилактика управляемых инфекций у детей с заболеванием почек”***

1. Костинов М.И. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья // Практическое руководство для врачей. – М., 2000. – 120 с.
2. Костинов М. П., Гурвич Э. Б. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний. – М.: Медицина для всех, 2002. – 152 с.
3. Костинов М. П. Основы вакцинопрофилактики у детей с хронической патологией. – М.: Медицина для всех, 2002. – 320 с.
4. Костинов М. П. Профилактика и мониторинг поствакцинальных осложнений (пособие для врачей) // Под ред. В.К.Таточенко и др. – М., 2004. – 127 с.
5. Лакоткина Е. А., Харит С. М., Черняева Т. В., Брусов Н. К. Поствакцинальные осложнения (клиника, диагностика, лечение, профилактика). // Пособие для практического врача. под ред. Ивановой В. В. – М., 2004. – 80 с.
6. Медуницын Н. В. Вакцинология. – М., “Триада-Х”, 1999. – 272 с.
7. Таточенко В. К., Озерецковский Н. А., Федоров А. М. Иммунопрофилактика – 2009 (справочник). – М., 2009. – 175 с.

### ***К главе 24 “Психозомоциональный статус детей с нарушениями органов мочевой системы”***

1. Балабанова В.А., Антропов Ю.Ф. Диагностика функционального состояния центральной нервной системы у детей и подростков с психосоматическими расстройствами //Детская больница, 2003. – № 1 (11). – С. 33–36.
2. Быков К.М. Кора головного мозга и внутренние органы. – М.–Л.: Медгиз. – 1947.– 287с.
3. Гинецинский А.Г. Влияние афферентных нервов на функцию почек //Международный конгресс физиологов в Брюсселе. – М., 1956. – С. 170.
4. Дежерин И., Гоклер Е. Функциональные проявления психоневрозов, их лечение психотерапией. – М., 1912. – 517 с.
5. Росин Я.А. Физиология вегетативной нервной системы. – М.: Изд-во Наука. – 1965. – 406 с.
6. Тополянский В.Д., Струковская М.В. Психосоматические расстройства. – М.: Медицина, 1986. – 387 с.



## Приложение 1

### **Номенклатура заболеваний мочевой системы у детей (по М.С.Игнатовой, Ю.Е.Вельтищеву, 1989; с измен.)**

#### **I. Наследственные и врожденные нефропатии<sup>1</sup>:**

1. При анатомических аномалиях строения почек и органов мочевого выделения:
  - а) пороки развития почек<sup>2</sup>:
    - количественные (агенезия, аплазия, добавочные почки);
    - позиционные (дистопия, нефроптоз, ротация);
    - формальные (подковообразная S и L-образные почки);
  - б) пороки развития мочеточников (изменения количества, калибра и др.)<sup>2</sup>;
  - в) аномалии строения мочевого пузыря и уретры<sup>2</sup>;
  - г) аномалии строения и расположения почечных сосудов, включая лимфатическую систему;
  - д) аномалии иннервации ОМС с синдромом нейрогенного мочевого пузыря.
2. Нарушение дифференцировки почечной структуры (гистологические аномалии строения почек);
  - а) с кистами:
    - поликистозная болезнь (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный варианты); – нефронофтиз Фанкони; синдром Сениора; – финский тип врожденного нефротического синдрома; – другие виды кистозной болезни<sup>1</sup>,
  - б) без кист:
    - олигоневрония (олигомеганеврония);
    - сегментарная дисплазия (болезнь Аск-Апмарка);
    - нефропатии, связанные с гипопластической дисплазией,
  - в) рефлюкс-нефропатии.
3. Наследственный нефрит.
4. Тубулопатии:
  - а) первичные:
    - с полиурией (почечный несахарный диабет и др.); – с деформацией костей (фосфат-диабет, болезнь де Тони-Дебре-Фан-кони, почечный тубулярный ацидоз);
  - б) вторичные:

<sup>1</sup> Специально не дифференцируются наследственные и врожденные заболевания, так как один и тот же фенотип может быть связан с генным и тератогенным воздействиями (анатомические аномалии ОМС, различные варианты почечных дисплазий).

<sup>2</sup> Кроме нефропатий, возможны и уропатии.

- при наследственной патологии обмена (галактоземия, цистиноз, ангиокератома Фабри, болезнь Коновалова-Вильсона и др.)
- 5. Дизметаболические нефропатии с кристаллуриями:
  - цистинурия, цистиноз;
  - оксалатная нефропатия (дизметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией).
- 6. Нефро- и уропатии при хромосомных болезнях.
- 7. Амилоидоз (наследственный)<sup>4</sup>.
- 8. Эмбриональные опухоли (включая опухоль Вильмса).

## **II. Приобретенные заболевания почек и органов мочевого выделения:**

- Гломерулонефрит: гематурическая, нефротическая, смешанная формы (после биопсии указать тип морфологического поражения).
- Интерстициальный (тубулоинтерстициальный) нефрит (абактериальный).
- Пиелонефрит: первичный, вторичный.
- Инфекция мочевого тракта (цистит, уретрит).
- Вторичные заболевания почек:
  - при острых инфекциях (скарлатинозный нефрит, почечный синдром при менингококкемии, ОРВИ, нефропатия при дифтерии, и др.);
  - при хронических инфекциях (туберкулез, бруцеллез, малярия, цитомегалия, иерсиниоз и др.);
  - при паразитарных заболеваниях (эхинококк и др.);
  - почечный синдром при системных васкулярных и системных заболеваниях соединительной ткани, при патологии системы крови;
  - амилоидоз почек (при наследственных синдромах с периодической лихорадкой, опухолях, хронических воспалительных и инфекционных заболеваниях, гнойных процессах и др.)<sup>3</sup>;
  - при гиперкоагулемических нарушениях гемостаза: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, ГУС;
  - при сахарном диабете (мембранозная нефропатия, диабетический гломерулосклероз);
  - при лекарственной болезни;
  - при ожоговой болезни;
  - при дисбактериозах (почечный кандидоз).
- Травмы почек и органов мочевого выделения.
- Опухоли почек (исключая эмбриональные).
- МКБ (часто исход дизметаболической нефропатии).
- Острый некронефроз (при отравлениях, интоксикациях, операциях).
- Аллергоз органов мочевой системы, включая атопический НС.
- Сравнительно редкие синдромы:

<sup>3</sup> Изменения составителей Руководства

- гепаторенальный, легочно-почечный;
- синдром Гудпасчера, Вегенера и др.
- Сочетанная патология почек<sup>4</sup>.

## Приложение 2

### **Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)**

#### *КЛАСС XIV. БОЛЕЗНИ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ (N00-N99)*

**Исключено:** болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00-E90); врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения (Q00-Q99); некоторые инфекционные и паразитарные болезни (A00-B99); новообразования (C00-D48); осложнения беременности, родов и послеродового периода (O00-O99); отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (P00-P96); симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках (R00-R99); травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (S00-T98).

#### *ГЛОМЕРУЛЯРНЫЕ БОЛЕЗНИ (N00-N08).*

**Исключено:** гипертоническая болезнь с преимущественным поражением почек (I12.-).

С рубриками N00-N07 могут использоваться следующие четвертые знаки, классифицирующие морфологические изменения. Подрубрики .0-.8 не следует использовать, если для идентификации поражений не были проведены специальные исследования (например, биопсия или аутопсия почек). Трехзначные рубрики основаны на клинических синдромах.

**Подрубрики .0-.8:** 0 Незначительные гломерулярные нарушения; .1 Очаговые и сегментарные гломерулярные повреждения; .2 Диффузный мембранозный гломерулонефрит; .3 Диффузный мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит; .4 Диффузный эндокапиллярный пролиферативный гломерулонефрит; .5 Диффузный мезангиокапиллярный гломерулонефрит; .6 Болезнь плотного осадка; .7 Диффузный серповидный гломерулонефрит; .8 Другие изменения; .9 Неуточненное изменение.

#### **N00. Острый нефритический синдром.**

Включено: острая(ый): - гломерулонефрит - гломерулярная болезнь - нефрит - почечная болезнь БДУ.

<sup>4</sup> Под сочетанной патологией почек подразумевается комбинация двух и более патологических процессов (гломерулонефрит и пиелонефрит; гломерулонефрит и амилоидоз; НН и пиелонефрит; ГД и нефрит при ГВ и др.).

Исключено: нефритический синдром БДУ (N05.-); острый тубулоинтерстициальный нефрит (N10).

**N01. Быстро прогрессирующий нефритический синдром.**

Включено: быстро прогрессирующая(ий): - гломерулонефрит - гломерулярная болезнь - нефрит. Исключено: нефритический синдром БДУ (N05.-).

**N02. Рецидивирующая и устойчивая гематурия.**

Включено: гематурия: - доброкачественная (семейная) (детская) - с морфологическим поражением, уточненным в .0-.8. Исключено: гематурия БДУ (R31).

**N03. Хронический нефритический синдром.**

Включено: хроническая(ий): - гломерулонефрит - гломерулярная болезнь - нефрит - почечная болезнь БДУ.

Исключено: диффузный склерозирующий гломерулонефрит (N18.-); нефритический синдром БДУ (N05.-); хронический тубулоинтерстициальный нефрит (N11.-).

**N04. Нефротический синдром.**

Включено: врожденный нефротический синдром, липоидный нефроз.

**N05. Нефритический синдром неуточненный.**

Включено: гломерулонефрит } гломерулярная болезнь } БДУ нефрит } нефропатия БДУ и почечная болезнь БДУ с морфологическим поражением, уточненным в .0-.8.

Исключено: нефропатия БДУ с неустановленным морфологическим поражением (N28.9); почечная болезнь БДУ с неустановленным морфологическим поражением (N28.9); тубулоинтерстициальный нефрит БДУ (N12).

**N06. Изолированная протеинурия с уточненным морфологическим поражением.**

Включено: протеинурия (изолированная) (ортостатическая) (стойкая) с морфологическим поражением, уточненным в .0-.8. Исключено: протеинурия: - БДУ (R80) - Бенс-Джонса (R80) - вызванная беременностью (O12.1) - изолированная БДУ (R80) - ортостатическая БДУ (N39.2) - стойкая БДУ (N39.1).

**N07. Наследственная нефропатия, не классифицированная в других рубриках.**

Исключено: наследственная амилоидная нефропатия (E85.0); наследственный семейный амилоидоз без невропатии (E85.0); синдром Альпорта (Q87.8); синдром (отсутствия) (недоразвития) ногтей-надколенника (Q87.2).

**N08\*. Гломерулярные поражения при болезнях, классифицированных в других рубриках.**

Включено: нефропатия при болезнях, классифицированных в других рубриках.

Исключено: почечные тубулоинтерстициальные поражения при болезнях, классифицированных в других рубриках (N16.-\*).

N08.0\*. Гломерулярные поражения при инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках.

N08.1\*. Гломерулярные поражения при новообразованиях.

N08.2\*. Гломерулярные поражения при болезнях крови и иммунных нарушениях.

N08.3\*. Гломерулярные поражения при сахарном диабете (E10-14+ с общим четвертым знаком .2).

N08.4\*. Гломерулярные поражения при других болезнях эндокринной системы, расстройствах питания и нарушениях обмена веществ.

N08.5\*. Гломерулярные поражения при системных болезнях соединительной ткани.

N08.8\*. Гломерулярные поражения при других болезнях, классифицированных в других рубриках.

#### *ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК (N10-N16).*

**Включено:** пиелонефрит. **Исключено:** кистозный пиелoureтерит (N28.8).

**N10. Острый тубулоинтерстициальный нефрит.**

При необходимости идентифицировать инфекционный агент используют дополнительный код (B95-B97).

**N11. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит.**

Включено: хронический: - инфекционный интерстициальный нефрит - пиелит – пиелонефрит. При необходимости идентифицировать инфекционный возбудитель используют дополнительный код (B95-B97).

N11.0. Необструктивный хронический пиелонефрит, связанный с рефлюксом. Исключено: пузырно-мочеточниковый рефлюкс БДУ (N13.7).

N11.1. Хронический обструктивный пиелонефрит.

Исключено: калькулезный пиелонефрит (N20.9) обструктивная уропатия (N13.-).

N11.8. Другие хронические тубулоинтерстициальные нефриты. N11.9. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит неуточненный. N12. Тубулоинтерстициальный нефрит, не уточненный как острый или хронический.

Исключено: калькулезный пиелонефрит (N20.9)

**N13. Обструктивная уропатия и рефлюкс-уропатия.**

Исключено: врожденные обструктивные изменения почечной лоханки и мочеточника (Q62.0-Q62.3); камни почки и мочеточника без гидро-нефроза (N20.-); обструктивный пиелонефрит (N11.1).

- N13.0. Гидронефроз с обструкцией лоханочно-мочеточникового соединения.  
Исключено: с инфекцией (N13.6).
- N13.1. Гидронефроз со стриктурой мочеточника, не классифицированный в других рубриках.  
Исключено: с инфекцией (N13.6).
- N13.2. Гидронефроз с обструкцией почки и мочеточника камнем.  
Исключено: с инфекцией (N13.6).
- N13.3. Другие и неуточненные гидронефрозы.  
Исключено: с инфекцией (N13.6).
- N13.4. Гидроуретер.  
Исключено: с инфекцией (N13.6).
- N13.5. Перегиб и стриктура мочеточника без гидронефроза.  
Исключено: с инфекцией (N13.6).
- N13.6. Пионефроз.
- N13.7. Уропатия, обусловленная пузырно-мочеточниковым рефлюксом.  
Исключено: пиелонефрит, связанный с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (N11.0).
- N13.8. Другая обструктивная уропатия и рефлюкс-уропатия.
- N13.9. Обструктивная уропатия и рефлюкс-уропатия неуточненная.
- N14. Тубулоинтерстициальные и тубулярные поражения, вызванные лекарственными средствами и тяжелыми металлами.**
- N14.0. Нефропатия, вызванная анальгетическими средствами.
- N14.1. Нефропатия, вызванная другими лекарственными средствами, медикаментами или биологически активными веществами.
- N14.2. Нефропатия, вызванная неуточненным лекарственным средством, медикаментом и биологически активным веществом.
- N14.3. Нефропатия, вызванная тяжелыми металлами.
- N14.4. Токсическая нефропатия, не классифицированная в других рубриках.
- N15. Другие тубулоинтерстициальные болезни почек.**
- N15.0. Балканская нефропатия.
- N15.1. Абсцесс почки и околопочечной клетчатки.
- N15.8. Другие уточненные тубулоинтерстициальные поражения почек.
- N15.9. Тубулоинтерстициальное поражение почек неуточненное.  
Исключено: инфекция мочевых путей БДУ (N59.0)
- N16\*. Тубулоинтерстициальные поражения почек при болезнях, классифицированных в других рубриках.**
- N16.0\*. Тубулоинтерстициальное поражение почек при инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках.
- N16.1\*. Тубулоинтерстициальное поражение почек при новообразованиях.
- N16.2\*. Тубулоинтерстициальное поражение почек при болезнях крови и нарушениях, вовлекающих иммунный механизм.

- N16.3\*. Тубулоинтерстициальное поражение почек при нарушениях обмена веществ.
- N16.4\*. Тубулоинтерстициальное поражение почек при системных болезнях соединительной ткани.
- N16.5\*. Тубулоинтерстициальное поражение почек при отторжениях трансплантата (T86.-+).
- N16.8\*. Тубулоинтерстициальное поражение почек при других болезнях, классифицированных в других рубриках.

*ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (N17-N19).*

**Исключено:** врожденная почечная недостаточность (P96.0); гемолитическо-уремический синдром (D59.3); гепаторенальный синдром (K76.7) - послеродовой (O90.4); почечная недостаточность: - осложняющая аборт, внематочную или молярную беременность (O00-O07, O08.4), - после медицинских процедур (N99.0), - после родов и родо-разрешения (O90.4); прerenальная уремия (R39.2); тубулоинтерстициальные и тубулярные поражения, вызванные лекарствами и тяжелыми металлами (N14.-); экстраренальная уремия (R39.2).

**N17. Острая почечная недостаточность.**

- N17.0. Острая почечная недостаточность с тубулярным некрозом.
- N17.1. Острая почечная недостаточность с острым кортикальным некрозом.
- N17.2. Острая почечная недостаточность с медуллярным некрозом.
- N17.8. Другая острая почечная недостаточность.
- N17.9. Острая почечная недостаточность неуточненная.

**N18. Хроническая почечная недостаточность.**

**Включено:** диффузный склерозирующий гломерулонефрит хроническая уремия.

**Исключено:** хроническая почечная недостаточность с гипертензией (I12.0).

- N18.0. Терминальная стадия поражения почек. N18.8. Другие проявления хронической почечной недостаточности. N18.9. Хроническая почечная недостаточность неуточненная. N19. Почечная недостаточность неуточненная.

**Исключено:** почечная недостаточность с гипертензией (I12.0); уремия новорожденного (P96.0).

*МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ (N20-N23).*

**N20. Камни почки и мочеточника.**

**Исключено:** с гидронефрозом (N13.2).

- N20.0. Камни почки.
- N20.1. Камни мочеточника.
- N20.2. Камни почек с камнями мочеточника.

N20.9. Мочевые камни неуточненные.

**N21. Камни нижних отделов мочевых путей.**

Включено: с циститом и уретритом.

N21.0. Камни в мочевом пузыре.

Исключено: коралловидные конкременты (N20.0).

N21.1. Камни в уретре.

N21.8. Другие камни в нижних отделах мочевых путей.

N21.9. Камни в нижних отделах мочевых путей неуточненные.

**N22\*. Камни мочевых путей при болезнях, классифицированных в других рубриках.**

N22.0\*. Мочевые камни при шистосомозе [бильгарциозе] (B65.-+). N22.8\*. Камни мочевых путей при других заболеваниях, классифицированных в других рубриках.

**N23. Почечная колика неуточненная.**

*ДРУГИЕ БОЛЕЗНИ ПОЧКИ И МОЧЕТОЧНИКА (N25-N29).*

Исключено: с мочекаменной болезнью (N20-N23).

**N25. Нарушения, развивающиеся в результате дисфункции почечных канальцев.**

Исключено: метаболические нарушения, классифицированные в рубриках E70-E90.

N25.0. Почечная остеодистрофия.

N25.1. Нефрогенный несахарный диабет.

N25.8. Другие нарушения, обусловленные дисфункцией почечных канальцев.

N25.9. Нарушение, возникшее в результате дисфункции почечных канальцев неуточненное.

**N26. Сморщенная почка неуточненная.**

Исключено: гипертензивный нефросклероз (артериоларный) (артериосклеротический) (I12.-); диффузный склерозирующий гломерулонефрит (N18.-); маленькая почка неясного генеза (N27.-); сморщенная почка с гипертонией (I12.-).

**N27. Маленькая почка неясного генеза.**

N27.0. Маленькая почка односторонняя.

N27.1. Маленькая почка двусторонняя.

N27.9. Маленькая почка неуточненная.

**N28. Другие болезни почки и мочеточника, не классифицированные в других рубриках.**

Исключено: гидроуретер (N13.4); перегиб и стриктура мочеточника: - без гидронефроза (N13.5), - с гидронефрозом (N13.1); почечная болезнь: - острая БДУ (N00.9), - хроническая БДУ (N03.9).

N28.0. Ишемия или инфаркт почки.



Исключено: почечной артерии (внепочечной части): - атеросклероз (I70.1), - врожденный стеноз (Q27.1); почка Гольдблатта (I70.1).

N28.1. Киста почки приобретенная.

Исключено: кистозная болезнь почки (врожденная) (Q61.-).

N28.8. Другие уточненные болезни почек и мочеточника.

N28.9. Болезнь почки и мочеточника неуточненная.

Исключено: нефропатия БДУ и почечные нарушения БДУ с морфологическими повреждениями, уточненными в рубриках .0-.8 (N05.-).

**N29\*. Другие поражения почки и мочеточника при болезнях, классифицированных в других рубриках.**

N29.0\*. Поздний сифилис почки (A52.7+).

N29.1\*. Другие поражения почки и мочеточника при инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках.

N29.8\*. Другие поражения почек и мочеточников при других болезнях, классифицированных в других рубриках.

#### *ДРУГИЕ БОЛЕЗНИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ (N30-N39).*

**Исключено:** инфекция мочевых путей (осложняющая): - аборт, внематочную или молярную беременность (000-007, 008.8); - беременность, роды и послеродовой период (023.-, 075.3, 086.2); - с мочекаменной болезнью (N20-N23).

**N30. Цистит.**

Исключено: простатит (N41.3).

N30.0. Острый цистит.

Исключено: лучевой цистит (N30.4); тригонит (N30.3)

N30.1. Интерстициальный цистит (хронический).

N30.2. Другой хронический цистит.

N30.3. Тригонит.

N30.4. Лучевой цистит.

N30.8. Другие циститы.

N30.9. Цистит неуточненный.

**N31. Нервно-мышечная дисфункция мочевого пузыря, не классифицированная в других рубриках.**

Исключено: вследствие поражения спинного мозга (G95.8); неврогенный мочевой пузырь, связанный с синдромом конского хвоста (G83.4); недержание мочи: - БДУ (R32), - уточненное (N39.3-N39.4); спинальный мочевой пузырь БДУ (G95.8).

N31.0. Незаторможенный мочевой пузырь, не классифицированный в других рубриках.

N31.1. Рефлекторный мочевой пузырь, не классифицированный в других рубриках.

- N31.2. Нейрогенная слабость мочевого пузыря, не классифицированная в других рубриках.
- N31.8. Другие нервно-мышечные дисфункции мочевого пузыря.
- N31.9. Нервно-мышечная дисфункция мочевого пузыря неуточненная.
- N32. Другие поражения мочевого пузыря.**  
Исключено: грыжа или выпадение мочевого пузыря у женщин (N81.1); камень мочевого пузыря (N21.0); цистоцеле (N81.1).
- N32.0. Обтурация шейки мочевого пузыря.
- N32.1. Пузырно-кишечный свищ.
- N32.2. Пузырный свищ, не классифицированный в других рубриках.  
Исключено: свищ между мочевым пузырем и женскими половыми путями (N82.0-N82.1).
- N32.3. Дивертикул мочевого пузыря.  
Исключено: камни в дивертикулах мочевого пузыря (N21.0).
- N32.4. Разрыв мочевого пузыря нетравматический.
- N32.8. Другие уточненные поражения мочевого пузыря.
- N32.9. Поражение мочевого пузыря неуточненное.
- N33\*. Поражения мочевого пузыря при болезнях, классифицированных в других рубриках.**
- N33.0\*. Туберкулезный цистит (A18.1+).
- N33.8\*. Поражения мочевого пузыря при других болезнях, классифицированных в других рубриках.
- N34. Уретрит и уретральный синдром.**  
При необходимости идентифицировать инфекционный возбудитель используют дополнительный код (B95-B97).  
Исключено: болезнь Рейтера (M02.3); уретрит при болезнях, передающихся преимущественно половым путем (A50-A64); уретротригонит (N30.3).
- N34.0. Уретральный абсцесс.  
Исключено: уретральный карункул (N36.2).
- N34.1. Уретрит неспецифический.
- N34.2. Другие уретриты.
- N34.3. Уретральный синдром неуточненный.
- N35. Стриктура уретры.**  
Исключено: стриктура уретры после медицинских процедур (N99.1).
- N35.0. Посттравматическая стриктура уретры.
- N35.1. Постинфекционная стриктура уретры, не классифицированная в других рубриках.
- N35.8. Другая стриктура уретры.
- N35.9. Стриктура уретры неуточненная.
- N36. Другие болезни уретры.**

- N36.0. Уретральный свищ.  
Исключено: свищ: - уретровагинальный (N82.1); - уретроскротальный (N50.8).
- N36.1. Уретральный дивертикул.
- N36.2. Уретральный карункул.
- N36.3. Выпадение слизистой оболочки уретры.  
Исключено: уретроцеле у женщин (N81.0).
- N36.8. Другие уточненные болезни уретры.
- N36.9. Болезнь уретры неуточненная.
- N37\*. Поражения уретры при болезнях, классифицированных в других рубриках.**
- N37.0\*. Уретрит при болезнях, классифицированных в других рубриках.
- N37.8\*. Другие поражения уретры при болезнях, классифицированных в других рубриках.
- N39. Другие болезни мочевого выделительной системы.**  
Исключено: гематурия: - БДУ (R31), - рецидивирующая и устойчивая (N02.-), - с уточненными морфологическими изменениями (N02.-); протеинурия БДУ (R80).
- N39.0. Инфекция мочевыводящих путей без установленной локализации.
- N39.1. Стойкая протеинурия неуточненная.  
Исключено: осложняющая беременность, роды и послеродовой период (O11-O15), с уточненными морфологическими изменениями (N06.).
- N39.2. Ортостатическая протеинурия неуточненная.  
Исключено: с уточненными морфологическими изменениями (N06.-).
- N39.3. Непроизвольное мочеиспускание.
- N39.4. Другие уточненные виды недержания мочи.  
Исключено: недержание мочи: - БДУ (R32), - неорганического происхождения (F98.0); энурез БДУ (R32).
- N39.8. Другие уточненные болезни мочевого выводящей системы.
- N39.9. Расстройство мочевого выводящей системы неуточненное.

## Приложение 3

### **3.1. Перечень специфических биохимических симптомов и тестов, необходимых для диагностики тубулопатий**

*Синдром Де-Тони-Дебре-Фанкони* — полиурия, аминокацидурия, фосфатурия, глюкозурия. Аминокислоты крови и мочи для определения клиренса аминокислот.

*Аминокацидурия* — генерализованная аминокацидурия с повышением клиренса аминокислот.

**Болезнь Хартнапа** — повышение экскреции (и клиренса) аминокислот I-ой транспортной системы, особенно триптофана и его метаболитов.

**Цистинурия** — повышение экскреции и клиренса цистина, лизина, орнитина и аргинина. Появление характерных шестигранных кристаллов в осадке мочи.

**Мелитурия** — повышение экскреции глюкозы, галактозы, фруктозы с мочой.

**ПТА (почечный тубулярный ацидоз)** — постоянно щелочная реакция мочи, полиурия, кальциурия, калийурия. Снижение калия крови.

**Несахарный диабет** — при полиурии центрального происхождения сохраняется чувствительность к АДГ, при полиурии почечного происхождения наблюдается нечувствительность к АДГ.

**Фосфат-диабет** — фосфатурия с повышением клиренса, активация щелочной фосфатазы крови, кальциурия.

### 3.2. Нефротоксичность тяжелых металлов

Металлы	Повреждаемые органы и системы
КАДМИЙ (Cd) ПДК=10 мкг/л (кг) ТОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ: 80 мкг/день ПУТИ ВВЕДЕНИЯ: пища, питье, воздух, курение ВЫВЕДЕНИЕ: через почки, печень, кишечник, слюну, кожу	ПОЧКИ: проксимальные канальцы, печень, ЦНС, органы кроветворения, митохондрии, кости (резорбция), нарушение транскрипции ДНК, канцерогенез (легкие, простата), сахарный диабет, кардиовасотоксическое действие.
ХРОМ (Cr) ПДК=0,1-1,0 мг/л ТОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ: 1 мг/л ПУТИ ВВЕДЕНИЯ: питье, пища. ВЫВЕДЕНИЕ: почки	ПОЧКИ (особенно у детей), легкие, печень, сердечно-сосудистая система, желудочно-кишечный тракт, гонадотоксическое действие, канцерогенное действие, нейротоксическое, тератогенное действие, нарушение микроциркуляции, кумулируется.
МЫШЬЯК (As) ПДК-0,1-1,0 мг/кг ТОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ: 2 мг/кг или 0,2 мг/л ПУТИ ВВЕДЕНИЯ: питье, пища ПЛОХО ВЫВОДИТСЯ: почки, кишечник	ПОЧКИ, мозг, печень, гонады, кости (резорбция), волосы, карциногенез, легкие, сердечно-сосудистая система. Длительно удерживается в организме.
СВИНЕЦ (Pb) ПДК=60 - 80 мкг/100 г ТОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ: 3 мг/кг ПУТИ ВВЕДЕНИЯ: пища, воздух ВЫВЕДЕНИЕ: почки	ПОЧКИ (канальцы), зубы, кости (резорбция), желудочно-кишечный тракт, печень, органы кроветворения (анемия), ЦНС (энцефалиты, атеросклероз, карциногенез, тератогенное действие, митохондрии).
СУРЬМА (Sb) ПДК=0,2-2 мкг/кг ТОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ: 2 мкг/кг ПУТИ ВВЕДЕНИЯ: пища ВЫВЕДЕНИЕ: быстрое, с мочой, почти не накапливается	ПЕЧЕНЬ

Определение количества тяжелых металлов в моче производится на атомном абсорбиметре после сбора мочи в специальные пластиковые стаканчики и разведения мочи в два раза 5% HCl (1:1). Хранится в холодильнике в пластиковых стаканчиках не более 4 дней. В норме в моче содержание кадмия 0,64 - 8,9 мкг/л, хрома 0,7 - 150 мкг/л, свинца — следы, сурьмы 1,5 - 3,5 мкг/л, мышьяка — следы.

## Приложение 4

### Нормативные показатели функций почек

#### 4.1. Показатели экскреции с мочой метаболитов триптофана

Возраст	Кинуренин		Кинуреновая к-та		Ксантуреновая к-та		Автор
	мг/сут*	мкмоль/сут	мг/сут*	мкмоль/сут	мг/сут*	мкмоль/сут	
1–7 лет	6,46±0,91	31,2±4,37	7,33±0,31	38,7±1,6	3,76±0,55	18,3±2,7	Б.В. Круглов с соавт., 1985 г.
3–15 лет	0–15	0–72	0–10	0–52	0–5	0–24	Данные, полученные в Биохимической лаборатории ДКБ № 13

\*F коэффициенты пересчета мг/сут–мкмоль/сут: кинуренин – 4,803; кинуреновая кислота – 5,286; ксантуреновая кислота – 4,874.

#### 4.2. Содержание креатинина в плазме (сыворотке) крови в мг/100 мл и мкмоль/л (V.A.Chantilly et al., 1998)

Возраст	Мальчики		Девочки	
	мг/100 мл	мкмоль/л	мг/100 мл	мкмоль/л
1–30 дней	0,5–1,2	44–106	0,5–0,9	44–80
31–365 дней	0,4–0,7	35–62	0,4–0,6	35–53
1–3 года	0,4–0,7	35–62	0,4–0,7	35–62
4–6 лет	0,5–0,8	44–71	0,5–0,8	44–71
7–9 лет	0,6–0,9	53–80	0,5–0,9	44–80
10–12 лет	0,6–1,0	53–88	0,6–1,0	53–88
13–15 лет	0,6–1,2	53–106	0,7–1,1	62–97
16–18 лет	0,8–1,4	71–123	0,8–1,2	71–106

#### 4.3. Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ)

##### 1) по формуле Barrat:

а) у детей раннего возраста:

$$КФ = \frac{0,55 \text{ длина тела в см}}{\text{креатинин плазмы в мг\%}}$$

б) у детей старшего возраста:

$$КФ = \frac{0,45 \text{ рост в см}}{\text{креатинин плазмы в мг\%}}$$

Примечание: коэффициенты 0,45 и 0,55 подобраны эмпирически.

## 2) по формуле Шварца:

$$СКФ \left( \text{мл / мин / 1,73 м}^2 \right) = \frac{K \times \text{Рост (см)}}{\text{креатинин крови (мг / дл)}}$$

Возраст	K (среднее значение)	K (диапазон значений)
<1 года (недоношенные дети)	0,33	0,20–0,50
<1 года (доношенные дети)	0,45	0,30–0,70
2–12 лет	0,55	0,40–0,70
Девочки 13–20 лет	0,55	0,40–0,70
Мальчики 13–20 лет	0,70	0,50–0,90

Для перевода значения креатинина крови из мкмоль/л в мг/дл значение в мкмоль/л умножается на 0,0113.

## 3) формула Шварца в модификации Morris, в которой K=38, а креатинин крови измеряется в мкмоль/л.

## 4.4. Нормальные возрастные значения СКФ

Возраст	СКФ (мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )
1 год	90–110
2–12 лет	89–165
Девочки старше 13 лет	84–156
Мальчики старше 13 лет	72–176

## 4.5. Суточная экскреция мочевины с мочой

Возраст	г	ммоль
1–я неделя	0,15–0,2	2,5–3,3
1 мес.	0,6–1,0	10,0–17,0
6–12 мес.	2,0–4,0	33,0–67,0
1–2 года	4,0–8,0	67,0–133,0
4–8 лет	8,0–12,0	133,0–200,0
8–15 лет	12,0–20,0	200,0–300,0

## 4.6. Суточное количество мочи и частота мочеиспусканий в зависимости от возраста (Вельтищев Ю.Е. и соавт., 2001)

Возраст	Средние количественные показатели		
	Суточное количество мочи, мл	Количество мочеиспусканий за сутки	Разовое количество мочи, мл
1	2	3	4
До 6 мес.	300–500	20–25	20–35
От 6 мес. до 1 года	300–600	15–16	25–45
От 1 года до 3 лет	760–820	10–12	60–90
От 3 до 5 лет	900–1070	7–9	70–90

1	2	3	4
От 5 до 7 лет	1070–1300	7–9	100–150
От 7 до 9 лет	1240–1520	7–8	145–190
От 9 до 11 лет	1520–1670	6–7	220–260
От 11 до 13 лет	1600–1900	6–7	250–270

Примечание: суточное количество мочи ребенка старше 1 года может быть вычислено по формуле:  $600 + 100(n-1)$ ; где: n число лет ребенка.

#### 4.7. Данные исследования мочи

Относительная плотность внутренней порции	1007–1024
Цвет	соломенно-желтый
Прозрачность	слегка мутная
Реакция	нейтральная, слабокислая, слабощелочная, $6,25 \pm 0,36$
Белок	отсутствует или следы
Сахар	не более 0,2%
Ацетон	отсутствует
Кетоновые тела	не более 50 мг/сут.
Уробилиновые тела	не более 6 мг/сут.
Билирубин	менее 0,3 мг/100мл
Аммиак	отсутствует
Порфобилиноген	до 2 мг/л
Гемоглобин	отсутствует
<i>Микроскопическое исследование осадка мочи</i>	
Плоский эпителий	незначительное количество
Переходный эпителий	незначительное количество
Почечный эпителий	отсутствует
Лейкоциты	3–5 в п/зр.
Эритроциты	единичные в препарате
Цилиндры	отсутствуют
Слизь	незначительное количество
Бактерии	отсутствуют или незначительное количество
Неорганический осадок	все соли определяются в незначительном количестве
Проба Зимницкого	суточное количество мочи составляет 65–75% выпитой жидкости; дневной диурез составляет 2/3–3/4 суточного; относительная плотность – 1004–1024.

#### 4.8. Возрастные размеры почек на рентгенограммах (В.Ю. Босин, 1979)

Возраст, годы	Длина, мм	Ширина, мм	Толщина паренхимы почек		
			Верхний полюс, мм	Латеральный край, мм	Нижний полюс, мм
1	2	3	4	5	6
Новорожденные	48	29	13	13	15
1–2 года	69	40	20	14	19

## 4.8. Возрастные размеры почек на рентгенограммах (продолжение)

1	2	3	4	5	6
2-3 года	80	43	23	20	22
3-4 года	82	45	24	19	19
4-5 лет	82	45	25	21	21
5-6 лет	82	45	24	20	21
6-7 лет	92	47	27	21	25
7-8 лет	91	49	25	23	22
8-9 лет	92	49	25	23	23
9-10 лет	96	50	25	22	23
10-11 лет	108	50	25	21	23
11-12 лет	108	52	24	20	29
12-13 лет	105	54	27	25	28
13-14 лет	117	55	29	26	29
14-15 лет	127	56	31	23	29

## 4.9. Возрастные характеристики функции почек (Вельтишев Ю.Е., 1989)

Возраст обследуемых	Масса почек, г	Гломерулярная фильтрация, мл/(мин/1,73м <sup>2</sup> )	Клиренс ПАГ, мл/(мин/1,73м <sup>2</sup> )	Максимальная секреция, мл/(мин/1,73м <sup>2</sup> )	Осмотическое концентрирование мОсм/кг Н <sub>2</sub> О	pH мочи после нагрузки NH <sub>4</sub> Cl	Выведение Н <sup>+</sup> ммоль/(мин/1,73м <sup>2</sup> ) после нагрузки NH <sub>4</sub> Cl
Новорожденные	24	23	82	16	528	5,6-5,9	—
1 мес.	26	54	166	14	950	4,9-5,9	29-88,4
6 мес.	40	110	497	46	1100	4,9-5,0	76
1 год	72	119	419	52	1180	—	—
3 года	93	122	689	79	1210	4,7-5,6	96
6 лет	112	134	640	65	—	4,7-5,1	130
9 лет	138	123	580	88	1250	—	—
12 лет	178	123	669	95	1260	4,8-5,0	110
Взрослые: мужчины	290	131	697	80	1200-1450	4,5-5,3	94
женщины	248	117	594	77	—	—	—

Примечание: ПАГ - парааминогиппурат. Клиренс ПАГ отражает величину почечного плазмотока.

## 4.10. Экскреция неорганических фосфатов с мочой, мг/сутки (W.Plenert, W.Heine 1969)

Грудные дети (естественное вскармливание)	42
Грудные дети (искусственное вскармливание)	287
Дети 4-х лет	642
Дети 10 лет	829
Взрослые	1120
Средняя концентрация в моче	74,5/100 мл



#### 4.11. Почечная фильтрация, экскреция и реабсорбция различных веществ (P.Grossman, 1970 с сокращениями)

<i>Вещество или ион</i>	<i>Содержание в плазме крови, мг/100мл</i>	<i>Количество фильтруемого вещества, г/сутки</i>	<i>Экскреция с мочой, г/сутки</i>	<i>% реабсорбции</i>
Глюкоза	70	126	0,015	99,98
Белок	7000	36	0,04	98,9
Аминоазот	5	9	0,14	98,4
Мочевина	20	36	12,6	65
Мочевая кислота	4	7,2	0,630	91,3
Натрий	327	588,6	4,035	99,1
Калий	17	28,5	3,255	88,5
Кальций	10	10,8	0,28	97,4
Магний	2,5	2	0,15	95,8
Хлор	368	662,4	4,59	99,3
Гидрокарбонат	160	288	0,29	99,9
Фосфат	3	5,4	1,085	79,9
Сульфат	2	3,6	2,205	38,7

#### 4.12. Молярные соотношения щавелевой кислоты (оксалатов) и креатинина мочи (Т.М. Ваши, 1991)

<i>Возраст</i>	<i>Оксалаты/креатинин ммоль/ммоль</i>	
	<i>Мальчики</i>	<i>Девочки</i>
Новорожденные	1,7	1,9
1 год	3,9	4,7
5 лет	5,2	4,6
11 лет	5,0	5,7

Молярные соотношения кальция и уратов к креатинину в суточной моче в норме: Са/креатинин  $\leq 0,5$ ;  
Ураты/креатинин  $\geq 0,4$ .

#### 4.13. Показатели кислотно-щелочного состояния (по Р. А. Мейтиной)

<i>Возраст</i>	<i>pH</i>	<i>pCO<sub>2</sub></i>	<i>BE</i>	<i>SB</i>	<i>BB</i>	<i>AB</i>	<i>CO<sub>2</sub></i>
11 дней – 11 мес.	7,42 $\pm$ 0,008	30,3 $\pm$ 5,85	3,26 $\pm$ 0,40	23,3 $\pm$ 1,28	37,3 $\pm$ 1,28	19,9 $\pm$ 0,56	20,9 $\pm$ 1,68
1–3 года							
11 мес.	7,44 $\pm$ 0,002	3,02 $\pm$ 1,02	2,08 $\pm$ 0,26	21,8 $\pm$ 0,57	46,1 $\pm$ 1,9	19,6 $\pm$ 0,60	20,4 $\pm$ 0,68
4 г. – 7 л.							
11 мес.	7,42 $\pm$ 0,002	32 $\pm$ 0,46	0,98 $\pm$ 0,20	23,2 $\pm$ 0,24	44,1 $\pm$ 1,20	21,4 $\pm$ 0,31	22,3 $\pm$ 0,32
8–14 лет	7,41 $\pm$ 0,03	34,6 $\pm$ 0,70	2 $\pm$ 0,20	20,7 $\pm$ 0,23	44,5 $\pm$ 1,45	22,4 $\pm$ 0,88	22,7 $\pm$ 0,50

#### 4.14. Некоторые количественные показатели мочи у взрослых и детей (Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е., 1989)

Показатель	Взрослые	Дети (3–14 лет)
Аммоний	30–50 ммоль/л	36–46 ммоль/сут.
Кальций	2,5–6 ммоль/л	1,5–4 ммоль/сут
Сульфат	15–23 ммоль/л	15–20 ммоль/сут
Хлориды	50–130 ммоль/л	30–130 ммоль/сут
Натрий	50–130 ммоль/л	62–100 ммоль/сут
Креатинин	6–120 ммоль/л	2,5–15 ммоль/сут
Фосфаты	20–40 ммоль/л	19–32 ммоль/сут
Глюкоза	–0	суточная экскреция не превышает 15–30 мг
Белок	–0	суточная экскреция в норме < 100 мг
Магний	1–9 ммоль/л	
Калий	20–70 ммоль/л	36–46 ммоль/сут.
Органические кислоты	10–25 ммоль/л	
Молочная кислота	1–7 ммоль/л	0,5–0,7 ммоль/л
Мочевая кислота	0,5–6,0 ммоль/л	0,6–6,0 ммоль/сут.
Осмолярность	500–800 мосм/кг H <sub>2</sub> O	800–1300
	у здоровых людей любого возраста в зависимости от водного режима может быть ниже 100 и достигать 1400 мосм/кг H <sub>2</sub> O	
Удельный вес	1,001–1,030	1,001–1,030
pH	4,4–7,0	5,0–7,0
Титруемые кислоты	48–62 мэкв/л	48–62 ммоль/сут.

#### 4.15. Содержанке азота мочевины в плазме (сыворотке) крови (G.Lockitech., 1988)

Возраст	мг/100 мл	ммоль/л
1–3 года	5–17	1,8–6,0
4–6 лет	7–17	2,5–6,0
7–9 лет	7–17	2,5–6,0
10–11 лет	7–17	2,5–6,0
12–13 лет	7–17	2,5–6,0
14–15 лет	8–21	2,9–7,5
16–19 лет	8–21	2,9–7,5

#### 4.17. Экскреция аминокислот с мочой, мг/кг/сутки

2–12 лет	1,5–4,0
Взрослые	1,4–4,3
Предельные значения для всех возрастов	6,0–7,0

*Примечание:* приведенные предельные значения мочевой экскреции аминокислот необходимы для выявления общей гипераминиоацидурии почечного и непочечного генеза. При селективной гипераминиоацидурии (повышенное выведение одной – двух аминокислот) почечная экскреция общего аминокислотного азота может быть в пределах нормальных значений. Селективная гипераминиоацидурия обнаруживается методами хроматографии или высоковольтного электрофореза.

## 4.16. Экскреция мочевой кислоты с мочой

<i>Возраст</i>	<i>Мг/кг массы тела</i>	<i>Азот мочевой кислоты</i>	<i>%% от экскреции общего азота</i>
Новорожденные на 1–3 сутки	—	4,8–5,4	—
3 месяца	28,3	9,4	4,9
3–6 мес	25,6	8,4	2,8
6–9 мес	24,5	8,2	2,4
9–12 мес	24,7	8,1	2,6
Взрослые	8,7	2,9	1,4

## Приложение 5

## Нормативы кальция, препараты кальция и витамина D

## 5.1. Нормальные показатели кальция в сыворотке крови

<i>Возраст</i>	<i>Общий кальций</i>		<i>Ионизированный кальций</i>	
	<i>ммоль/л</i>	<i>мг%</i>	<i>ммоль/л</i>	<i>мг%</i>
Новорожденные	2,3–2,7	7–12	1,1–1,3	4–5,1
1–7	2,2–2,7	8,8–10,8	1,0–1,3	4–5,1
7–14	2,2–2,6	8,5–10,2	1,1–1,2	4,8–4,9

## 5.2. Суточная потребность в кальции и фосфоре

<i>Возраст</i>	<i>Кальций</i>	<i>Фосфор</i>
0–4 мес	450 мг	30 мг/кг
4–12 мес	540 мг	50 мг/кг
1–6 лет	1000 мг	1500 мг
7–10 лет	1200 мг	2000 мг
11–14 лет	1500 мг	2500 мг

## 5.3. Фармакологические формы препаратов кальция

<i>Соли кальция</i>	<i>Содержание кальция в мг/г соли кальция</i>
Цитрат кальция	200
Глюконат кальция	90
Лактат кальция	130
Карбонат кальция	400
Цыгалан	174,2

## 5.4. Комбинированные препараты, содержащие кальций в умеренных количествах (начало)

<i>Фармакологические средства</i>	<i>Состав</i>
<i>1</i>	<i>2</i>
Кальцевита (Cal-C-vita)	1 шипучая таблетка содержит 300 МЕ витамина D + 250 мг кальция
Кальцинова	1 таблетка содержит 100 МЕ витамина D 100 мг кальция, 77 мг фосфора
Ca-D <sub>3</sub> – Никомед (Calcium-D <sub>3</sub> – Nykomed)	1 таблетка содержит 200 МЕ холекальциферола и 500 мг ионизированного кальция
Кальций – сандоз форте (Calcium-sandoz-forte)	1 таблетка содержит 500 мг ионов кальция
Кальция глицерофосфат	1 таблетка содержит 500 мг глицерофосфата кальция

### 5.4. Комбинированные препараты, содержащие кальций в умеренных количествах (окончание)

1	2
Остеокеа	1 таблетка содержит 400 мг кальция, 150 мг магния, 100 МЕ холекальциферола
Витрум	1 таблетка содержит 400 МЕ витамина D, кальция 162 мг, фосфора 125 мг
Пиковит	1 драже содержит, наряду с витаминами А, С, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , пантенолом, фолиевой кислотой и никотинамидом витамин D <sub>3</sub> 100 МЕ, кальций – 12,5 мг и фосфор – 10 мг. Назначается детям 5-7 лет до 5 драже в день, старше 7 лет – до 7 драже в день
Цыганан	Содержание кальция: 34,9 мг в 1 капс., 69,7 мг в 1 табл. Микроэлементный состав (мкг/г): Хром (Cr) 5; Марганец (Mn) 5,5; Железо (Fe) 240; Кобальт (Co) <1; Медь (Cu) 0,2; Цинк (Zn) 120; Селен (Se) 2; Молибден (Mo) 2,5. Витамины (мкг/г): Витамин С 88; Витамин Н 0,4; Витамин В <sub>1</sub> 25; Витамин В <sub>6</sub> 0,0115; Витамин РР 0,58; Витамин В <sub>12</sub> 0,1; Витамин В <sub>9</sub> 5; Витамин А 8,2 МЕ/г; Витамин Е 0,033 МЕ/г; Витамин D 0,82 МЕ/г; Витамин В <sub>3</sub> 0,536;

### 5.5. Фармакологические препараты витамина D

Лекарственные препараты	Форма выпуска	Дозы
Вит. D <sub>2</sub> (эргокальциферол)	масляный р-р 0,0625% масляный р-р 0,125% масляный р-р 0,5% спиртовой р-р 0,5%	25000 МЕ в 1 мл 50000 МЕ в 1 мл 200000 МЕ в 1 мл 200000 МЕ в 1 мл
Вит D <sub>3</sub> В.О.Н. (холекальциферол)	масляный р-р 0,5%	200000 МЕ в 1 мл внутрь или в/м
Вигантол (холекальциферол)	масляный р-р 0,05%	20000 МЕ в 1 мл
Рокалтрол (кальцитриол)	капсулы капсулы раствор	0,25 мкг в 1 капсуле 0,5 мкг в 1 капсуле 1 мкг в 1 мл
Ван-альфа (альфа-кальцитриол)	таблетки	в 1 табл. 0,25, 0,5 или 1 мкг
Альфа D <sub>3</sub> -Тева	капсулы	в 1 капсуле 0,25 мкг или 1 мкг
А.Т.10 (дигидротахистерол)	масляный р-р 0,1%	40000 МЕ в 1 мл (1 мл содержит 1 мг препарата)
Тахистин (дигидротахистерол)	масляный р-р 0,1%	40000 МЕ в 1 мл (1 мл=24 капли-содержит 1 мг препарата)

### 5.6. Антигипертензивные препараты, рекомендуемые для использования у детей (начало)

Фармакологические группы	Препараты	Дозы
1	2	3
Ингибиторы АПФ	Каптоприл (капотен, капотил, тензиомин)	новорожденные: 0,05–0,1 мг/кг 1-3 раза в сутки; Детям дошкольного и школьного возраста: 0,1–0,5 мг/кг/24ч в 1–2 приема; Подростки: 12,5–25 мг/24ч в 2-3 приема.
	Эналаприл (алкадил, вазолаприл, ренитек, эднит, знам, знал)	новорожденные: 0,05–0,1 мг/кг 1-3 раза в сутки; Детям дошкольного и школьного возраста: 0,1–0,2 мг/кг/24ч в 1–2 приема; Подростки: 5–40 мг/24ч в 1-2 приема.
	Лизиноприл (синоприл)	Подростки: 10 мг/24ч в 1 прием, при необходимости суточная доза может быть увеличена до 20 мг, но не более 80 мг.
	Периндоприл (коверекс, престариум)	Подростки: 4 мг/24ч в 1 прием утром, при необходимости суточная доза может быть увеличена до 8 мг.
	Рамиприл (тритаце)	Подростки: 2,5 мг/24ч, при необходимости в течение 2-3 недель доза может быть увеличена вдвое, но не более 10 мг.
	Цилазаприл (инхибейс, прилазид)	Подростки: 1–1,25 мг/24ч с постепенным повышением дозы при необходимости до 2,5–5 мг/24ч.
	Хинаприл (аккупро)	Подростки: 10 мг 2 раза в сутки, при необходимости дозу можно увеличить (максимальная разовая доза 20 мг).
	Трандолаприл (гоптен)	Подростки: 2 мг/24ч, при необходимости с постепенным повышением дозы в течение 2-4 недель до 4 мг/24ч.
	Мозексприл (мозкс)	Подростки: в начальной дозе 3,75–7,5 мг, средняя суточная доза: 7,5–15 мг, максимальная – 30 мг.
Антагонисты рецепторов к ангиотензину	Фозиноприл (моноприл)	Подростки: 5–20 мг/24ч в 1 прием
	Лозартан (козаар)	25–50 мг/24ч в 1 прием
	Ирбесартан (апровель)	Подростки: 150 мг в сутки в 1 прием, при необходимости дозу удваивают.
Бета-адрено-блокаторы	Валзартан (диован)	до 80 мг/24ч в 1 прием
	Пропранолол (анаприлин, обзидан, пропранобене)	1–12 мг/кг
	Атенолол (атенобене, атенолан, атеносан, принорм, тенормин)	0,8–1,0 мг/кг/24ч за 1–2 приема, подростки: 25–50 мг/24ч за 1–2 приема
	Метопролол (беталок, вазокардин, метогексал, метолол, эгилек)	Подростки: 50 мг/24ч в 1–2 приема
	Пиндолол (вискен)	6 мг/кг/24ч в 2-3 приема
	Бопиндолол (сандонорм)	0,5–2 мг/24ч 1 раз утром. При необходимости через 3 недели доза может быть увеличена до 1,5–2 мг/24ч.
	Ацебутолол (ацекор, сектраль)	Подростки: по 200 мг 2 раза в день до еды
	Надолол (коргард)	1 мг/кг

**5.6. Антигипертензивные препараты,  
рекомендуемые для использования у детей (окончание)**

1	2	3
Блокаторы кальциевых каналов	нифедипин (адалат, кордафен, кордафлекс, кордипин, кордипин-ретард, коринфар, нифадил, нифебене, нифегексал, нифекард, прокардия, санфидипин)	0,25-2 мг/кг/24ч
	Верапамил (изоптин, калан, лекоптин, финоптин)	до 80 мг/24ч
	Амлодипин (амлодис, норваск, нормодипин, стамло)	до 5 мг/24ч
	Лаципидин (лаципил)	Подростки: внутрь в дозе 2 мг/24ч утром, при необходимости дозу можно увеличить до 4 мг/24ч через 3-4 недели.
	Дилтиазем (алдизем, алтиазем, диакордин, диакордин ретард, кортиазем, тиакем)	Подростки: внутрь по 1 капсуле (180 мг дилтиазема) 2 раза в день.

## Приложение 6

**Активность и стадия болезни у детей с нефропатиями и этап лечебного воздействия (М.С.Игнатова, 1989)**

Признак	Степень выраженности признака	Нефропатия		Элемент нефрологической службы и характер помощи
		Приобретенные (степень активности)	Врожденные и наследственные (стадия)	
Экстрауренальные изменения Обменные сдвиги Мочевой синдром	++ +++ +	III	Декомпенсация	Стационар специализированный (лечение)
Экстрауренальные изменения Обменные сдвиги Мочевой синдром	+ ++ +	II	Субкомпенсация	Стационар в некоторых случаях местный санаторий (лечение)
Экстрауренальные изменения Обменные сдвиги Мочевой синдром	- +-	I	Компенсация	Иногда в больнице; оптимально: местный санаторий, поликлиника, однодневный стационар (лечение, диспансеризация, начало реабилитации)
Экстрауренальные изменения Обменные сдвиги Мочевой синдром	- --	0	*	Поликлиника, стационар, курорт (диспансеризация, реабилитация)

Примечание. Изменения: (++) – значительные; (+) – умеренные; (-) – отсутствуют; (+-) – могут быть или отсутствуют.