

**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
Самаркандский Государственный Медицинский Институт**

На правах рукописи

УДК 616.12.61.053

ГОЙИБОВА НАРГИЗА САЛИМОВНА

**Факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений у
детей с хронической болезнью почек**

5A510201-ПЕДИАТРИЯ

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание академической степени магистра по педиатрии

Научный руководитель:

д.м.н., проф. Ишкабулов Дж.И.

Самарканд – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	8
1.1. Концепция «Хронической болезни почек»; определение, критерии диагностики, классификация.....	8
1.2. Факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений при хронической болезни почек	23
Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	31
2.1. Клиническая характеристика обследуемых пациентов.....	31
2.2. Методы исследования.....	38
Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ...42	
3.1. ЭхоКГ показатели у больных в зависимости от стадии хронической болезни почек.....	42
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	55
ВЫВОДЫ.....	61
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	62
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	63

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

НКФ	Национальный Почечный Фонд США
АД	артериальное давление
ГМЛЖ	гипертензия миокарда левого желудочка
ГУ	гиперурикемия
ДА	диаметр корня аорты
ДЛП	диаметр левого предсердия
ДЛПП	дислиппротеинемия
ДПЖ	диаметр правого желудочка
ЗПТ	заменная почечная терапия
ИАПФ	ингибиторы ангиотензин превращающего фермента
ИММЛЖ	индекс массы миокарда ЛЖ
ИМС	инфекция мочевой системы
КДД	конечно-диасталический диаметр
КДР	Конечно- диастолический размер
КСР	Конечно- систолический размер
МАУ	микроальбуминурия
МК	мочевая кислота
МКБ	мочекаменная болезнь
ММЛЖ	масса миокарда левого желудочка
МО	минутный объем
МС	метаболический синдром
НДСТ	недифференцированная дисплазия
НОНР	научное общество нефрологов России
О	ожирение
ОКСТР	оксидативный стресс
ОМС	органы мочевой системы
ОТСЛЖ	относительная толщина стенок ЛЖ
ПН	почечная недостаточность
ППТ	площадь поверхности тела
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СРБ	С-реактивный белок
ССО	сердечнососудистые осложнения
ССС	сердечнососудистая система
ТПН	терминальная почечная недостаточность
ФР	факторы риска
ХПН	хроническая почечная недостаточность
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ	электрокардиография
ЭхоКГ	эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Проблема патологии органов мочевой системы (ОМС) является проблемой нарастающей актуальности, как в терапевтической, так и в педиатрической практике по ряду существенных причин, прежде всего, с высокой распространенностью заболеваний ОМС у детей, их склонностью к хроническому, рецидивирующему течению и нередким исходом в хроническую почечную недостаточность (ХПН) уже в детском или молодом, цветущем возрасте [81]. Нередкая пролонгация патологии во взрослый возраст с последующим развитием ХПН в молодом возрасте [17,74]. Худшая выживаемость больных нефропатиями, с дебютом нефропатологии в детском возрасте [18,30]. Во всем мире, в последние годы, отмечается отчетливое увеличение частоты заболеваний ОМС, как у взрослой [64,71,78,123], так и в детской популяции [16,95]. Увеличивается и инфекционная патология ОМС, нарастает их удельный вес в структуре ОМС у детей [24]. Среднегодовой рост заболеваемости инфекций мочевой системы (ИМС) составляет 6,1 % [88]. В структуре причин терминальной почечной недостаточности пиелонефрит составляет 15,4 % [46]. По нашим данным в структуре общей госпитализированной нефрологической заболеваемости больных ХПН составляет более 2 % [19]. У детей начавших лечение заменой почечной терапии (ЗПТ) в детстве, отмечается высокий уровень общей летальности, превышающей в 30 раз, чем у детей не имеющих ТПН [126]. Как следствие указанных причин, во всех странах мира растет число больных ТПН [62,71], чему способствует отсутствие в настоящее время эффективной системы первичной профилактики заболеваний ОМС [18,32], зачастую недоступность этиологической терапии [43] и недостаточная эффективность патогенетической, т.н. «активной» терапии, нарастание частоты врожденных и наследственных нефропатий, а также эконефропатологии [46,86]. Существуют сложности в обеспечении всех

нуждающихся в высокотехнологической ЗПТ, да и неудовлетворительные результаты отдаленного прогноза, даже такой терапии, увеличение смертности в детском и относительно молодом возрасте от сердечно-сосудистой смертности на этом фоне [14,64,85,88,96]. Главной причиной смерти больных ХБП, являются сердечно-сосудистые осложнения [64,108]. Доказано, что снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² является пороговой величиной и является самостоятельным фактором риска (ФР) развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП [70]. Фактически, недоживают до терминальной стадии почечной недостаточности более 45 % пациентов с 4 стадии ХБП [82]. Таким образом, актуальность проблемы различных аспектов нефрологии вообще, в педиатрии в частности, не снижается, а прогрессивно нарастает. Опасность для пациентов со сниженной функцией почек, представляет не только постоянно-сохраняющийся риск её дальнейшего прогрессирования, но и вероятность фатальных сердечно-сосудистых осложнений - гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), хронической сердечной недостаточности [119,135]. Многие известные факторы риска хронической болезни почек (АГ, ожирение, МС) одновременно являются традиционными факторами сердечно-сосудистой заболеваемости, что признаётся, как нефрологами, так и кардиологами [42]. В тоже время, у больных с ХБП формируются ряд нетрадиционных факторов (анемия, гиперазотемия, гипергомоцистеинемия), ускоряющие и усугубляющие развитие сердечно-сосудистой системы, своевременное выявление и коррекция которых, позволит повлиять на прогноз пациента.

Цель работы: Изучить структуру факторов риска сердечно-сосудистых осложнений у больных ХБП, обусловленной хроническим гломерулонефритом и интерстициальным нефритом.

Задачи исследования:

1. Изучить клинико-лабораторные особенности различных додиализных стадий ХБП при хроническом гломерулонефрите.
2. Определить частоту, структуру факторов риска развития сердечной недостаточности в зависимости от стадии ХБП.
3. Установить частоту сердечно - сосудистых осложнений при различных стадиях ХБП при ХГН и оценить эффективность ренопротекторной терапии.

Научная новизна: Кардио-ренальный континуум является новой концепцией, разрабатываемой лишь в последние годы мировым нефрологическим сообществом. Полученные результаты о структуре, сроках возникновения, о возможностях своевременной коррекции нарушений сердца отражает интерес к данной проблеме в современной научной и практической нефрологии.

Практическая значимость исследования: заключается в том, что раннее выявление сердечно-сосудистых осложнений (гипертрофия левого желудочка, ХПН) позволяет провести своевременную кардиопротективную терапию и, тем самым, улучшить прогноз пациента.

Объектом исследования явились 38 больных в возрасте от 3 до 14 лет с ХБП, обусловленной хроническим гломерулонефритом, среди них с нефротической формой - 12 больных, с гематурической формой -12 детей с и дисметаболическим интерстициальным нефритом – 14 больных. Стадии ХБП устанавливались согласно критериям KDIGO (2002). Контрольную группу составили 10 практически здоровых детей того же возраста, без отягощенности семейного анамнеза нефро- и кардиопатологией.

Апробация работы. Основные результаты исследования доложены и обсуждены на научно-практической конференции молодых учёных СамГосМИ с международным участием (2013,2014).

Публикации: По теме диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 4 журнальных статьи 6 тезисов.

Внедрение результатов работы. Результаты проведенных исследований внедрены в нефрологическом отделении Самаркандского Областного Детского Многопрофильного медицинского центра (СОДММЦ).

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 71 страницах компьютерного текста, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 10 таблицами и одной выпиской из истории болезни.

Работа выполнена на базе кафедры госпитальной педиатрии № 2 СамМИ (зав.каф. доцент Юлдашев Б.А.) в СОДММЦ (главный врач- проф. М.К.Азизов).

ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Сердечно-сосудистые осложнения при хронической болезни почек у детей

1.1. Концепция «Хронической болезни почек»: определение, критерии диагностики, классификация.

Новая тенденция в нефрологии, появление концепции «Хроническая болезнь почек» в терапевтической нефрологии (2002), а затем в педиатрической нефрологии (2003). В настоящее время, данная концепция получила общее мировое признание и используется как в терапевтической, так и в педиатрической нефрологии в клинической практике и научной деятельности [64,84].

Основной характеристикой хронической болезни почек (ХБП), является прогрессирующее течение заболевания и развитие хронической почечной недостаточности (ХПН) в разные сроки, которые зависят от адекватности проводимой терапии на ранних стадиях почечной недостаточности и характера первичного заболевания почек [65]. К концу XX века, когда было установлено, что механизмы прогрессирования различных по этиологии и патогенезу нефропатий идентичны, а меры профилактики могут заключаться в замедлении темпов прогрессирования почечной недостаточности [68], возник вопрос о создании единой концептуальной модели патофизиологического состояния, которая могла бы отражать единый подход к замедлению прогрессирования почечной недостаточности (ПН) при разных нефропатиях [67]. Основной целью явилось улучшение исходов у пациентов ХБП за счет ранней оценки функционального состояния почек по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), проведения нефропротективной терапии, направленной на снижение темпов прогрессирования патологии [17], позволяющей реально отдалять сроки развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) и начало заместительной почечной терапии (ЗПТ), уменьшать количество летальных осложнений [65]. Этому способствует использование

предложенной Национальным Почечным Фондом (National Kidney Foundation- NKF) США концепции «Хроническая болезнь почек»-ХБП (Chronic Kidney disease-CKD): National Kidney Foundation KD: clinical practice guidelines for chronic Kidney disease: evolution, classification and stratification, опубликованной в Am.J. Kidney dis.-2002): 39(Suppl.1)S1-S 266.

Согласно рекомендациям KDIGO, под термином ХБП следует понимать:

1. Структурные или функциональные изменения со стороны почек со снижением или без снижения СКФ, существующие на протяжении не менее 3 мес. и проявляющиеся отклонениями, выявленными по данным анализов крови/мочи, или по данным визуализирующих методов исследования почек, включая гистологические данные, получаемые при нефробиопсии;
2. Снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² на протяжении не менее 3 мес. с выявленными симптомами нефропатии или без отчетливого присутствия клинических признаков болезни почек.

Это положение особенно важно, потому что процесс фиброзирования почечной ткани длительно может быть мало – или даже бессимптомным и выявляться только при специальных методах исследования [17].

Основная цель объединения нефрологических заболеваний термином ХБП - необходимость объективной оценки функционального состояния почек у больных, которая проводится на основании определения СКФ, что позволяет оценить темпы прогрессирования патологии и своевременно начинать ренопротективные мероприятия. На первых этапах ХБП - это включение в лечение иАПФ, БАТП и при необходимости статинов. Для расчета СКФ у взрослых используется формула Кокрофта–Голта, у детей формула Шварца.

Выделяют пять стадий ХБП:

-I стадия - СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м²

- II стадия - легкое снижение СКФ в пределах 89-60 мл/мин/1,73 м²
- III стадия - умеренное снижение СКФ до 59-30 мл/мин/1,73 м²
- IV стадия - тяжелое поражение почек при СКФ 29-15 мл/мин/1,73 м²
- V стадия - соответствует ТХПН, когда СКФ < 15 мл/мин/1,73 м²

Критерием снижения функции почек является уровень СКФ стандартизированной на поверхности тела ниже 90 мл/мин/1,73 м². При СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в течение больше 3 месяцев устанавливают диагноз ХБП, даже при полном отсутствии других маркеров почечной патологии (протеинурии и др).

В Национальных рекомендациях (Россия, 2012) приведены следующие основные признаки ХБП (табл 1.1)

Таблица 1.1.1

Основные признаки, позволяющие предполагать наличие ХБП

Маркер	Примечания
Повышенная альбуминурия/протеинурия	У каждого больного с ХБП следует определить уровень альбуминурии/протеинурии поскольку этот показатель имеет важное значение для диагностики ХБП, оценки прогноза её течения, риска сердечно-сосудистых осложнений, а также выбора тактики лечения
Стойкие изменения в осадке мочи	Эритроцитурия (гематурия), цилиндрурия, лейкоцитурия (пиурия)
Изменения электролитного состава крови и мочи	Изменения сывороточной и мочевой концентрации электролитов, нарушения кислотно-щелочного равновесия и др.
Изменения почек по данным лучевых методов исследования	Аномалии развития почек, кисты, гидронефроз, изменение размеров почек и др.
Патоморфологические изменения в ткани почек, выявленные при жизненной нефробиопсии	Признаки активного необратимого повреждения почечных структур, специфические для каждого хронического заболевания почек, и универсальные маркеры нефросклероза, указывающие на «хронизацию» процесса.
Стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м ²	Указывает на наличие ХБП даже при отсутствии повышенной альбуминурии/протеинурии и других маркеров повреждения почек.

Последующие исследования показали, что почечный и сердечно-сосудистые прогнозы у больных ХБП в 3 стадии неодинаковы: в группе лиц с СКФ от 59 до 45 мл/мин/1,73 м² весьма высок сердечно-сосудистый риск при умеренных темпах развития ТПН, то у пациентов с СКФ в пределах от 44 до 30 мл/мин/1,73 м² риск развития ТПН оказывается выше, чем летальных сердечно-сосудистых осложнений [68,119]. Поэтому, в настоящее время, классификация ХБП выглядит следующим образом (табл.2):

Таблица 1.1.2.

Классификация ХБП

	Обозначение	Характеристика	Уровень СКФ
Стадии по СКФ, описание и границы (мл/мин/1,73 м ²)	C1	Высокая или оптимальная	>90
	C2	Незначительно сниженная	60-89
	C3а	Умеренно сниженная	45-59
	C3б	Существенно сниженная	30-44
	C4	Резко сниженная	15-29
	C5	Терминальная почечная недостаточность	<15

Как видно из таблицы стратификация стадий ХБП проводится единым числовым показателем СКФ - (мл/мин/1,73 м²). Уровень СКФ является маркером для стратификации стадии ХБП, но ассоциируется степенью тяжести дисфункции эндотелиальной системы [70], является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений [71,124].

Для скрининга на ХБП, амбулаторных и стационарных пациентов и условно здорового населения Научное общество нефрологов России (НОНР) рекомендует пользоваться формулой Шварца(Schwartz) :

$СКФ = k \cdot \text{Рост} / \text{Scr}$, где

Рост, см; Scr-концентрация креатинина в сыворотке крови;

K - возрастной коэффициент

Таблица 1.1.3.

Значение k для формулы Шварца

Возраст	k для Scr, мг/100 мл	k для Scr, мкмоль/л	k для Scr, ммоль/л
<1года	0,33	29	0,033
>1года	0,45	40	0,045
2-12 лет	0,55	49	0,055
13-21 год М	0,70	62	0,070
Ж	0,55	49	0,055

Термин «ХБП» является наднозологическим понятием, объединяющим любые варианты патологии органов мочевой системы (ОМС), независимо от этиологии и, в тоже время, ни в коей мере не отменяет этиологического подхода к терапии конкретного заболевания почек [120]. Напротив, в каждом случае ХБП, следует стремиться к идентификации конкретной этиологической причины развития повреждения почек (нозологии) и проведению направленной терапии. ХБП как самостоятельной диагноз может быть поставлен в исключительно редких случаях, когда несмотря на тщательное обследование пациента не удаётся установить нозологический диагноз [93]. Имеющиеся к настоящему времени данные, указывают на то, что риск общей и сердечно-сосудистой смертности, развития ТПН, острого повреждения почек и прогрессирования ХБП существенно отличаются в зависимости от уровня мочевой экскреции альбумина в любом диапазоне СКФ. Поэтому KDIGO рекомендует провести индексацию альбуминурии-протеинурии и внести в диагноз [119,120].

Таблица 1.1.4

Индексация альбуминурии/протеинурии

Индексация, описание и границы(альбумин, мг/креатинин, г)				
АО	A1	A2	A3	A4
Оптимальная	Повышенная	Высокая	Очень высокая	Нефротическая
<10	10-29	30-299	300-1999	≥2000

У больных с A3-A4, соответствует протеинурии ≥0,5 г/сут, для оценки тяжести поражения почек вместо исследования альбуминурии, с

точки зрения, экономии бюджета, можно использовать определение общего белка в суточной моче или отношения общий белок/креатинин в утренней порции мочи.

Приведем несколько примеров формулировки диагноза (НОНР):

*Сахарный диабет, тип 2. Диабетический гломерулосклероз, ХБП С3а А3

*IgA нефропатия. Изолированный мочево́й синдром. ХБП С3б А3 и т.п.

Поскольку, во всем мире растет распространенность ХБП и ТПН [16,71,78, 84,95], она относится к категории заболеваний названных, ВОЗ неинфекционной эпидемией XXI века: ХБП, сахарный диабет, гипертония, ожирение, метаболический синдром [2]. Считается, что ХБП страдает 10 % населения планеты [79]. М.С Игнатова и соавт. (2008) задавшись вопросом: можно ли все нефрологические заболевания в детском возрасте относить к ХБП, на основе анализа эпидемиологических и катамнестических исследований пришли к заключению о том, что, да, практически, каждое нефрологическое заболевание у детей на определенной стадии развития относится к категории ХБП [16]. При этом, подчеркнули важность в детской нефрологии, оценки тубулярных функций, как ранней стадии ХБП [4,31,64,84]. Первичная профилактика ХБП на современном уровне развития медицины остается не реальной [31]. Многие факторы могут быть этиологическими или предрасполагающими к их возникновению. Под термином «факторы риска» понимают ряд факторов внешней и внутренней среды, которые:

- Ассоциированы с большой частотой возникновения заболеваний, по данным популяционных исследований.
- Увеличивают риск развития заболевания, по данным проспективных популяционных исследований.
- Их устранение или коррекция способствуют снижению развития заболевания и предупреждению обострений [42]. В концептуальной модели ХБП NKF и KDIGO предпринята попытка классифицировать ФР развития ХБП [15,67,119].

Таблица 1.1.5

Факторы риска развития ХБП (А.В. Смирнову с соавт., 2008.)

Типы	Определение	Описание
Факторы, повышающие возможное развитие ХБП	Увеличение восприимчивости почечной паренхимы к повреждению	Семейного анамнеза, отягощённого по ХБП. Снижение размеров и объема почек, низкая масса тела при рождении или недоношенность, расовые различия, низкий материальный и образовательный уровень
Факторы инициации	Вызывают повреждение почечной паренхимы	Диабет, высокое АД, аутоиммунные заболевания, инфекции мочевых путей, мочекаменная болезнь, обструкция мочевых путей, лекарственная токсичность
Факторы прогрессирования	Способствуют дальнейшему повреждению почечной паренхимы, после его возникновения, ускоряют снижение почечных функций	Высокая степень протеинурии, высокое АД, плохой контроль гликемии при СД, дислипидемия, курение
Факторы риска терминальной почечной недостаточности	Увеличение способствующей заболеваемости и смертности при ПН	Низкая диализная доза, временный сосудистый доступ, низкий уровень альбумина, высокий уровень фосфора, анемия, позднее начало диализа.

Однако, такое разделение риск факторов ХБП не является бесспорным, так как, практически, невозможно провести грань между факторами инициации и прогрессирования [67]. Наконец, у части известных на сегодняшний день факторов риска, например, сезонов года, эоклиматические факторы, особенности течения беременности и др. [47].

С практической точки зрения, считается более рациональным говорить о ФР развития и прогрессирования ХБП, подразделяя их на потенциально модифицируемые и немодифицируемые [67].

Таблица 1.1.6

Факторы развития ХБП (А.В.Смирнов и соавт, 2008)

Немодифицируемые	Модифицируемые
Пожилой возраст Мужской пол Исходно низкое число нефронов (низкая масса тела при рождении) Расовые и этнические особенности Наследственные факторы (в том числе семейный анамнез по ХБП)	Диабет Артериальная гипертензия Аутоиммунные болезни Системные инфекции Инфекции и конкременты мочевых путей Обструкция нижних мочевых путей Лекарственная токсичность Высокое потребление белка Дислипидемия Табакокурение Ожирение/метаболический синдром Гипергомоцистеинемия Беременность

Наряду с ФР развития ХБП выделяют факторы прогрессирования ХБП (таб. 1.7).

Таблица 1.1.7

Факторы прогрессирования ХБП

Немодифицируемые	Модифицируемые
Пожилой возраст Мужской пол Исходно низкое число нефронов (низкая масса тела при рождении) Расовые и этнические особенности	Персистирующая активность основного патологического процесса Высокие уровни - системного АД - протеинурии Плохой метаболический контроль СД Ожирение/метаболический синдром Табакокурение Анемия Метаболический ацидоз Беременность Нарушения кальций-фосфорного обмена (гиперпаратиреоз)

В детской нефрологии важно иметь ввиду специфические факторы формирования хронической почечной патологии. В результате улучшения медицинского обслуживания, развития перинатальной медицины стало возможным сохранить жизнь детям с низкой и экстремально низкой МТ. А также доношенных детей с врожденной патологией, тяжело травмированных, перенесших критические состояния, из-за чего из года в год возрастает не только частота выявления детской инвалидности [6], но и контингент детей угрожаемых по ХБП в постнатальном периоде [18,31] и ТХПН. Они, в свою очередь, требуют высокотехнологической, дорогостоящей заменной почечной терапии (ЗПТ), обеспечить которой всех нуждающихся в ней, в настоящее время, сильно затруднено [39]. Необходимость в пересадке донорских органов и тканей, за последние годы, удвоилась и продолжает увеличиваться ежегодно на 15 % в год и удовлетворяется только для пациентов до 65 лет всего на 5-6% [60]. Низкая масса тела при рождении ассоциирована высокой частотой развития таких заболеваний как гипертония, ожирение, ХБП, СД, метаболический синдром [50,59,69]. Параллельно, с ростом частоты указанных заболеваний в человеческой популяции во всем мире растет частота ХБП и ТХПН [44, 61,64]. Растет также распространенность управляемых факторов риска хронических неинфекционных заболеваний у детей. Так, по данным С.Е.Лебедевой и Г.Ю.Евстефиевой (2011), результаты мониторинга в течение 10 лет показали, что у детей школьного возраста распространенность избыточной массы тела (ИМТ) с 1995 по 2005 гг. возрос с 15,3% до 18,5% ($p < 0,05$), АГ с 2,2% до 11,6%, дислипидемия с 24,4% до 43%, курение с 17,8% до 28,6%, низкая физическая активность с 56,1% до 61%. При этом 34% детей школьного возраста имели сочетание нескольких факторов. Растут показатели детской инвалидности: в Российской Федерации заболевания ОМС, как причины инвалидности [13], составляют около 14% от всех соматических заболеваний, приведших к детской инвалидности [54]. При этом считают,

что при хронических заболеваниях ОМС реальное оформление инвалидности соотносится с числом нуждающихся, как 1:4,4 [22]. В структуре причин инвалидности среди 287 детей инвалидов, наиболее частыми были гипо - аплазия почек - 25,7%, гломерулонефрит (ГН) - 23%, хронический пиелонефрит (ХП) - 11,9%, гидронефроз - 7,9%, МКБ-14,8%. Причем, 27 % инвалидов, вследствие ХБП, нуждаются в постороннем уходе [37]. ДМН и МКБ, которые относятся, несомненно, к категории ХБП, в экологически неблагоприятных регионах стоят по частоте на одном из первых мест(81). Узбекистан (вся Средняя Азия), как известно, является напряженным очагом эндемической МКБ [76]. Среди экологически провоцируемых групп заболеваний, патология ОМС, частота которых определяется экологической обстановкой от 114 до 122, достигая 304 больных на 1000 обследованных при уровне на контрольных участках 28:1000. В структуре нефропатологии на первом месте стоит пиелонефрит, на втором ДМН [33]. В экологически неблагоприятных регионах выявлен мутантный эффект в отношении ферментов, ответственных за пуриновый обмен [16], а последние способствуют к подавлению иммунологической резистентности организма [49]. В условиях Узбекистана, в формировании негативной экосреды, участвуют комплекс природных климатических факторов (длительная тепловая нагрузка, высокая естественная радиационная нагрузка - гиперинсоляция) и антропогенное загрязнение окружающей среды (высокая ксенобиотическая нагрузка), при наличии высокой частоты кровнородственных браков [19].

Одной из ключевых эпидемиологических тенденций современности, значение которых усиливается, является неуклонный рост числа лиц с ожирением и ассоциированных с ним состояний – заболеваний сердца, сосудов, почек и сахарный диабет (СД) [61]. У детей и подростков к концу XX века, в развитых странах мира распространенность избыточной массы тела составляет до 25%, ожирения -15% [8]. Практически, во всех регионах мира количества больных О неуклонно растет и удваивается каждые три

десятилетия. Такая ситуация является одной из причин повышения частоты заболеваний ассоциированных ХБП, СД, АГ. Одним из важных аспектов изучения осложнений О, является ГУ, концентрация которой в крови коррелирует с уровнем триглицеридов и степенью выраженности абдоминального ожирения [60]. Популяционное значение ожирения, во многом, определяется состоянием ассоциированных с – СД, ГУ, ХБП, АГ, ДЛПП, которые при наличии инсулинорезистентности, объединяются как “метаболический синдром” (МС), который, в свою очередь, ассоциирован с значительным увеличением риска СД. Однако, органом мишенью являются и почки, вовлечение которых нередко определяют прогноз таких больных [25]. Результаты клинических и эпидемиологических исследований последних лет, свидетельствуют о том, что развитие нефропатии возможно при отсутствии этих метаболических нарушений [114], под воздействием медиаторов вырабатываемых непосредственно жировой тканью - гиперлептинемия, аденопектина, компонентов РААС вырабатываемых жировой тканью [137,142].

В настоящее время, О рассматривают на ряду ведущих общепопуляционных ФР ХБП. Так, при исследовании 86 взрослых больных с О без первичных заболеваний почек, не страдающих системными заболеваниями, АГ, циррозом, ХБП - выявлено у 32 пациентов [38%] : I стадии- у 56%, II стадии - у 28% и у 6% III стадией ХБП [61]. Для О характерна специфическая нефропатия (фокально-сегментарный гломерулосклероз), заболеваемость которой за последнее 15 лет возросла в 10 раз [64]. Выявлена положительная коррелятивная связь между ИМТ и СКФ [144]. Такие ФР развития и прогрессирования ХБП, как АГ, гиперхолестеринемия (дислипидемия), МАУ, О, МС, СД, инфекции, курение относятся к модифицируемым [67], являются высочайшим ФР основных заболеваний ССС, ХБП цереброваскулярных заболеваний, АГ, СД2; [77], и как генетически детерминированное состояние имеет глубокие и достоверные истоки в пренатальном,

неонатальном, во всем детском возрасте (34). МС у детей представляет собой комплекс гормонально - метаболических расстройств – ФР омоложения заболеваний ассоциированных этим синдромом [64,101]. Подтверждением сказанного является то, что при наличии МС ХБП встречается в 3,5 раза чаще, чем в общей популяции [142], причем при наличии одного из компонентов МС ХБП распространенность ХБП в популяции составляет 0,9%, если же присутствуют все пять компонентов, частота ХБП увеличивается более чем в 10 раз - 9,2% [101]. Все компоненты МС: О, дислипидемия, АГ, ГУ представляют собой общепризнанных ФР развития и прогрессирования ХБП [17,41,64,71,122]. У детей и подростков с избыточной массой тела и О в возрасте 2,5-17 лет (n=552) выявлено абдоминальное ожирение у 21,3 и 96% соответственно, дислипидемия у 34% и 51,8%, инсулинорезистентность 25,5 и 59,4%. Гиперурикемия имела у детей первой группы у 19,1% ($399,3 \pm 7,1$ мкмоль/л), во второй группе у 35,7% ($437,6 \pm 6,8$ мкмоль/л) [50]. Все эти факторы известны, как ФР развития и прогрессирования ХБП, АД, СД, [23,60]. Гиперурикемия в настоящее время, рассматривается как часть сердечно - сосудистого континуума, как ФР развития хронической сердечной недостаточности и маркер его неблагоприятного течения [28]. При повышении уровня МК в сыворотке крови вероятность развития ХБП возрастает на 7-11% [146]. ГУ способствует нарастающему тубулоинтерстициальному фиброзу почек, со снижением концентрационной и в дальнейшем фильтрационной функции почек [116]. Гипоксия, как результат существующей дисфункции ССС повышает активность ксантиноксидазы (КСО), которая катализирует в качестве фермента трансформации гипоксантина в ксантин, а последнего в МК [92]. При ХСН ГУ обусловлена не только повышением активности КСО, но и со сниженной функций почек. Существующие данные позволяют рассматривать бессимптомную ГУ не только как ФР развития ХБП и его прогрессирования, но и в качестве компонента сердечно- сосудистого

континуума, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, воспаления, внутриклубочковой и артериальной гипертензии, а также хронической сердечной недостаточности [28,113]. Наблюдения в течение 11,8 лет выявили, что повышенный уровень МК связан с возникновением ХСН. В другой работе показано, что при повышении её на 59,7 мкмоль/л (1 мг/дл), риск развития ХСН у них возрастает на 12% [105]. Один из важнейших постулатов медицинской науки – предупреждение заболеваний у лиц зрелого возраста с детства [73]. ФР формирования нефропатии при О является диабетическая и уратная нефропатия, АГ [112], гиперинсулинемия [103]. МС встречается у 60% лиц с ФР ССО [36]. При МС риск развития ССО в 5-6 раз выше, чем отдельно взятых факторов риска [36]. При избыточной МТ и О пропорционально его степени до 60% больных имеют МС [36]. Частота МС среди детей и подростков с О составляет 53% [5]. Учитывая высокую частоту поражения почек при МС, следует следить не только за метаболическими параметрами АД, но и функцией почек [11]. У больных фокально - сегментарным гломеруло-склерозом (ФСГ) при ожирении выявлена положительная корреляция между индексом массы тела (ИМТ) и уровнем суточной протеинурии [132]. При биопсии почки у больных с ожирением, помимо гломеруло-склероза, выявили достоверную по сравнению с таковым у лиц с нормальной МТ, увеличение гломерул в размерах гломеруломегалию [25]. Развитие нефропатии при О связывали с СД типа 2, АГ и ГУ. Однако, эпидемиологические исследования показали независимую от наличия метаболических нарушений связи О с поражением почек [121]. Считают, что увеличение протеинурии при О связано с длительной гломерулярной гиперфилтратцией [145]. При “обменных” нефропатиях (в т. ч. диабетической и уратной) ведущим механизмом поражения почек является эндотелиальная дисфункция [51,85], под влиянием вырабатываемых адипоцитами цитокинов, гормонов, в частности лептина, которые провоцируют эндотелиальную дисфункцию (ЭД), маркером

которого является микроальбуминурия(МА) [147]. Одним из возможных механизмов действия гиперлептинемии является стимуляция РААС, с соответствующими последствиями [61], способствующей прогрессированию ХБП. У больных О увеличен риск возникновения и распространенность альбуминурии, стойкого снижения СКФ и ТПН [109]. МС у ребенка означает повышенный риск развития у него во взрослом периоде заболеваний ССЗ, СД2, ХБП, АГ. Этот риск существует у пациента с раннего возраста, генетически детерминирован [139]. В педиатрии ГУ с научной точки зрения изучается давно, установлено, что ГУ может задолго предшествовать клиническим проявлениям АГ, подагры, ещё в детском возрасте [6,21,75,80]. ГУ документирована 6 - 10% в общей популяции детей [60], 74% подростков с эссенциальной АГ [58] .

Снижение СКФ ниже 60 мл/мин ассоциируется с высокой летальностью, вследствие ССО, и не зависит от других сопутствующих заболеваний и рисков [96] , т.е. существует достоверная обратная связь между значениями СКФ и риском возникновения ССО [151]. Начальные стадии ХБП сопровождаются увеличением частоты ССО в независимости от действия традиционных ФР, что позволяют расценивать с ХБП в качестве самостоятельного фактора риска сердечно-сосудистых событий [64]. У лиц с начальными стадиями ХБП (СКФ<60 мл/мин) отмечались высокие значения СРБ (ОКСС) и относительный риск развития ССО у них был в 1,73 раза выше, чем у пациентов с сохраненной СКФ и нормальным уровнем СРБ [124]. Сочетание дисфункции сердца и почек усугубляет нарушение каждого органа, повышает летальность от - кардиоренального синдрома [87,131]. М.В.Эрман, Т.В.Первунина (2012) приводят информацию из отчета United States Renal Date System (USRDS) о том, что 20-25% детей при хроническом диализе умирают от кардиоваскулярных заболеваний, в то время, как в популяции детей частота смерти от этих причин <3%. Показатель смертности от ССО пациентов ТПН в 1000 раз выше, чем популяционный показатель [129].

Многие авторы отмечают важность выявления у новорожденных младенцев и детей раннего возраста наличие признаков синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ), поскольку, данный синдром сопровождается почечным дизэмбриогенезом, определяющим предрасположенность индивидуума к развитию нефропатий и терминальной почечной недостаточности [1,17,35,83]. В семьях НДСТ распространенность болезней почек в поколении пробандов (детей 8-11 лет) составило 51,7%, в возрасте 5-7 лет 40,4%, в поколении родителей 22,9%, в поколении бабушек и дедушек -19,3% [7,48]. В настоящее время, установлено, что заболевания почек у женщин способно программировать развитие нефропатии у потомства в постнатальном периоде [10,18,21,75]. Эпидемиологические исследования показывают, что частота заболеваний ОМС максимально (>70 %) в семьях с нефропатологией [94].

1.2. Факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений при хронической болезни почек

В настоящее время заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС), является главной причиной смерти больных с ХБП [9,18,40,108,119,136]. Структура ССЗ включает артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца (ИБС), ХСН [42,64]. Уже в ранней стадии, почти, у всех больных с ХБП присутствуют такие ФР ССО, как АГ, дислипотеинемия (ДЛП), а также протеинурия [149]. Легкая дисфункция почек уже является существенным фактором риска развития ССО [26]. К нетрадиционным ФР ССЗ при ХБП выявляется увеличение индекса массы тела (ИМТ), АГ, ДЛП, гипергомоцистенемия, курение. В настоящее время, четко сформированы понятия о кардиоренальном синдроме, как клинический подход [41,84] и кардиоренальный континуум, как патофизиологическое обоснование ССО [38,64]. Сам факт снижения СКФ при ХБП, является независимым ФР развития ССО, так как возникают нетрадиционные ФР: альбуминурия/протеинурия, системное

воспаление, оксидативный стресс, анемия, гипергомоцистенемия, ГУ [64]. Наиболее современный метод оценки протеинурии - определение белка в утренней моче с пересчетом на креатинин, определяемой в этой же порции мочи. В норме этот показатель должен быть $\leq 0,2$ мг/ммоль креатинина. Протеинурия диагностируется также при определении тест палочкой в количестве \geq «+» или 0,1 г/л [105], при определении с сульфосалициловой кислотой $>0,03$ г/л. При количестве белка в моче ≥ 50 мг/кг/сутки протеинурия называется «нефротической» [18]. Протеинурия, как маркер хронического заболевания почек, известно со времени Гиппократ [55] и основоположника клинической нефрологии R.Bright [41]. С тех времен не прекращались в клинической нефрологии исследования по изучению протеинурии. Долгие годы обсуждался вопрос: протеинурия симптом или один из патогенетических факторов? [56]. На основании морфобиоптических и клинических исследований установлено, что плазменные белки, прошедшие через гломерулярную мембрану приобретают способность оказывать повреждающее действие («нефротоксин») на ткани почек, усиливать воспаление, индуцировать почечный фиброгенез. При этом эпителиальные клетки проксимальных канальцев являются основной мишенью [42]. Патологическая протеинурия делится на минимальную (до 1,0 г/сут), умеренную (>1 г/сут или >4 мг/м²/сут) и значительную ($>3,0$ г/сут или ≥ 40 мг/м²/сут) [18,45].

Микроальбуминурия (МАУ) - это альбуминурия в пределах 30-300 мг/сут [70]. Согласно Конференцией KDIGO (Лондон, 2009) в место традиционной терминологии «нормоальбуминурия, микроальбуминурия – макроальбуминурия(протеинурия), предложены следующие термины: «оптимальный»(<10 мг/г креатинина), «высоконормальный» (10-29 мг/г креатинина), «повышенный»(30-299 мг/г креатинина), «высокий»(300-2000 мг/г креатинина), «нефротический» (>2000 мг/г креатинина). Микроальбуминурия (МАУ) - наиболее ранний признак развившейся дисфункции гломерулярных эндотелиоцитов [41,130] и последняя является

ведущей причиной поражения почек и ССС [51,85,106]. Однако, только в конце XX века медицинское сообщество оценила важность МАУ, как изолированный предвестник ХБП и СС смертности [103]. По данным мультицентровых исследований, МАУ выявляется у 20-30 % больных АГ, 25-40% - при СД 2, и 5-7% в общей популяции здоровых лиц [64]. МАУ связана со всеми компонентами МС и отражает наличие в организме генерализованную эндотелиальную дисфункцию, лежащей в основе развития ХБП и ССО, также их прогрессирования [141]. Альбуминурия в исходной концепции ХБП-K/DOQJ рассматривалась в качестве маркера поражения почек. При снижении СКФ от стадии к стадии ХБП увеличивается общая и СС смертность [111]. Однако анализы доказали, что почечный и СС прогнозы оказались не одинаковы в группах больных с ХБП 3 стадии СКФ от 59 до 45 мл/мин/1,73 м² и от 44 до 30 мл/мин/1,73 м². В данной ситуации, более важным прогностическим признаком является уровень альбуминурии [66]. При протеинурии <1,0 г/сут клубочковая фильтрация снижается на 3-4 мл/мин/год, при >3,0 г/сут она снижается на 7-14 мл/мин/год [131]. Объективные и субъективные симптомы уремии начинают появляться только тогда, когда утрачена функция, по крайней мере, двух третей от общего числа нефронов. До этого момента, ХБП протекает бессимптомно. Это обусловлено способностью оставшихся нефронов компенсаторно гипертрофироваться [90].

Повышение уровня МК признается в качестве маркера снижения почечной функции [108], имеет достоверную обратную зависимость с уровнем СКФ [98] и является ФР скорости прогрессирования этого процесса. Динамика изменения СКФ во времени помогает оценку скорости прогрессирования болезни почек [52]. Скорость прогрессирования имеет сильную зависимость от непосредственной причины ХБП. В целом, тубулоинтерстициальные заболевания прогрессируют медленнее по сравнению с гломерулярными и также по сравнению с диабетической и гипертонической нефропатиями,

поликистозом почек. Между тем, риск прогрессирования ПН тесно коррелирует со степенью тяжести тубулоинтерстициального фиброза в независимости от этиологии [128]. Доказано, что оксидативный стресс и воспаление - взаимосвязанные состояния (процессы), которые индуцируют и усиливают друг друга, образуя замкнутый патогенетический круг [79]. Оксидативный стресс (ОКСТР) и системное воспаление возникают на самых ранних стадиях ХБП, тем самым создавая почву для развития ССО [140]. Развитию ОКСТР, эндотелиальной дисфункции и ССО может способствовать гипергомоцистеинемия [125]. Повышение уровня гомоцистеина (НСу) плазмы происходит, начиная с ранних стадий ХБП. Коллектив авторов отмечает, распространенность НС у на ранних стадиях ХБП достигает 40% и достигает 90% на преддиализном этапе и до 94,7% - у диализных пациентов. Выявлена обратная зависимость между величиной СКФ и уровнем НС у плазмы крови [9,64,110].

Согласно Фременгемского исследования (США), наличие одного ФР увеличивает число случаев смерти от ССЗ в 2 раза, комбинация 2 ФР в 4 раза, трех ФР- в 8 раз по сравнению с контрольной группой лиц, не имеющих таких факторов [117]. 75,6%, потенциального риска развития ССО приходится на таких модифицируемые (устраняемые) ФР, как АГ, дислипидемия, МАУ, О, МС, СД, инфекции [3,149]. Ведущим ФР развития ХБП и ССО является АГ ввиду высокой распространенности в популяции. По данным крупных Российских эпидемиологических исследований (ЭПОХА-АГ, ЭПОХА-ХСН), этот показатель составляет почти 40% [3]. Большинство из традиционных ФР ХБП одновременно являются и ФР ССО.

Рисунок 1.2.1



С другой стороны, как отмечают А.В. Смирнов и соавт., (2002) в ходе эволюции ХБП и снижения СКФ в организме появляются целый ряд нетрадиционных факторов ССО.

Таблица 1.2.1

Биохимические сдвиги в организме, ассоциирующиеся со снижением СКФ	Нетрадиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний
<ul style="list-style-type: none"> -Микроальбуминурия -Хронический воспалительный стресс -Мелкие ЛНП ЛП(а) -Гипергомоцистеинемия -Гиперурекемия 	<ul style="list-style-type: none"> - Микроальбуминурия - повышение СРБ -О-ЛНП -Мелкие ЛНП ЛП(а) -Гипергомоцистеинемия -Гиперурекемия?

На основе единства патофизиологических событий почечной и сердечно-сосудистой патологии А.В.Смирнов и соавт.(2005) создали новую патогенетическую концепцию- кардио-ренальный континуум.

Рисунок 1.2.2



Рис. 3. Кардио-ренальный континуум.

Взаимосвязь ССС и ХБП рассматриваются в концепции кардиоренального синдрома (табл.1.8.).

Таблица 1.2.2

Классификация кардиоренального синдрома

Тип	Название типа	Патогенез
1	Острый кардиоренальный синдром	Острое нарушение сердечной функции (острая сердечная недостаточность), ведущее к острому повреждению почек (острой почечной недостаточности)
2	Хронический кардиоренальный синдром	Хроническая сердечная недостаточность, ведущая к развитию ХБП
3	Острый ренокардиальный синдром	Острое нарушение функции почек (острое повреждение почек), ведущее к развитию острой сердечной недостаточности
4	Хронический ренокардиальный синдром	ХБП, ведущая к ухудшению функции сердца (гипертрофия левого желудочка, диастолическая дисфункция) и к развитию сердечно-сосудистых осложнений
5	Вторичный кардиоренальный синдром	Системное заболевание (например, сепсис), ведущее к повреждению сердца и почек.

Кардиоренальный синдром включает различные острые и хронические заболевания, при котором первично пораженным органом может быть как сердце, так и почки [87,131,138]. Встречаемость заболеваний системы кровообращения у детей с заболеванием мочевой системы составила 104,1 на 1000, что 5,8 раза выше, чем показатель популяционной заболеваемости [88]. Болезни органов кровообращения у больных детей гломерулонефритом (ГН) встречаются в 16,75 раза чаще, чем в общей популяции [63]. Сейчас больные ХПН погибают не столько от «смерти почек», сколько от развившихся ССО [39]. По данным медицинской статистики приводимых в литературе [27,82,151] смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, леченных гемодиализом (ГД) в возрасте 45-55 лет, 65 раз выше, чем в общей популяции, а в возрасте 20-30 лет такая же, как у лиц 70-80 лет. Смертность от ССО возрастает по мере прогрессирования ПН и в стадии ТПН достигает максимальных значений, в возрасте от 25-35 лет превышает общепопуляционную в 375 раз [71,143]. При СКФ 30-44 мл/мин риск смерти от ССО составляет 4,76%; при СКФ 15-29 мл/мин-11,36%, при СКФ<15мл/мин - 14,14;%. Фактически не доживают до терминальной стадии ПН из-за ССО около 45 % пациентов с 4 стадией ХБП [82,111]. Соответственно, авторы однозначно считают, что даже умеренное снижение СКФ является мощным и независимым ФР общей и СС смертности в общей популяции населения. Не только тяжелая, неконтролируемая гипертензия может приводить к развитию гломерулосклероза и ТПН, формирование гипертонической нефропатии начинается уже при АГ I стадии [3]. В высокоразвитых странах, наряду с диабетической нефропатией, одной из основных причин ТПН является АГ. Пациенты с этими заболеваниями вместе составляют, почти, 60 % больных получающих диализную терапию [12,102]. Гипертонический нефроангиосклероз является самостоятельной причиной ТПН. В общей сложности 70 % случаев ТПН связаны с СД и АГ [106]. При почечной

недостаточности, изменения структуры миокарда характеризуются гипертрофией миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) и ремоделированием. ГМЛЖ наблюдается и у нормотензивных пациентов с поликистозом почек, что исключает гемодинамический эффект, как единственную причину ГМЛЖ. АГ и ГМЛЖ, является мощным независимым ФР ССО и смертности. Значимая корреляция между АГ и увеличением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) была доказана как у взрослых, так и у детей [100]. У детей, ещё на стадии предгипертензии (75-90-й перцентели) имелось значительное увеличение ИММЛЖ по сравнению с группой детей с А/Д менее 50-го перцентилля [53]. Такие факторы как АГ, МАУ, ожирение, МС, дислипидпротеидемия, ГУ, активация РААС являются одновременно факторами риска возникновения и прогрессирования как ХБП, так и ССО [64,150]. ГЛЖ возникает ещё в до диализной стадии ХПН и является независимым фактором влияющим на СС смертность пациентов с ХБП (14,85).

На самых начальных стадиях ХБП (снижения СКФ до 60 мл/мин) появляются специфические сдвиги в липидном и липопротеидном спектрах плазмы крови: гипертриглицеридемия, появляются симптомы окислительного стресса [65]. По мере прогрессирования ХБП, нарастает альбуминурия, а её связь с сердечно-сосудистой патологией становится еще более тесной [96]. Уровень С-реактивного белка повышен при оксидативном стрессе у 35-46 % больных на гемодиализе. Признаки оксидативного стресса отмечаются у больных с ХБП и на ранних стадиях, задолго до начала ЗПТ [127].

Таким образом, анализ литературных данных показывает ССО при ХБП, независимо от нозологической принадлежности, развивается на ранних стадиях болезни, даже в период отсутствия уремических признаков. Основным проявлением вовлечения сердца в патологический процесс при ХБП является Эхо КГ признаки гипертрофии и ремодуляции миокарда с последующим развитием хронической сердечной

недостаточности и смерти больных ещё не достигших терминальной стадии почечной недостаточности, 45 % больных ХБП додиализной стадии из-за этого не достигают ТПН. Раннее ЭхоКГ определение структурно - функционального состояния сердце даст возможность моделирования и прогнозирования ХБП.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследуемых пациентов

Клиника - лабораторное и инструментальное обследование пациентов проводилось на базе кафедры госпитальной педиатрии №2 (зав. каф. доц. Б.А.Юлдашев) - в нефрологическом отделении областного детского многопрофильного медицинского центра – ОДММЦ (главный врач - проф. М.К. Азизов) с 2012 по 2014 гг.

Под наблюдением находились 38 больных детей в возрасте от 3 до 14 лет, из них 22 мальчиков (57,9%), 16 девочек (43,1). Подбирались дети без отягощенности семейного анамнеза по кардиальной патологии и, по анамнезу, не имели первичных, по отношению ХБП, сердечно-сосудистых заболеваний. Контрольную группу составили 10 практически здоровых детей того же возраста, без отягощенности семейного анамнеза по кардиоренальной патологии (табл.2.1.1).

Таблица 2.1.1.

Возрастно-половая структура обследованных больных ХБП

№ гр.	Нозологические группы ХБП	Возраст (лет)						Всего
		3-7 лет		8-11 лет		12-14 лет		
		м	д	м	д	м	д	
I	ХГН, нефротическая форма	5	1	2	1	2	1	12
II	ХГН, гематурическая форма	2	2	2	3	2	1	12
III	Хронический интерстициальный нефрит дисметаболического генеза	4	4	1	2	1	2	14
		11	7	5	6	5	4	38

Все больные с ХГН поступали в стадии обострения. Жалобы и клинические проявления в основном были типичными и соответствовали многократно описанным в литературе: при нефротической форме

преобладали распространенные отеки, снижение диуреза, изменение прозрачности мочи; больные гематурической формой ХГН при обострении чаще жалуются на изменение цвета мочи, пастозность век, лица, абдоминальные и поясничные боли. Особенностью хронического дизметаболического пиелонефрита являлось то, что из 14 больных 5 детей, в общей лечебной сети находились под диагнозом гломерулонефрита, а остальные 9 больных с диагнозом первичного хронического пиелонефрита, получали соответствующее, устанавливаемое диагнозом, не вполне адекватное лечение, без учета наличия дисметаболизма уратов, оксалатов. Важной особенностью больных с интерстициальным нефритом дизметаболического генеза (ДМН), является выявление в раннем возрасте: из 14 детей у 9 дебют заболевания наблюдался до 3 лет (64,3%). Нередко, наблюдался энурез (9,8%), дизурия (23,2%). Мочевой синдром характеризовался умеренной протеинурией, микрогематурией и лейкоцитурией (табл.2.1.2).

Как видно из таблицы 2.1.2., дебют ХГН в обоих случаях приходится, преимущественно, младшему школьному возрасту ($r=0,58$), а интерстициальным нефритом раннему возрасту ($r=0,64$). Начало гломерулонефрита, как правило, через 10-24 дня после перенесенного инфекционного заболевания, а ДМН выявлялась на фоне инфекционного заболевания, за исключением лихорадки, симптомов интоксикации. У последних, довольно часто, встречается дизурия ($r=0,36$), симптом Пастернацкого и абдоминальный синдром ($r=0,64$). Моча последних характеризуется умеренной гематурией, протеинурией. Клиническая практика показывает, что существует реальная связь возникновения нефропатологии в перинеонатальном и постнеонатальном периоде с заболеваниями почек у матерей и течением беременности с токсикозом беременности (Зеленцова ?, К.Р. Дильмурадова, 2004; Г. Дж. Ишкабулова, 2005).

Таблица 2.1.2

**Сравнительные данные некоторых показателей
у наблюдаемых групп больных (г-частота признака)**

Группы Признаки	ХГН, нефротическая форма(n=12)	ХГН, гематурическая форма(n=12)	ДМН (n=14)
Возраст к моменту выявления заболевания			
До 3 лет	3(0,25)	-	9(0,64)
4-7 лет	7(0,58)	5(0,47)	3(0,21)
8-14 лет	2(0,17)	7(0,58)	2(0,14)
Условия способствовавшие началу заболевания			
ОРВИ, пневмония и до инфекционные заболевания	12(1,0)	12(1,0)	14(1,0)
Отношения к интеркуррентным заболеваниям	Интервал 10-24 дней	Тоже	На фоне заболевания
Внепочечные проявления			
Отеки	12 (1,0)	Умеренные 10 (0,83)	-
Гипертония	-	3(кратковременно)	-
Бледность	12(1,0)	10(0,83)	3(0,21)
Энурез	-	1(0,08)	2(0,14)
Дизурия	-	-	5(0,3)
Симптом Пастернацкого	-	3	12(0,86)
Абдоминальный синдром	1(0,08)	4(0,29)	9(0,64)
Мочевой синдром			
Протеинурия(‰)	1,65-6,6	0,33-1,65	0,033-1,65
Гематурия(в поле зрения)	1-5-2	30-60	8-10-20
Лейкоцитурия	1-5-10	15-75	10-30-70

Ретроспективное изучение течения беременности у 24 больных ХГН в четырех случаях (16,7%) беременность у матерей протекала с токсикозом в первой половине (тошнота, рвота, анорексия, отвращение к мясной пище) и 6 случаях (25%) ОПГ гестозом. Суммарная частота токсикозов беременности равнялась 41,7%, что 3-4 раза выше, чем в популяции. В

отличие от этого, у больных дисметаболическим пиелонефритом (n=14), намного чаще наблюдались ОПГ гестоз у 8 женщин(57,2%). При анализе родословных 24 больных ХГН, получены сведения о 815 родственников, из которых у 130 лиц(16%) имелись различные хронические соматические заболевания: нефрологические, сердечно-сосудистой системы, гепатобилиарные и др. (%), что не отличается от таковых в общей популяции. Из 130 больных родственников у 16 лиц имелась патология почек (12,3%), что также близко к распространенности ХБП у взрослой популяции (А.В.Смирнов и соавт., 2006).

В структуре нефропатий среди родственников пробандов ХГН (n=16) пиелонефритом страдают 6 (r=0,38), гломерулонефритом 3(r=0,19), мочекаменной болезнью 4 (r=0,25), аномалии развития органов мочевой системы у 3 лиц (r=0,19). В отличие от этого, в группе больных детей **ДПН** из 14 пробандов у 8 родословная напоминает аутосомно-доминантный, в ? случаях аутосомно-рецессивной тип наследования. Всего получены сведения о 434 родственниках. Из них, родственников I степени родства (родители и родные сибсы) было 70, II степени 220, III степени 144. Частота заболеваний почек в этих родственных группах соответственно составляла 25,7; 15,0; 11,1% (табл.2.1.3).

Таблица 2.1.3.

Частота нефропатий в родословной зависимости от степени родства

Тип родственников	Общее число родственников	Число больных	Процентное соотношение
Родственники первой степени родства (родители и родные сибсы)	70	18	25,7%
Родственники второй степени родства (тети и дяди)	220	33	15%
Родственники третьей степени родства (двоюродные сибсы)	144	16	11,1%
Всего	434	67	15,4

Как видно из таблицы 2.1.3, в целом, в исследованной выборке частота нефропатий составила 15,4%, в том числе у родственников I

степени родства 25,7%, II степени 15%, III степени 11,1%. Следовательно, частота заболеваний почек тем чаще, чем ближе родственник по степени родства к пробанду, тем чаще, чем больше имеют генов общих с пробандом. В структуре болезней почек (n=67) пиелонефрит (интерстициальный нефрит) составил 60 % (40 больных), мочекаменная болезнь 17,9% (12 больных), гломерулонефрит 6% (4 больных). Как видно из приведенных структур нефропатий в генеалогии больных ДМН, резко отличается от таковых больных ХГН, что очевидно, связано с особенностями метаболического статуса пациентов (табл.2.1.4)

Таблица 2.1.4.

Сравнительная характеристика некоторых биохимических параметров у исследуемых групп (M±m)

Показатели	Здоровые (n=10)	Группа исследуемых		
		ХГН, нефротическая форма (n=12)	ХГН, гематурическая форма (n=12)	ДМН(n=14)
Холестерин (ммоль/л)	4,2±0,4	6,2±0,2 P<0,001	4,9±0,2 P>0,05	4,6±0,26 P>0,05
Общий белок(г/л)	72,0±2,0	52,1±1,5 P<0,001	62,0±3,0 P<0,005	69,0±2,4 P>0,05
Мочевина (ммоль/л)	5,2±0,05	5,8±0,02 P>0,05	8,2±0,06 P<0,005	5,2±0,07 P=0,05
Креатинин (ммоль/л)	0,082±0,2	0,121±0,12 P<0,005	0,189±0,13 P<0,05	0,191±0,04 P<0,05
АСЛ-О,(ед)	0,200±0,1	0,470±0,2 P<0,001	0,350±0,3 P<0,001	0,250±0,2 P>0,05
Мочевая кислота (ммоль/л)	0,230±0,04	0,260±0,05 P>0,05	0,27±0,04 P>0,05	0,350±0,006 P<0,001

Как видно из таблицы 2.1.4, для группы больных с ХГН, нефротической формой наблюдается гипопротеинемия и гиперхолестеринемия (P<0,001), что не характерно для остальных двух групп (P>0,05). Мочевина умеренно повышена у ХГН, гематурической формой (P<0,05). АСЛ-о достоверно повышено при обеих формах ХГН (P<0,001) уровень

мочевой кислоты достоверно высокий при ДМН ($0,350 \pm 0,006$ ммоль/л, $P < 0,001$). Согласно классификации ХБП (NKF, А.В.Смирнов и соавт.2005) больные распределялись следующим образом (табл.2.1.5)

Таблица 2.1.5.

Распределение больных согласно классификации ХБП (NKF, 2002)

Стадия	Характеристика	СКФ (мл/мин/1,73м ²)	Группы обследуемых			Количество
			ХГН, неф. (12)	ХГН, гем. (12)	ДМН (14)	
	Градация ФР	≥ 90				
I	Поражение почек СН или повышение СКФ	≥ 90				
II	Умеренная степень снижения СКФ	60-90	2	4	4	10
III	Средняя степень снижения СКФ	30-59	10	6	9	25
IV	Выраженная степень снижения СКФ	15-29		2	1	3
V	Почечная недостаточность	<15, перевод на диализ				
Всего			12	12	14	38

Как видно из данных таблицы 2.1.5. при оценке функционального состояния почек по СКФ из общего числа больных 10 находились во II стадии ХБП (СКФ 60-90 мл/мин/1,73м²), 25 больных III стадии (СКФ 30-59 мл/мин/1,73м²) и трое на IV стадии (15-29 мл/мин/1,73м²). Терминальной стадии (диализной) не было. По давности заболевания, больные распределялись следующим образом (табл. 2.1.6.).

Таблица 2.1.6.

Распределение больных по давности заболевания с момента первой клинической диагностики заболевания

Давность заболевания (годы)	I группа (n=12)	II группа (n=12)	III группа (n=14)	Всего
До 2 лет	2	1	5	8
3-5 лет	8	8	6	22
Свыше 5 лет	2	3	3	8

Как видно из таблицы 2.1.6. у большинства больных длительность заболевания составляла 3-5 лет (n=22). Проводились общепринятые исследования с определением парциальных функций почек, которые представлены в следующем разделе работы. В работе использована Винницкая классификация гломерулонефрита в описании М.Я. Студеникина и соавт.(1977) и классификации пиелонефрита (табл.2.1.7.) представленная Н.А.Коровиной и соавт. (2002).

Таблица 2.1.7.

Классификация пиелонефрита (Н.А.Коровина и соавт., 2002)

Форма пиелонефрита	Течение	Активность	Функция почек
Первичный Вторичный -обструктивный -дисметаболический -обструктивно – дисметаболический	Острое Хроническое	Разгар Стихание Ремиссия	Сохранена Нарушена ОПН ХПН

При поступлении в стационар все больные ХГН и дисметаболическим абактериальным и бактериальным интерстициальным нефритом были в стадии обострения и получали лечение, соответственно, общепринятых в педиатрической нефрологической практике рекомендаций (М.С.Игнатова, 2011, М.С.Игнатова, 2011; Н.А. Коровина, 2007; А.В.Папаян, Н.Д.Савенкова, 1997; Н.А.Коровина и соавт.,2002). Кроме того, учитывая установленный Национальным Почечным Фондом (NKF) США уровень СКФ (<60 мл/мин/1,73м²), с которого в тактике

ведения пациентов рекомендуется лечение осложнений ХБП применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) всех пациентов с ХБП 1-4 стадий для нормализации АД, уменьшения протеинурии и замедления темпов снижения функций почек применяли эналаприл. В настоящее время мировое нефрологическое сообщество однозначно признает, что эти препараты реально замедляют прогрессирование ХБП (Д.Д.Иванов, 2006; А.В.Смирнов и соавт., 2004; Ruggenonti P. И соавт., 2001).

2.2. Методы исследования

Общеклиническое обследование больных включало генеалогический анализ родословных, составленных путем перекрестного опроса родителей, акушерский анамнез, учета перенесенных и сопутствующих заболеваний, данных общего анализа крови и мочи, биохимических показателей крови и мочи: мочевины, креатинина, общего белка, холестерина, мочевой кислоты, натрия, калия, кальция и фосфора, определенных на биохимическом анализаторе Hospitex (Япония). Для оценки функции гломерулярной фильтрации определяли клиренс эндогенного креатинина по формуле Шварца:

$$СКФ(\text{мл/мин}/1,73\text{м}^2) = \frac{K \cdot \text{Рост}(\text{см})}{\text{Scr} \left(\frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right)}, \text{ где}$$

K- возрастной коэффициент, равный < 1 года -0,033,

>1 года 0,045; 2-12 лет 0,055, 3-21 года М-0,070, Ж-0,055

Scr-концентрация креатинина в сыворотке крови (ммоль/л).

Канальцевые функции оценивались по пробе Зимницкого, а также уровню экскреции аммиака, титруемых кислот, тубулярной реабсорбции фосфора, (TRP %) по формуле Nordin и Fraser:

$$\% \text{ TRP} = 100 * \left(1 - \frac{U_p - \text{Scr}}{U_{cr} + S_p} \right), \text{ где:}$$

% TRP- величина почечной реабсорбции фосфатов (в %)

Up-уровень фосфатов в моче (мг%)

Scr-концентрация креатинина в сыворотке крови

Ucr- концентрация креатинина в моче (мг%)

Sp-концентрация фосфора в сыворотке крови

Для комплексной оценки клинико-функционального состояния сердца проводилось ЭКГ исследования на бти канальном электрокардиографе «CordiFAX ECG 882-OK» и ЭхоКГ на аппарате « SJM-5000». Как известно, противопоказаний к проведению ЭхоКГ исследования нет. Независимо от области расположения датчика обязателен его безвоздушный контакт с поверхностью кожи. С этой целью мы использовали вазелиновое масло. Зона эхокардиографического исследования ограничена «ультразвуковым окном» - область на грудной клетке, свободной от структур, препятствующих проникновению ультразвукового луча к сердцу. Поскольку ультразвуковой сигнал не распространяется через легкие и кости, датчик устанавливают во втором четвертом межреберье слева у грудины, что соответствует области абсолютной тупости сердца.

Ребенок лежит на спине с приподнятым изголовьем. При одномерной эхокардиографии изучение движения элементов сердца проводится из одной точки с использованием разных углов наклона датчика (А.И.Бабин, 1982) с использованием стандартных позиций. Выделяют 4 основные стандартные позиции. При одномерной ЭхоКГ определяют размеры полости левого и правого желудочков, толщину и характер движения межжелудочковой перегородки и стенку левого желудочка. Для правильной оценки различных форм сердечной патологии необходимо знать нормативные эхокардиографические показатели. Наиболее принято определить должные значения морфометрических показателей в зависимости от поверхности тела (Н.М.Мухарямов,1974).

По ЭхоКГ производят следующие основные измерения:

КДР-конечно-диастолический размер левого желудочка, расстояние между межжелудочковой перегородкой и задней стенкой желудочка во время диастолы, определенное в I стандартной позиции (КДД-конечно-диастолический диаметр ЛЖ);

КСР-конечно-систолический размер ЛЖ (некоторые называют КСД – конечно-систолический диаметр) - расстояние между межжелудочковой перегородкой и задней стенкой ЛЖ в систолу, определенное в I стандартной позиции:

КДО-конечно-диастолический объем ЛЖ

КСО-конечно-систолический объем

ТМЖПд-толщина межжелудочковой перегородки во время диастолы;

ТМЖПс-толщина межжелудочковой перегородки во время систолы;

ТЗСЛЖд-толщина задней стенки ЛЖ во время диастолы;

ТЗСЛЖс-толщина задней стенки ЛЖ во время систолы;

ДА- диаметр корня аорты- расстояние между передней и задней стенками корня аорты, определенное в IV стандартной позиции во время диастолы;

ДЛП-диаметр левого предсердия- расстояние между задней стенкой корня аорты и стенкой предсердия. Определяется в IV стандартной позиции в конце систолы.

ДПЖ-диаметр правого желудочка. Определяется как расстояние от эндокардиальной до правой стороны межжелудочковой перегородки в диастолу в I стандартной позиции датчика.

ФВ (фракция выброса) - является показателем сократительной функции миокарда и определяется как :

$$\text{ФВ(\%)} = (\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО};$$

УО-ударный объем определяется как:

$$\text{УО} = \text{КДО} - \text{КСО} \text{ (мл)}$$

МО-минутный объем определяется как:

$$\text{МО} = (\text{УО} \cdot \text{ЧСС}) / 1000 \text{ (мл/мин)}, \text{ ЧСС} - \text{частота сердечных сокращений};$$

Сердечный индекс (СИ)- определяется по формуле:

$$СИ=МО/ППТ(л/м^2);$$

ММЛЖ-масса миокарда левого желудочка определяется по формуле (R.Devereux и Reichek, 1983):

$ММЛЖ(г)=1.04 \cdot [(ТМЖП+ТЗСЛЖ+КДР)^3 - КДР^3] - 13,6$ (Н.П.Шилкина, И.В.Дряженкова, 2013), где ТМЖП- толщина межжелудочковой перегородки;

ТЗЛЖ- толщина задней стенки ЛЖ;

КДР- конечно-диастолический размер левого желудочка.

ММЛЖ можно определить по рекомендованной ASE (Американской ассоциацией Эхокардиографии , 1987) формулой:

$ММЛЖ=0,8[1.04 \cdot (ТМЖП_д+КДР+ТЗСЛЖ_д)^3 - КДР^3] + 0,6$; где,

ТМЖП_д- толщина межжелудочковой перегородки во время диастолы;

КДР-конечно-диастолический размер;

ТЗСЛЖ_д- толщина задней стенки ЛЖ во время диастолы;

ИММЛЖ- индекс массы миокарда ЛЖ, является чувствительным параметром гипертрофии и ремоделирования ЛЖ:

$$ИММЛЖ=ММЛЖ/ППТ(г/м^2)$$

Для определения характера гипертрофии ЛЖ определяют

ОТСЛЖ- относительная толщина стенок ЛЖ и КДИ- конечный диастолический индекс: $ОТСЛЖ=(ТМЖП+ТЗСЛЖ)/КДР$;

Для определения КДИ проводят индексацию КДО к поверхности тела исследуемого: $КДИ=КДО/ППТ(мл/м^2)$

ППТ- мы определяли по номограмме Гравфорда, Герри и Фурк.

Таким образом, изучение ЭхоКГ параметров сердца у больных ХБП является для своевременного установления вовлечения сердечно-сосудистой системы и проведения превентивных мер их профилактики.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. ЭхоКГ показатели у больных в зависимости от стадии хронической болезни почек

Все больные ХБП (n=38) были разделены на 2 группы. В I-группу вошли 28 больных имевших один или несколько традиционных факторов риска вовлечения сердца в патологический процесс (СКФ<60 мл/мин/1,73 м²), низкая масса тела при рождении, наследственную отягощенность по ХБП, АГ. Остальные 10 больных составили II-группу с не традиционными факторами риска поражения сердца, связанными с самой ХБП (уровень СКФ свыше 60 мл/мин/1,73 м², оксидативный стресс, нефрогенная анемия, гиперурикемия). Среди ФР, связанных с фактом наличия ХБП («почечные ФР») оценивали СКФ, уровень креатинина крови, концентрацию в крови мочевой кислоты, кальция, фосфора, которые являются независимым ФР поражения сердца (А.В.Смирнов и соавт., 2006, 2009; Н.А.Мухин и соавт., 2004). Данные общеклинического обследования сравниваемых групп представлены в таблице 3.1.1.

Как видно из таблицы 3.1.1 в группе больных с традиционными ФР у 18 пациентов (64,7%) наблюдали анемию различной степени, у 8 детей (28,6%) повышенное АД, у всех больных СКФ<60 мл/мин/1,73 м², а также отмечались более выраженные метаболические нарушения (гипопротеинемия, P<0,001; гиперхолестеринемия, P<0,001;). У больных, составлявших вторую группу, отмечались незначительные метаболические нарушения.

Электрокардиографические исследования выявили нарушения метаболизма в миокарде у 100% больных в обеих группах, у 80% I-группы и 72,4% детей II-группы наблюдалась гипертрофия левого желудочка, удлинение интервала QT у 67%, замедление внутрижелудочковой проводимости у 17,8%, неполная блокада правой ножки пучка Гиса у 17% обследуемых.

Таблица 3.1.1.

**Клинико-лабораторные показатели сравниваемых групп больных
(M±m)**

Показатели	Здоровые (n=10)	Больные с ХБП с традиционными ФР (n=28)	Больные с ХБП без традиционных ФР (n=10)
Возраст (мг)	10±2,7	11,8±3,5	9,4±3,2
Пол	5/5	16/12	3/5
Гемоглобин	110±9,5	81,6±8,5	102,4±7,5
Креатинин (ммоль/л)	0,082±0,12	0,220±0,13	0,164±0,14
Мочевина (ммоль/л)	5,2±0,05	7,8±0,06	6,4±0,05
Мочевая кислота (ммоль/л)	0,230±0,04	0,360±0,07	0,276±0,06
СКФ	106,8±7,8	42,6±2,2	74,8±7,2
Систолическое АД	115,0±6,3	132,6±4,4	109,0±5,2
Диасталическое АД	70,6±4,1	80,0±6,1	74,6±4,2
Общий белок (г/л)	72,2±6,8	54,6±7,1	56,4±4,2
Общий холестерин (ммоль/л)	4,3±0,3	6,3±0,4	5,7±0,4

Весьма показательными оказались результаты ЭхоКГ исследования наблюдаемых у детей (табл.3.1.2).

Было установлено, что по данным ЭхоКГ, толщина стенок ЛЖ (ТЗСЛЖ) у больных ХБП, не имеющих традиционных факторов риска, превышает таковую у здоровых детей как в систоле, так и в диастоле (соответственно 10,0±0,3 и 12,4±0,4 P<0,05), но в меньшей степени по сравнению с II-группой (имеющих традиционные факторы риска у всех больных детей с ХБП и сердечной патологией).

Таблица 3.1.2

Показатели ЭхоКГ, характеризующие структурно-функциональное состояние сердца у больных с ХБП (M±m)

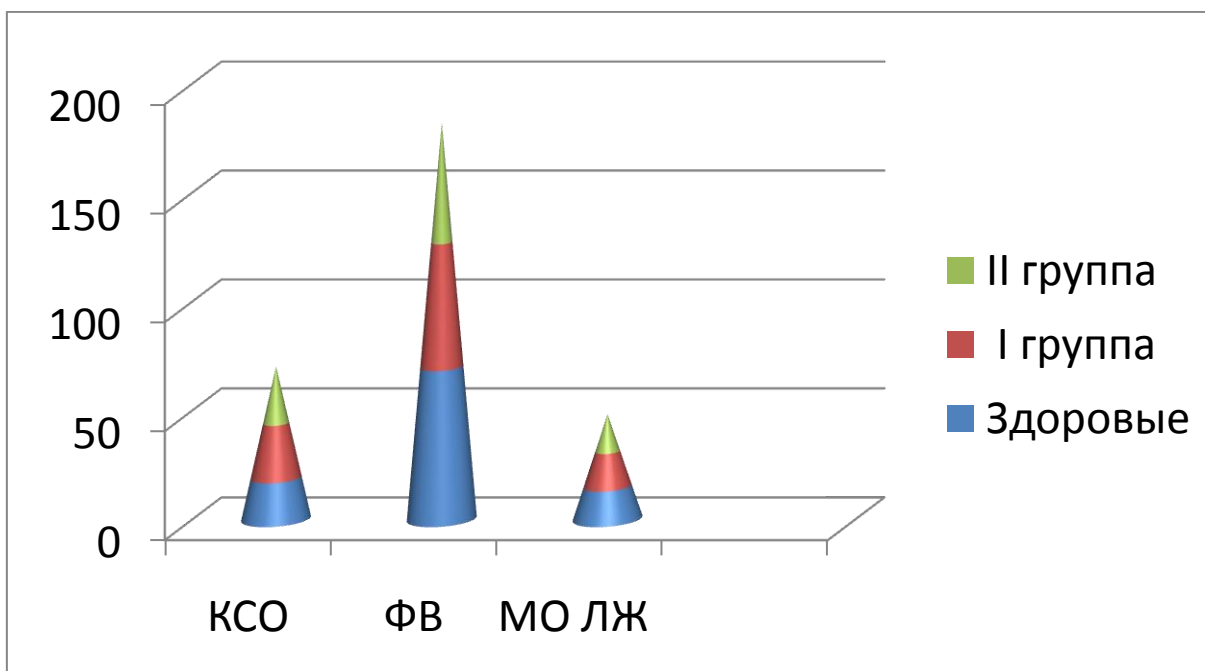
Показатель	Здоровые (n=10)	Группа больных с ХБП	
		I-группа без традиционных ФР (n=10)	II-группа с традиционными ФР (n=28)
КДР (мм)	37,1±2,1	46,9±4,6 P<0,05	48,0±1,7 P<0,001
КСР (мм)	22,6±1,7	28,6±3,5 P<0,05	31,0±2,1 P<0,001
КДО (мл)	57,0±3,6	67,0±7,4 P<0,05	72,0±3,5 P<0,001
КСО (мл)	19,4±1,2	25,7±5,2 P<0,05	26,0±1,7 P<0,05
ЛП (мм)	16,6±0,9	18,0±1,2 P>0,05	19,8±0,2 P<0,05
ТМЖПс (мм)	6,1±0,7	8,2±0,46 P<0,05	12,6±1,0 P<0,001
ТМЖПд (мм)	7,0±0,5	9,2±0,52 P<0,05	15,4±1,2 P<0,001
ЗСЛЖд (мм)	7,6±0,6	10,0±0,3 P<0,05	12,1±0,6 P<0,001
ЗСЛЖс (мм)	10,8±1,2	12,4±0,4 P<0,05	15,1±0,8 P<0,001
АО (мм)	15,9±0,9	17,0±2,1 P>0,05	16,17±1,2P>0,05
ПЖ (мм)	15,0±1,7	16,0±1,7 P>0,05	19,0±0,6 P<0,05
ОТСЛЖ (мм)	0,42±0,09	0,56±0,07 P<0,05	0,59±0,08 P<0,05
ММЛЖ (гр)	110,3±24,8	150,6±15,0P<0,001	168,2±12,1 P<0,001
ИММЛЖ (г/м ²)	70,6±6,2	92,0±11,2 P<0,001	97,2±6,7 P<0,001
КДИ(мл/м ²)	52,6±1,2	70,0±5,6 P<0,001	79,7±4,5 P<0,001
ФВ (%)	70,1±3,1	56,9±1,2 P<0,001	54,8±2,3 P<0,001
УО(мл)	40,0±1,2	51,6±5,2 P<0,001	67,0±5,4 P<0,001
МО (мл/мин)	5,6±1,2	6,3±3,1 P>0,05	6,7±1,2 P<0,05

Так, у больных I-группы толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) составила 8,2±0,4 и 9,2±0,5 мм против 6,2±0,7 и 7,3±0,05 мм (P<0,05) и 12,6±1,0 и 15,4±1,2 мм в группе сравнения (P<0,001), а толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) в диастоле у I-группы составила 12,4±0,4 мм, тогда как 10,8±1,2 мм у здоровых (P<0,05). У больных с наличием традиционных факторов риска данный показатель достоверно больше, по сравнению с показателями I-группы (15,1±0,8 мм, P<0,001). Конечный диастолический размер (КДР) сердца у пациентов обеих групп превышал

таковой в группе сравнения ($46,9 \pm 4,6$ и $48,0 \pm 1,7$ мм, $P < 0,001$), но значительно не различался между изученными группами ($P > 0,05$). Конечный диастолический объем (КДО) в обеих группах также превышал таковой в группе сравнения ($P < 0,001$), причем средние значения систолического объема (КСО) больных II-группы превышали таковых больных I-группы ($P < 0,05$). Систолическая функция сердца оценивалась по значению КДО, фракции выброса (ФВ) и минутного объема (МО) ЛЖ. Фракция выброса оказалась сниженной, а МО умеренно повышено, видимо за счет частоты сердечных сокращений.

Рисунок 3.1.1

Показатели систолической функции сердца



О выраженности гипертрофии и ремоделирования судили, по показателям массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ). При определении ИММЛЖ площадь поверхности тела каждого обследуемого определена в номограмме Графорд, Герру и Фурк. Показатели ММЛЖ у больных ХБП I-группы ($159,6 \pm 15,0$ гр, $P < 0,001$) и II-группы ($168,2 \pm 12,1$ гр) были значительно повышены, по сравнению с показателями группы здоровых детей ($110,3 \pm 24,8$ гр).

Аналогичная зависимость была выявлена для ИММЛЖ ($P < 0,001$). О наличии дилатации ЛЖ судили по показателю конечного диастолического индекса (КДИ; мл/м^2); который у детей без традиционных факторов составил $70,0 \pm 5,6 \text{ мл/м}^2$, у детей II-группы был равен $79,7 \pm 4,5$, тогда как у здоровых $52,6 \pm 1,2$ ($P < 0,05$). Фракция выброса (%) снижена в обеих группах ($P < 0,001$) и существенно не отличается между собой ($P > 0,05$). Мы предприняли попытку сравнить ЭхоКГ параметры у больных с II (умеренная степень снижения СКФ: $60-90 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) и III стадией (средняя степень снижения СКФ: $30-59 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) хронической болезни почек (табл.3.1.3).

Таблица 3.1.3

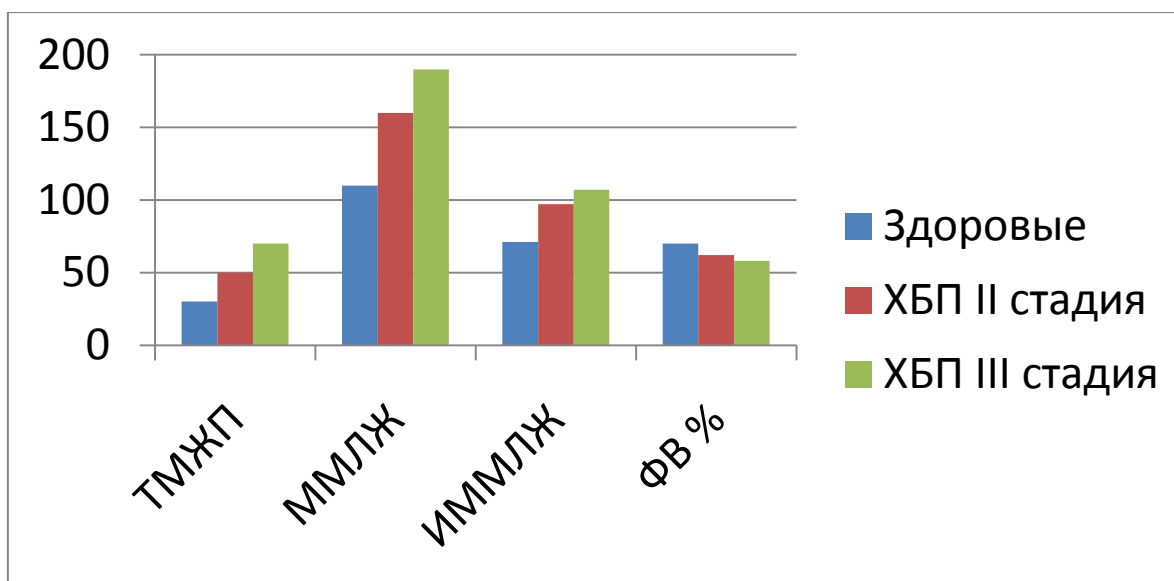
Некоторые показатели ЭхоКГ параметров в зависимости от стадии ХБП

Показатель	Здоровые	ХБП II стадии (n=10)	ХБП III стадии (n=25)	Достоверность различия	
				P	P ₁
КДР, мм	$37,1 \pm 2,1$	$48,6 \pm 1,9$	$54,2 \pm 1,2$	$< 0,05$	$< 0,05$
КСР, мм	$22,6 \pm 1,7$	$30,6 \pm 2,1$	$36,7 \pm 1,3$	$< 0,001$	$< 0,05$
КДО, см^3	$57,0 \pm 3,6$	$66,2 \pm 3,1$	$75,8 \pm 2,7$	$< 0,05$	$< 0,05$
КСО, см^3	$19,4 \pm 1,2$	$26,0 \pm 1,2$	$31,1 \pm 1,6$	$< 0,05$	$< 0,05$
ТМЖПд, мм	$7,0 \pm 0,5$	$10,6 \pm 0,8$	$15,7 \pm 1,1$	$< 0,001$	$< 0,001$
ММЛЖ, г	$110,3 \pm 24,8$	$159,6 \pm 12,0$	$190,0 \pm 15,4$		
ИММЛЖ, г/м^2	$70,6 \pm 6,2$	$97,2 \pm 6,0$	$106,8 \pm 12,4$	$< 0,001$	$< 0,001$
ФВ%	$70,1 \pm 3,1$	$62,4 \pm 2,6$	$58,4 \pm 3,1$	$< 0,05$	$< 0,05$

P- достоверность различий по сравнению здоровыми, P₁- достоверность различий между основными группами.

Как видно из табл.3.1.3, конечно, диастолический размер ЛЖ, как при систоле, так и при диастоле, достоверно больше у больных с III стадией по сравнению со II стадией ХБП ($P < 0,05$; $0,001$). Аналогичная направленность имеет и другие показатели (конечно-диастолический и систолический объем, толщину межжелудочковой перегородки - ТМЖП, ММЛЖ; ИММЛЖ- $P < 0,05$; $0,001$).

Некоторые показатели ЭхоКГ в зависимости от стадии ХБП



Следовательно, гипертрофия и ремоделирование миокарда ЛЖ усугубляется по мере прогрессирования, ХБП т.е. по мере нарастания влияния нетрадиционных факторов, связанных с ХБП.

Таким образом, в настоящее время доказано, что наличие ХБП увеличивает сердечно-сосудистую смертность, причем прогноз начинает ухудшаться уже со II стадии, что соответствует данным литературы (М.М.Валков и соавт., 2009; Vannolder R и соавт., 2005).

Наиболее интересным из результатов нашего исследования, оказалось то, что несмотря на отсутствие существенной разницы в характере АЛД между сравниваемыми группами, ММЛЖ, ИММЛЖ у больных с присутствием других традиционных факторов риска были статистически достоверными ($P < 0,05-0,001$), в связи с чем, мы их рассматриваем в качестве независимых ФР гипертрофии МЛЖ и ремоделирования сердца. Отмеченные изменения миокарда ЛЖ обуславливают нарушение сферичности сердца. Гипертрофия ЛЖ считали концентрической при повышенном ИММЛЖ и относительной толщины стенок ЛЖ (ОТСЛЖ) $> 0,45$ и наблюдали у 91% наблюдаемых. Эксцентрическая ГЛЖ (повышенный ИММЛЖ и ОТСЛЖ $< 0,45$) выявлена

у 9 % больных. Угрожающая жизни пациента ситуация связанная с функциональным состоянием сердца может возникнуть и в дебюте остро начавшегося гломерулонефрита, при развитии острого нарушения кровообращения независимо от наличия первичного поражения миокарда. В качестве примера приводим выписку из истории болезни.

Больной- Н.Б. 25.12.2009 г.рожд., поступил 21.09.2013г. с жалобами со слов матери на отеки лица, конечностей, следы от элементов стрептодермии обеих голеней (до колени), изменения цвета мочи, плохой аппетит. Ребёнок активный, физическое развитие нормальное, рост 102 см, вес 18 кг. Шесть дней назад до поступления уменьшился диурез, появились отеки век, которые в последующие дни распространились по всему телу. Дыхание свободное, 30 в минуту, жесткое. Цианоза, одышки нет. Со стороны сердца: тоны сердца приглушены, пульс 130 в минуту, среднего наполнения. Сделано заключение об отсутствии первичного самостоятельного заболевания со стороны сердечно – сосудистой системы. Со стороны органов пищеварения: жалобы на низкий аппетит, слизистые рта чистые. Живот увеличен в объеме, окружность 67 см, при пальпации безболезненная печень, не выступает из под края реберной дуги, стул регулярный. Мочевыделительная система: область почек отечная, диурез два раза в сутки до 10-80 мл. Слух и зрение нормальные. Сон спокойный. Установлен предварительный клинический диагноз: Острый постстрептококковый гломерулонефрит с нефритическим синдромом, почечная недостаточность, острый период. Начато общепринятое в нефрологической практике лечение постстрептококкового нефрита с нефротическим синдромом (диета, ампициллин, аскорутин, антигистаминные, противовоспалительные препараты). В анализе мочи в день поступления: слабо мутная, содержит белок 0,726 %., L-20-21-22 в п/з, эритроциты свежие в большом количестве, измененные 15-16, цилиндры зернистые 2-3 в п/з, умеренное количество оксалатов. Анализ мочи проведенный 25.09.13 на фоне проводимой терапии: белок 1,65 %, плоский эпителий 1-3 в п/зр, L-10-13-16 в п/зр, эритроцит с 6-4-6, измененные в большом количестве, цилиндры 3-4 в п/зр. 27.09.13.:на фоне лечения - белок в моче достиг 2,64 %., L-6-7-8 в п/зр, эритроциты свежие 40-43 в п/зр, измененные 10-18 в п/зр. Диурез на фоне получаемых мочегонных

(верошпирон, лазикс) достиг 620 мл, удельный вес мочи относительно низкий, удельный вес утренней мочи-1015, по-видимому, за счёт выраженного тубулоинтерстициального компонента.

В общем анализе крови 23.09.-гемоглобин-86 г/л, лейкоцитов $7,1 \times 10^9$ /л, СОЭ-24 мм/ч, лейкоформула без особенностей. Содержание мочевины в крови 7,0 ммоль/л, креатинин 114 ммоль/л, общий белок 53 г/л, мочева кислота 212,0 мкмоль/л, клиренс эндогенного креатинина по Шварцу 50,7 мл/мин/1,73 м².

На ЭКГ ритм синусовый, ЧСС-150 в минуту. Синусовая тахикардия, вертикальное положение электрической оси, зарегистрированы признаки характерные для метаболических нарушений в миокарде желудочков.

УЗИ исследование почек от 23.09.13.: расположение обеих почек обычное, размеры почек (длина/ширина) справа 93x48 мм, слева 99/43 мм (норма для данного ребенка 5 лет по Ю.В.Босину 82/45 мм), т.е. длина правой почки увеличена на 11,8 %, левой 11,1 %, площадь правой почки составляет 31,8 см², левой 33,8 см² т.е. размеры обеих почек увеличены за счёт воспалительного отека паренхимы, что характерно для острого диффузного гломерулонефрита. Чашечно-лоханочная система не деформирована.

При дифференцировании пришлось, прежде всего, исключить обострение, имевшего место, хронического нефрита нефротической формы, так как моча была относительно низкого удельного веса, в отличии от мочи характерной для остро развивающегося нефрита (1015-1019). Отсутствие данных о болезни в анамнезе, наличие симптомов стрептодермии, говорили об остром нефрите. Клинический диагноз был дополнен: Острый (постстрептококковый) гломерулонефрит с нефротическим синдромом и выраженным тубулоинтерстициальным компонентом, почечная недостаточность острого периода. На шестой день пребывания – 27.09.2013г. ночью состояние ребенка внезапно резко ухудшилось. При осмотре ребенок беспокоен, выражена одышка, число дыханий при полном покое 45 в минуту, с участием вспомогательных мускулатур, раздувание крыльев носа, цианоз губ. Перкуторно: над легкими обнаружен слегка коробочный оттенок в верхних и нижних отделах. Ребенок самопроизвольно занял вынужденное сидячее положение, упирившись на обе руки (ортопноэ), со слов матери ребенок в такой позе держится в течение 3 дней,

даже во время ночного сна. По рассказу матери ребенок периодически занимает коленно-локтевое положение (позы «магаметянской молитвы», Е.М.Тареев, 1958), т.е. можно говорить, о «сердечной» астме достигшей степени status asthmaticus, что позволяет думать, о скоплении в полости перикарда жидкости. Малейшее движение ребенка вызывает резкое усиление одышки и ухудшение общего самочувствия ребенка. В легких выслушиваются, преимущественно, в нижних отделах мелко-среднепузырчатые хрипы, (что следует рассматривать проявлением выраженного застоя крови в малом круге кровообращения или даже начинающемся отеке легких). Об этом же свидетельствуют вздутие шейных вен, показатель повышенного венозного давления, увеличение печени - выступает на 4 см из под края реберных дуг. Селезенка не пальпируется. Рентгенография грудной клетки: констатировано повышение прозрачности легочных полей с обеих сторон, наличие затемнения в среднем и нижнем поле малой, средней интенсивности, неоднородные с четкими, неровными контурами. Легочной рисунок усилен, деформирован. Корень легкого усилен, деформирован с обеих сторон, купол диафрагмы опущен. Сделан вывод: застойная пневмония. Артериальное давление 100/70 мм. рт. ст. Границы относительной сердечной тупости: расширение во все стороны. Справа 2 см, слева на 3 см, верхний на один поперечный палец. Сердечный толчок на глаз не виден, пальпируется. Тоны приглушены, выслушивается пресистолический ритм галопа, акцент второго тона на аорте. Мочится мало, суточный диурез до 300 мл на фоне 40 мг фуросемида. Живот увеличен в размере из-за свободной асцитической жидкости.

В крови эр.- $2,83 \times 10^{12}/л$, Нв-72,0 г/л, лейкоц. - $5,7 \times 10^9$ /л, расценен лечащим врачом, как инфекционно-алиментарная анемия (на самом деле, по видимому результат разведения – отека (гиперволемиа), подтверждением чего является быстрое повышение числа эритроцитов и гемоглобина на фоне резкого усиления диуреза и нормализации сердечной деятельности при включении строфантина в комплекс терапии.

Лейкоцитарный индекс по Кальф-Калиф 1,53 (при норме – $1 \pm 0,5$), т.е. близко к показателям у здоровых. Общий белок в крови 38 гр/л, холестерин 10,3 ммоль /л, мочевины 29,3 ммоль/л, мочевая кислота 318 мкмоль/л, клиренс эндогенного креатинина по формуле SWARTZ – 30 мл/мин / $1,73 м^2$). Низкий

уровень общего гемоглобина и числа эритроцитов являются свидетельством наличия значительной гиперволимии. Моча мутноватая, удельный вес 1015, содержит 2,64 % белка, лейкоциты 3-4-6, эритроциты свежие 8-10, измененные в большом количестве. Диурез 23.09.-15-20 мл/сут., 24.09.-50-60 мл/сут.

25.09.-10-15 мл/сут., 26.09.-200 мл/сут., 27.09.-500 мл/сут., 28.09.-620 мл/сут. под влиянием диуретиков (верошпирон, лазикс по 40-60 мг в/в). Почечная недостаточность острого периода, среди больных с максимальной активностью гломерулонефрита наблюдалась в 53,4% случаев (у 4 больных), но не наблюдалось ОСН ни у одного пациента. Другим уровнем анализа кардиоренальных отношений является ремоделирование миокарда при хронической почечной патологии [13]. Но у данного больного, очевидна связь со стрептодермией, данное состояние является первым эпизодом острого нефритического синдрома. Обратился на 5^{-й} день с появления клинических признаков, нарастающая олигурия, изменения цвета мочи) и такой срок, очевидно, недостаточен для развития гипертрофии, а расширение полости ЛЖ, видимо, объясняется остроснефритическим, гиперволемическим давлением. Однако, малая продолжительность острого нефритического синдрома к моменту обнаружения выраженной ремодуляции (гипертрофия ЛЖ с дилатацией) миокарда ЛЖ исключала возможность связи такого события с остроснефритическим синдромом. Причину ремодуляции у ребенка, считавшегося здоровым до развития стрептодермии, приходится искать в другом. Так, ребенок не отстает в физическом развитии – рост 102 см, масса тела 18 кг, индекс массы тела (Кетле) 17,3 м². Однако, у ребенка широкая, слегка западающая переносица, девиация мизинца, готическое нёбо, расхождение прямых мышц живота, пупочная грыжа, гипертелоризм сосков, плоскостопие, что наводит на мысль о наличии у ребенка недифференцированной дисплазии соединительной ткани, которая, возможно, обусловлена гипотиреозом. Холестеринемия у ребенка 6-10,3 ммоль/л. На рентгенограммах лучезапястных суставов ядра окостенения соответствуют 1,5 годовалому возрасту, дисгенезия эпифизов, являются, как и ремодуляция миокарда ЛЖ, проявлением, по-видимому, недиагностированного врожденного гипотиреоза (табл.3.1.4)

Таблица 3.1.4

Динамика ЭхоКГ параметров у больного Н.Б., 5 лет

Показатели\Дата	28.09.13г.	14.10.13г.	27.11.13г
Конечный диастолический размер(КДР,мм)	56,0	44,0	44,0
Конечный систолический размер(КДР,мм)	42,0	29,0	26,0
Конечный диастолический объем(КДО,мл)	153,6	117,0	87,7
Конечный систолический объем(КСО,мл)	74,2	32,2	24,6
Левое предсердие(ЛП,мм)	20,0	20,0	17,0
Фракция выброса(%)	51,6	63,3	71,9
Ударный объем(мл)	79,4	84,8	69,1
Минутный объем(л/мин)	11,9	7,5	7,13
Межжелудочковая перегородка в диастоле, (МЖП,мм)	12,0	10,0	6,0
Межжелудочковая перегородка в систоле, (МЖП,мм)	14,0	12,0	9,0
Задняя стенка ЛЖ в диастоле(ЗСЛЖ,мм)	12,0	10,0	7,0
Задняя стенка ЛЖ в систоле(ЗСЛЖ,мм)	14,0	12,0	9,0
Устье аорты(АО,мм)	23,0	25,0	19,0
Правый желудочек(ПЖ,мм)	16,0	16,0	16,0
Относительная толщина стенок ЛЖ(ОТСЛЖ,мм)	0,43	0,45	0,31
Конечно-диастолический индекс(КДИ,мл/м ²)	161,7	92,5	92,3
Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ,гр.)	286,1	132,9	64,5
Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ,г/м ²)	317,7	139,9	68,0

Как видно из таблицы 3.1.4 толщина стенок ЛЖ (ЗСЛЖ), соответственно ММЛЖ и ИММЛЖ значительно превышают нормальные показатели.

Выраженная дилатация ЛЖ (КДР-56мм, в норме-28-34мм), гипокинез, снижение сократительной способности миокарда (ФВ - 51,6%, норма - 56-75%), конечный диастолический индекс (КДИ – 219,4мл/м²,

норма $<82\text{мл/м}^2$, толщина ЗСЛЖ 12-14мм, норма-10-11мм). Показатель ОТСЛЖ $<0,45$ при высоком ИММЛЖ соответствует эксцентрическому типу ремоделирования.

Таким образом, острая сердечная недостаточность у данного ребенка является осложнением гипертрофически ремоделированного миокарда, обусловленного дисбалансом тиреоидных гормонов. Под влиянием лечения гломерулонефрита (антибиотики, преднизолон, антиоксиданты, диуретики), на фоне значительного клинического эффекта (исчезли отеки, восстановился диурез при сохранении незначительной протеинурии – 0,33%, СОЭ – 6мм/час) на 16 день лечения наблюдалась незначительная регрессия ремоделирования КДР – 44 мм, КСР – 29 мм, ОТСЛЖ – 0,45 мм. ФВ достигла 63,3%, КДИ – $92,3\text{мл/м}^2$, ММЛЖ – 132,9гр, ИММЛЖ – $132,9\text{г/м}^2$. При назначении L-тироксина в дозе 100 мкг/сут через 1 месяц лечения, показатели КСР, ФВ, МЖП, ЗСЛЖ, ОТСЛЖ нормализовались. Однако, такие показатели, как КДР, КДИ, ММЛЖ, ИМЛМЖ, все еще значительно превышали возрастную норму. Видимо, эти изменения имелись до заболевания гломерулонефритом и обусловлены гипотериозом. ГЛЖ является самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности (7, 20), влияющий как на систолическую, так и на диастолическую функцию ЛЖ. В основе изменений деятельности сердца, лежит интерстициальный отек сердечной мышцы, нарушение окислительных процессов в миокарде. Частота развития микседематозного сердца у больных гипотериозом составляет от 40 до 80 % (М.Н. Журова, 1986), хотя дети, как правило, не предъявляют жалоб, указывающие на изменения в сердечно-сосудистой системе. При анализе особенностей данного наблюдения, возникает вопрос о причине развития острого нарушения кровообращения. Данный случай, по-видимому, может рассматриваться согласно существующей классификации, RONCO (13) кардиоренального синдрома, как острый ренокардиальный синдром, т.е. острое нарушение функции почек вызвало острую сердечную

недостаточность при отсутствии артериальной гипертензии. После применения строфантина в/в 2 раза в день, на второй день исчезли одышка, вынужденное положение, ортопноэ, ритм галопа, т.е. ребенок стал обычным нефрологическим пациентом, на фоне гипотиреоза.

Быстрое нарастание симптомов гломерулонефрита, делает необходимым исключить возможность быстро прогрессирующего гломерулонефрита (подострый, злокачественный, экстракапиллярный). Отсутствие макрогематурии, стойкого повышения А/Д у данного больного, свидетельствовало против вышесказанного (хотя некоторые изменения можно было отнести в пользу данного диагноза, например, анемию, гипопропротеинемию, гиперхолестеринемию, неуклонное увеличение концентрации креатинина и мочевины на фоне проводимой терапии).

Ребенку был подтвержден диагноз: острого постстрептококкового гломерулонефрита с нефротическим синдромом и выраженным тубулоинтерстициальным компонентом, осложненного острым нарушением кровообращения. Острая левожелудочковая недостаточность, развившаяся вследствие перегрузки сердца, острое расширение желудочков, в условиях острой нефротической гиперволемии (отёка характерного для острого нефрита) (9). О развитии состояния гиперволемии свидетельствовали также нарастание гипопропротеинемии, низкие показатели Нв, числа эритроцитов в крови за короткий период. Дальнейшее развитие событий подтвердили правильность подхода в данном случае. Следует подчеркнуть, хотя, дебют заболевания в данном случае острый и связан со стрептодермией, течение заболевания, несмотря, на проводимое лечение затягивается (уже более четырех месяцев), клиренс эндогенного креатинина восстанавливается медленно (<60 мл/мин/1,73 м²) данный случай согласно критериям KDIGO относится к категории ХБП. Данный клинический пример интересен тем, что 1) острый постстрептококковый ГН развился у ребенка с недиагностированным, и потому, нелеченым гипотиреозом; 2) заболевание возникло на фоне

ремодилированного миокарда, как следствие гипотиреоза («микседематозного» сердца), почему и развилось острое нарушение кровообращения из-за остронефритической гиперволемии; 3) следующей особенностью данного случая, является наличие выраженного тубулоинтерстициального компонента; 4) множество внешних стигм дизэмбриогенеза - наличие недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) объяснимо наличием предполагаемого врожденного первичного гипотиреоза. Поскольку, каждый из указанных факторов способен модифицировать течение и влиять на исход заболевания, прогноз у данного пациента трудно предсказуем (6, 17). Острая недостаточность сердца с риском развития отека легких у нефрологических пациентов рассматривались в рамках ряда концепций: гипертонической, кардиогенной, инфекционной, гиперволемической, даже при отсутствии первичного поражения миокарда.

Таким образом, функционально-структурное изменение, выявляемое на ЭКГ, особенно, ЭхоКГ- исследовании больного при ХБП, возникают на ранних стадиях заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной характеристикой хронической болезни почек (ХБП), является прогрессирующее течение заболевания и развитие хронической почечной недостаточности (ХПН) в разные сроки, которые зависят от адекватности проводимой терапии на ранних стадиях почечной недостаточности и характера первичного заболевания почек (65). К концу XX века, когда было установлено, что механизмы прогрессирования различных по этиологии и патогенезу нефропатий идентичны, а меры профилактики могут заключаться в замедлении темпов прогрессирования почечной недостаточности (68), возник вопрос о создании единой концептуальной модели патофизиологического состояния, которая могла бы отражать единый подход к замедлению прогрессирования почечной недостаточности (ПН) при разных нефропатиях (67).

В настоящее время заболевание сердечно-сосудистой системы (ССС), является главной причиной смерти больных с ХБП (9,40,18,108,119,136). Структура ССЗ включает артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца (ИБС), ХСН (42,64). Уже в ранней стадии, почти, у всех больных с ХБП присутствуют такие ФР ССО, как АГ, дислиппротеинемия (ДЛП), а также протеинурия (149). Легкая дисфункция почек уже является существенным фактором риска развития ССО (26).

Клинико - лабораторное и инструментальное обследование пациентов проводилось на базе кафедры госпитальной педиатрии №2 (зав. каф. доц. Б.А.Юлдашев) - в нефрологическом отделении областного детского многопрофильного медицинского центра – ОДММЦ (главный врач - проф. М.К. Азизов) с 2012 по 2014 гг.

Под наблюдением находились 38 больных детей в возрасте от 3 до 14 лет, из них 22 мальчиков (57,9%), 16 девочек (43,1). Подбирались дети без отягощенности семейного анамнеза по кардиальной патологии и, по анамнезу, не имели первичных, по отношению ХБП, сердечно-сосудистых

заболеваний. Контрольную группу составили 10 практически здоровых детей того же возраста, без отягощенности семейного анамнеза по кардиоренальной патологии.

Все больные с ХГН поступали в стадии обострения. Жалобы и клинические проявления в основном были типичными и соответствовали многократно описанным в литературе: при нефротической форме преобладали распространенные отеки, снижение диуреза, изменение прозрачности мочи; больные гематурической формой ХГН при обострении чаще жалуются на изменение цвета мочи, пастозность век, лица, абдоминальные и поясничные боли. Особенностью хронического дизметаболического пиелонефрита являлось то, что из 14 больных 5 детей, в общей лечебной сети находились под диагнозом гломерулонефрита, а остальные 9 больных с диагнозом первичного хронического пиелонефрита, получали соответствующее, устанавливаемое диагнозом, не вполне адекватное лечение, без учета наличия дисметаболизма уратов, оксалатов. Важной особенностью больных с интерстициальным нефритом дизметаболического генеза (ДМН), является выявление в раннем возрасте: из 14 детей у 9 дебют заболевания наблюдался до 3 лет (64,3%). Нередко, наблюдался энурез (9,8%), дизурия (23,2%). Мочевой синдром характеризовался умеренной протеинурией, микрогематурией и лейкоцитурией.

Дебют ХГН в обоих случаях приходится, преимущественно, младшему школьному возрасту ($r=0,58$), а интерстициальным нефритом раннему возрасту ($r=0,64$). Начало гломерулонефрита наблюдалось, как правило, через 10-24 дня после перенесенного инфекционного заболевания, а ДМН выявлялась на фоне инфекционного заболевания, за исключением лихорадки, симптомов интоксикации. У последних, довольно часто, встречается дизурия ($r=0,36$), симптом Пастернацкого и абдоминальный синдром ($r=0,64$). Моча последних характеризуется умеренной гематурией, протеинурией. Клиническая практика показывает,

что существует реальная связь возникновения нефропатологии в перинеонатальном и постнеонатальном периоде с заболеваниями почек у матерей и течением беременности с токсикозом беременности (Зеленцова ?, К.Р. Дильмурадова, 2004; Г. Дж. Ишкабулова, 2005).

Ретроспективное изучение течения беременности у 24 больных ХГН в четырех случаях (16,7%) беременность у матерей протекала с токсикозом в первой половине (тошнота, рвота, анорексия, отвращение к мясной пище) и 6 случаях (25%) ОПГ гестозом. Суммарная частота токсикозов беременности равнялась 41,7%, что 3-4 раза выше, чем в популяции. В отличие от этого, у больных дисметаболическим пиелонефритом (n=14), намного чаще наблюдались ОПГ гестоз у 8 женщин (57,2%). При анализе родословных 24 больных ХГН, получены сведения о 815 родственников, из которых у 130 лиц (16%) имелись различные хронические соматические заболевания: нефрологические, сердечно-сосудистой системы, гепатобилиарные и др. (%), что не отличается от таковых в общей популяции. Из 130 больных родственников у 16 лиц имелась патология почек (12,3%), что также близко к распространенности ХБП среди взрослой популяции (А.В.Смирнов и соавт., 2006).

В структуре нефропатий, среди родственников пробандов ХГН (n=16), пиелонефритом страдают 6 (r=0,38), гломерулонефритом 3 (r=0,19), мочекаменной болезнью 4 (r=0,25), аномалии развития органов мочевой системы у 3 лиц (r=0,19). В отличие от этого, в группе больных детей ДИН из 14 пробандов у 8 родословная напоминает аутосомно-доминантный, в 6 случаях аутосомно-рецессивной тип наследования. Всего получены сведения о 434 родственниках. Из них, родственников I степени родства (родители и родные сибсы) было 70, II степени 220, III степени 144. Частота заболеваний почек в этих родственных группах соответственно составляла 25,7; 15,0; 11,1%.

В целом, в исследованной работе, частота нефропатий составила 15,4%, в том числе у родственников I степени родства 25,7%, II степени 15%, III степени 11,1%. Следовательно, частота заболеваний почек тем чаще, чем ближе родственник по степени родства к пробанду. В структуре болезней почек (n=67) пиелонефрит (интерстициальный нефрит) составил 60% (40 больных), мочекаменная болезнь 17,9% (12 больных), гломерулонефрит 6% (4 больных). Как видно из приведенных структур нефропатий в генеалогии больных ДМН, резко отличается от таковых больных ХГН, что очевидно, связано с особенностями метаболического статуса пациентов.

Для группы больных с ХГН нефротической формой наблюдается гипопроотеинемия и гиперхолестеринемия ($P < 0,001$), что не характерно для остальных двух групп ($P > 0,05$). Мочевина умеренно повышена у ХГН, гематурической формой ($P < 0,05$). АСЛ-о достоверно повышено при обеих формах ХГН ($P < 0,001$), уровень мочевой кислоты достоверно высокий при ДМН ($0,350 \pm 0,006$ ммоль/л, $P < 0,001$). Согласно классификации ХБП (NKF, А.В.Смирнов и соавт.2005), больные распределялись следующим образом.

При оценке функционального состояния почек по СКФ из общего числа больных 10 находились во II стадии ХБП (СКФ 60-90 мл/мин/1,73м²), 25 больных в III стадии (СКФ 30-59 мл/мин/1,73м²) и трое на IV стадии (15-29 мл/мин/1,73м²). Терминальной стадии (диализной) не было.

У большинства больных длительность заболевания составляла 3-5 лет (n=22). Проводились общепринятые исследования с определением парциальных функций почек, которые представлены в следующем разделе работы. В работе использована Винницкая классификация гломерулонефрита в описании М.Я. Студеникина и соавт. (1977) и классификации пиелонефрита представленная Н.А.Коровиной и соавт. (2002).

При поступлении в стационар все больные ХГН и дисметаболическим абактериальным и бактериальным интерстициальным нефритом были в стадии обострения и получали лечение, соответственно, общепринятых в педиатрической нефрологической практике рекомендаций [32,64]. Кроме того, учитывая установленный Национальным Почечным Фондом (NKF) США уровень СКФ (<60 мл/мин/1,73м²), с которого в тактике ведения пациентов рекомендуется лечение осложнений ХБП применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) всех пациентов с ХБП 1-4 стадий для нормализации АД, уменьшения протеинурии и замедления темпов снижения функций почек применяли эналаприл. В настоящее время мировое нефрологическое сообщество однозначно признает, что эти препараты реально замедляют прогрессирование ХБП (Д.Д.Иванов, 2006; А.В.Смирнов и соавт., 2004; Ruggenonti P. И соавт., 2001).

Общеклиническое обследование больных включало генеалогический анализ родословных, составленных путем перекрестного опроса родителей, акушерский анамнез, учета перенесенных и сопутствующих заболеваний, данных общего анализа крови и мочи, биохимических показателей крови и мочи: мочевины, креатинина, общего белка, холестерина, мочевой кислоты, натрия,калия,кальция и фосфора, определенных на биохимическом анализаторе Hospitex (Япония). Для оценки функции гломерулярной фильтрации определяли клиренс эндогенного креатинина по формуле Шварца.

Канальцевые функции оценивались по пробе Зимницкого, а также уровню экскреции аммиака, титруемых кислот, тубулярной реабсорбции фосфора, (TRP %) по формуле Nordin и Fraser.

Для комплексной оценки клинико-функционального состояния сердца проводилось ЭКГ-исследование на бти канальном электрокардиографе «CordiFAX ECG 882-OK» и ЭхоКГ на аппарате «

SJM-5000». Как известно, противопоказаний к проведению ЭхоКГ исследования нет.

По ЭхоКГ производят следующие основные измерения:

КДР, КСР, КСД, КДО, КСО, ТМЖПд, МЖПс, ТЗСЛЖд, ТЗСЛЖс, ДА, ДЛП, ДПЖ, ФВ, УО, МО, СИ, ММЛЖ (Шилкина, И.В. Дряженкова, 2013). Для определения характера гипертрофии ЛЖ определяют ОТСЛЖ- относительная толщина стенок ЛЖ и КДИ- конечный диастолический индекс: $ОТСЛЖ = (ТМЖП + ТЗСЛЖ) / КДР$;

Для определения КДИ проводили индексацию КДО к поверхности тела исследуемого: $КДИ = КДО / ППТ (мл/м^2)$. ППТ- мы определяли по номограмме Гравфорда, Герри и Фурк.

Таким образом, изучение ЭхоКГ параметров сердца у больных ХБП является для своевременного установления вовлечения сердечно-сосудистой системы и проведения превентивных мер их профилактики.

Все больные ХБП (n=38) были разделены на 2 группы. В I-группу вошли 28 больных имевших один или несколько традиционных факторов риска вовлечения сердца в патологический процесс (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²), низкая масса тела при рождении, наследственную отягощенность по ХБП, АГ. Остальные 10 больных составили II-группу с не традиционными факторами риска поражения сердца, связанными с самой ХБП (уровень СКФ свыше 60 мл/мин/1,73 м², оксидативный стресс, нефрогенная анемия, гиперурикемия). Среди ФР, связанных с фактом наличия ХБП («почечные ФР») оценивали СКФ, уровень креатинина крови, концентрацию в крови мочевого кислоты, кальция, фосфора, которые являются независимым ФР поражения сердца (А.В.Смирнов и соавт., 2006, 2009; Н.А.Мухин и соавт., 2004). В группе больных с традиционными факторами риска у 18 пациентов (64,7%) наблюдали анемию различной степени, у 8 детей (28,6%) повышенное АД, у всех больных СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², а также отмечались более выраженные метаболические нарушения (гипопротеин-

емия, $P < 0,001$; гиперхолестеринемия, $P < 0,001$;). У больных, составлявших вторую группу, отмечались незначительные метаболические нарушения.

Электрокардиографические исследования выявили нарушения метаболизма в миокарде у 100% больных в обеих группах, у 80% I-группы и 72,4% детей II-группы наблюдалась гипертрофия левого желудочка, удлинение интервала QT у 67%, замедление внутрижелудочковой проводимости у 17,8%, неполная блокада правой ножки пучка Гиса у 17% обследуемых.

Весьма показательными оказались результаты ЭхоКГ исследования наблюдаемых у детей. Было установлено, что по данным ЭхоКГ, толщина стенок ЛЖ (ТЗСЛЖ) у больных ХБП, не имеющих традиционных факторов риска, превышает таковую у здоровых детей как в систоле, так и в диастоле (соответственно $10,0 \pm 0,3$ и $12,4 \pm 0,4$ $P < 0,05$), но в меньшей степени по сравнению с II-группой (имеющих традиционные факторы риска у всех больных детей с ХБП и сердечной патологией).

Так, у больных I-группы толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) составила $8,2 \pm 0,4$ и $9,2 \pm 0,5$ мм против $6,2 \pm 0,7$ и $7,3 \pm 0,05$ мм ($P < 0,05$) и $12,6 \pm 1,0$ и $15,4 \pm 1,2$ мм в группе сравнения ($P < 0,001$), а толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) в диастоле у I-группы составила $12,4 \pm 0,4$ мм, тогда как $10,8 \pm 1,2$ мм у здоровых ($P < 0,05$). У больных с наличием традиционных факторов риска данный показатель достоверно больше, по сравнению с показателями I-группы ($15,1 \pm 0,8$ мм, $P < 0,001$). Конечный диастолический размер (КДР) сердца у пациентов обеих групп превышал таковой в группе сравнения ($46,9 \pm 4,6$ и $48,0 \pm 1,7$ мм, $P < 0,001$), но значимо не различался между изученными группами ($P > 0,05$). Конечный диастолический объем (КДО) в обеих группах также превышал таковой в группе сравнения ($P < 0,001$), причем средние значения систолического объема (КСО) больных II-группы превышали таковых больных I-группы ($P < 0,05$). Систолическая функция сердца оценивалась по значению КДО, фракции выброса (ФВ) и минутного объема (МО) ЛЖ. Фракция выброса

оказалась сниженной, а МО умеренно повышено, видимо за счет частоты сердечных сокращений.

О выраженности гипертрофии и ремоделирования судили, по показателям массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ). При определении ИММЛЖ площадь поверхности тела каждого обследуемого определена в номограмме Графорд, Герру и Фурк. Показатели ММЛЖ у больных ХБП I-группы ($159,6 \pm 15,0$ гр, $P < 0,001$) и II-группы ($168,2 \pm 12,1$ гр) были значительно повышены, по сравнению с показателями группы здоровых детей ($110,3 \pm 24,8$ гр).

Аналогичная зависимость была выявлена для ИММЛЖ ($P < 0,001$). О наличии дилатации ЛЖ судили по показателю конечного диастолического индекса (КДИ; $\text{мл}/\text{м}^2$); который у детей без традиционных факторов составил $70,0 \pm 5,6$ $\text{мл}/\text{м}^2$, у детей II-группы был равен $79,7 \pm 4,5$, тогда как у здоровых $52,6 \pm 1,2$ ($P < 0,05$). Фракция выброса (%) снижена в обеих группах ($P < 0,001$) и существенно не отличается между собой ($P > 0,05$). Мы предприняли попытку сравнить ЭхоКГ параметры у больных с II (умеренная степень снижения СКФ: $60-90$ $\text{мл}/\text{мин}/1,73$ м^2) и III стадией (средняя степень снижения СКФ: $30-59$ $\text{мл}/\text{мин}/1,73$ м^2) хронической болезни почек.

Диастолический размер ЛЖ, как при систоле, так и при диастоле, достоверно больше у больных с III стадией по сравнению со II стадией ХБП ($P < 0,05$; $0,001$). Аналогичная направленность имеет и другие показатели (конечно-диастолический и систолический объем, толщину межжелудочковой перегородки - ТМЖП, ММЛЖ; ИММЛЖ- $P < 0,05$; $0,001$). Наиболее интересным из результатов нашего исследования, оказалось то, что несмотря, на отсутствие существенной разницы в характере АД между сравниваемыми группами, ММЛЖ, ИММЛЖ у больных, с присутствием других традиционных факторов риска, были статистически достоверными ($P < 0,05-0,001$), в связи с чем, мы их рассматриваем в качестве независимых ФР гипертрофии МЛЖ и

ремоделирования сердца. Отмеченные изменения миокарда ЛЖ обуславливают нарушение сферичности сердца. Гипертрофия ЛЖ, считали концентрической при повышенном ИММЛЖ и относительной толщины стенок ЛЖ (ОТСЛЖ) $>0,45$, и наблюдали у 91% наблюдаемых. Эксцентрическая ГЛЖ (повышенный ИММЛЖ и ОТСЛЖ $<0,45$) выявлена у 9 % больных. Угрожающая жизни пациента ситуация связанная с функциональным состоянием сердца может возникнуть и в дебюте остро начавшегося гломерулонефрита, при развитии острого нарушения кровообращения независимо от наличия первичного поражения миокарда.

Результаты наших исследований показали, толщина стенок ЛЖ (ЗСЛЖ), соответственно ММЛЖ и ИММЛЖ значительно превышают показатели у здоровых детей. Выраженная дилатация ЛЖ (КДР-56мм, в норме - 28-34мм), гипокинез, снижение сократительной способности миокарда (ФВ - 51,6%, норма - 56-75%), конечный диастолический индекс (КДИ – 219,4мл/м², норма <82 мл/м², толщина ЗСЛЖ 12-14мм, норма-10-11мм). Показатель ОТСЛЖ $<0,45$ при высоком ИММЛЖ соответствует эксцентрическому типу ремоделирования. Следовательно, гипертрофия и ремоделирование миокарда ЛЖ усугубляется по мере прогрессирования, ХБП, т.е. по мере нарастания влияния нетрадиционных факторов, связанных с ХБП.

Таким образом, в настоящее время доказано, что наличие ХБП увеличивает сердечно-сосудистую смертность, причем прогноз начинает ухудшаться уже со II стадии, что соответствует данным литературы (М.М.Валков и соавт., 2009; Vannolder R и соавт., 2005).

Таким образом, функционально-структурное изменение, выявляемое на ЭКГ, особенно, ЭхоКГ- исследовании больного при ХБП, возникают на ранних стадиях заболевания. Выявленные изменения структурно-функциональных параметров сердца диктуют необходимость своевременного начала кардиопротективной терапии, что в свою очередь приведёт к улучшению прогноза заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что у пациентов хронической болезнью почек, независимо от нозологии обусловившей формирование по данным ЭхоКГ II стадии у 1/2, при III стадии 65 % наблюдается изменения структурно-функционального состояния сердца.
2. У больных с ХПБ без хронических факторов риска (артериальная гипертрофия, наследственная отягощенность по нефропатологии и др.), также выявлены ЭхоКГ признаки: все признаки за исключением диаметра левого предсердия, диаметра правого желудочка и минутного объема ЛЖ статистически достоверно увеличены.
3. Выявленные изменения структурно - функциональных параметров сердца, диктуют необходимость их ранней диагностики, что позволяет своевременно начать кардиопротективную терапию и приведёт к улучшению прогноза заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Исходя из полученных результатов работы, рекомендуется с момента констатации ХБП, наряду со специальными исследованиями, обязательными для нефрологических больных, провести ЭхоКГ мониторинг структурно - функционального состояния сердца, что позволит улучшить прогноз заболевания.
2. Детям с ХБП, при наличии признаков гипертрофии ЛЖ, рекомендуется, независимо от наличия АГ, уровня протеинурии и стадии заболевания, назначить ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (эналаприл, каптоприл и др.), антагонистов альдостерона (спиронолактон) и блокаторы рецепторов ангиотензина (лазартан, кандесартан и др.).
3. Рекомендуется использовать полученные результаты в практической работе, как в специализированных стационарах, так и в амбулаторно-поликлиническом звене при диспансерном наблюдении за пациентами.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алимов А.В., Рахматуллаев А.К., Ходиев С.В., Аманова К.К. «Прогностическая оценка взаимосвязи осложненной беременности и особенности развития детей» // Педиатрия. -2003, № 3-4, стр.126-128.
2. Аметов А.С., «Ожирение- эпидемия XXI века»//Терапевтический архив-2002,№ 10, стр 5-7.
3. Арьев А.Л., Овеляникова Н.А ,Арьева Г.Н «Факторы риска развития и прогрессирования патологии почек сердечно-сосудистой и цереброваскулярной систем едины(взгляд гериатра)» //Нефрология-2011, том15, стр76-83.
4. Байбарина Е.Н., Дегняров Д.Н., «Перинатальная медицина: от теории к практике»//Российский вестник перинатологии и педиатрии-2013,№5, стр 4-7.
5. Болотова Н.В., Лебедкова С.В., Аверьямов А.П. «Особенности формирования метаболического синдрома»//Педиатрия-2007, том 86 ,№3, стр 35-39.
6. Велтищев Ю.Е.,Юрьева Э.А., «О значении методов лабораторной диагностики для профилактической педиатрии»//Российский вестник перинатологии и педиатрии-2000,№5, стр 6-14.
7. Гнусаев С.Ф., Федерянина О.Б., Капустина Л.В., Коваль Н.Ю., Борисова С.С., Ретунский А.В. «Тактика ведения детей с дисплазией соединительной ткани сердца»// Российский вестник перинатологии и педиатрии-2011,№6, стр 41-46.
8. Дедов И.И.,Мельниченко Г.А.,Петеркова В.А.,Ремизов О.В. Ожирение. М.МИА,2004; 456 с.
9. Дзгоева Ф.У., Гатаганова Т.М., Когисова З.Х., Хомизаева О.В., Базаева Б.Г., Кадзаева З.К., Дзуцева А.Т., Бестаева Т.Л.

- «Взаимосвязь типов ремоделирования левого желудочка с показателями оксидативного стресса, фосфорно-кальциевого и липидного обмена при терминальной почечной недостаточности» //Нефрология-2013, том 17, № 5, стр 35-42.
10. Дильмурадова К.Р. «Гомеостатическая функция почек у новорожденных, родившихся от матерей с ОПГ-гестозом»//Дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук. М-2005.
11. Дороднева Е.Ф., Пугаева Т.А., Медведева И.В. «Метаболический синдром»// Терапевтический архив-2002, № 10, стр 7-12.
12. Есаян А.М., Карабоева А.Ж., Каюков И.Г. Показатели эхокардиографии у больных с хронической болезнью почек и динамика под влиянием терапии спринолактоном //Нефрология – 2008, том 12, №1, стр 40-45
13. Зелинская Д.И. «Детская инвалидность: медико-социальное исследование» Автореф. дисс. докт. мед. наук М-1998, стр 53.
14. Зимин Ю.В., Родоманченко Т.В., Бойка Т.А., Федосева Е.А., Ярлыкова Л.В., Третьякова Л.Л. «Клиническая и гемодинамическая характеристика гипертонической болезни ассоциированной с инсулинорезистентностью: связь массы миокарда левого желудочка сердца с гиперсекрецией инсулина»//Кардиология -1998, №4, стр 9-13.
15. Иванов А.П., Выжимов И.А. Ремоделирование левого желудочка у больных артериальной гипертонией //Клиническая медицина -2006, №5 стр 38-41.
16. Игнатова М.С. Актуальные проблемы нефрологии детского возраста: прошлое, настоящее и будущее //Росс. вест. перинат. и педиатрии. – 2006. – С. 52-57.
17. Игнатова М.С., Лебедеженкова, М.В., Длин В.В. и др. Хронические болезни почек-точка зрения педиатра //Российский вестник перинатологии и педиатрии -2008 :стр4-10.

- 18.Игнатова М.С. Профилактика нефропатий и предупреждение прогрессирования болезни почек у детей // Росс.вест.перинатологии и педиатрии,2005, №6, стр.3-8.
- 19.Ишкабулов Дж., Гойибова Н.С., Тураева Н.Ю., Гаппарова Г.Н. «Клинико-лабораторные особенности уратной нефропатии у детей»./Доктор Ахборотномаси-2013, №3
- 20.Ишкабулов Дж., Дильмурадова К.Р., Ахматов А., и др. О возрастной хронологии клинических проявлений нарушений пуринового обмена. // Педиатрия, Ташкент – 2001 - № 3 с. 97 – 101.
- 21.Ишкабулова Г.Дж. Влияние мембранорепаративной терапии на основные функции почек у новорожденных от матерей с сочетанным ОПГ – гестозом. // Автореф. дис. канд.мед.наук, Ташкент – 2005, 23 с.
- 22.Каграманова В.И. «Комплексная оценка последствий болезней и причин инвалидности в детской популяции// Дисс.на соиск.уч.ст.канд.мед.наук.М-1996. стр. 338
- 23.Кобалова Ж.Д., Толкачева В.В., Караулова Ю.Л. Мочевая кислота-маркер и / или новый фактор риска развития сердечно - сосудистых осложнений // Рус. Мед. Журнал. (серия Кардиология), 2002; 10: 431-436
- 24.Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б., Гаврюшова Л.П. Протокол диагностики и лечения пиелонефрита у детей. М. - 2002. – 72с.
- 25.Краснова Е.А., Моисеев Е.В., Фомин В.В. «Нефрологические аспекты проблемы ожирения»//Клиническая медицина-2005,№4, стр 9-13.
- 26.Кузмин О.Б. Хроническая болезнь почек и состояние сердечно-сосудистой системы. //Нефрология. – 2007. – Том 11, №1. – С. 28-37.
- 27.Кутырина И.М., Руденко Т.Е., Швецов М.Ю. «Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у больных на додиализной стадии

- хронической почечной недостаточности»//Терапевтический архив-2006, № 5, стр 45-50.
- 28.Ларина В.И., Барт Б.Я., Ларин В.Г., Доисков А.С. «Гиперурекемия и сердечно-сосудистый континуум»//Клиническая медицина-2013, № 1, стр 11-15.
- 29.Лебедова С.Е., Еветифеева Г.Ю. «Политика и стратегия профилактических программ хронических неинфекционных заболеваний у школьников»//Педиатрия -2012, Том -90, № 1, стр 112-116.
- 30.Лоскутова С.А., Чупрова А.В., Мовчак Е.А. Выживаемость больных первичным гломерулонефритом, дебютировавшим в детском возрасте. //Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. - 2005. - №4. – С. 29-33.
- 31.Маковецкая Г.А., Русакова Н.В., Мазур Л.И и др. Перспективы развития профилактического направления в нефрологии // Росс. вест. перинатологии и педиатрии, 2003, №3, стр. 43-45.
- 32.Маковецкая К.А.,Мазур Л.И. Актуальные вопросы амбулаторной нефрологии // Педиатрия им. Г.Н Сперанского , 2008, том 87, № 3, стр. 6-12
- 33.Мальцев С.В., Михайлова Т.В., Винокурова С.С. Состояние парциальных функций почек и функционального почечного резерва при хроническом пиелонефрите у детей. //Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. - 2006. - №5. – С. 13-17.
34. Малявская С.И. «Педиатрический метаболический синдром: состояние высокого риска» //Педиатрия-2010, Том 99, № , стр 119-121.
- 35.Мамбетова А.М., Женинов В.А., Шабалова Н.Н. «Степень тяжести дисплазии соединительной ткани у детей: связь с характером перинатальной патологии и течении вторичного хронического пиелонефрита»//Педиатрия-2011, Том 90, № 3, стр 12-17

36. Мамедов М.Н., Оганов Р.Г., «Необходимо ли определение инсулинорезистентности для диагностики метаболического синдрома в клинической практике»//Кардиология -2005, №4, стр 92-96.
37. Мирсоева Г.Х., Фазлыева Р.М., Маниева Г.К. «Медико-социальные проблемы инвалидности в следствии хронической болезни почек» Материалы Всероссийского конгресса нефрологов», Санкт-Петербург-2009, стр 99-100
38. Моисеев В.С.Кобалова Ж.Д. «кардиоренальный синдром(почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний)». Клин.фарма. и тер 2003г 3: 16-18.
39. Молчанова Е.А. «Регистр детей с хронической почечной недостаточностью в России» Детская нефрология, Руководства для врачей 601-605 стр.
40. Мукашева С.Б, Мовчан Е.А Прогноз и факторы риска сердечно-сосудистых осложнений при хроническом гломерулонефрите//Клиническая медицина -2007, №2, стр36-39
41. Мухин Н.А., Балкаров И.М., Моисеев С.В. и др. Хронические прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека // Терапевтический архив, 2004, № 9, стр. 5-10.
42. Мухин Н.А., Моисеев С.В. Кобалова Ж.Д. «Кардиоренальные взаимоотношения: клиническое значения и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек»//Терапевтический архив-2004, № 6, стр 39-46.
43. Мухин Н.А., Тареева И.Е. Диагностика и лечение болезни почек М-1985.
44. Назаров А.В., Жданова Т.В., Садыкова Ю.Р. и др. «Распространенность хронического болезни почек по данным регистра центра болезней почек и диализа городской клинической

- больницы № 40 Екатеринбурга»//Нефрология -2012, Том 16 № 3, стр 88-92.
- 45.Настаушева Т.Л., Спинникова В.П., Швырев А.П., и др. «Протеинурия у детей и подростков: генез, диагностический алгоритм,принципы терапии»//Нефрология-2011, Том 15, № 2,стр 70-75.
- 46.Наумова В.И., Папаян А.В. Почечная недостаточность у детей. Л. Медицина, 1991, 286с.
- 47.Ни А.Н., Лучанинова В.Н., Попова В.В., Семшина О.В. Структура гомеостатических почечных функций при дисметаболических нефропатиях у детей //Нефрология. – 2004. – Том 8, №2. – С. 68-72.
- 48.Николаев Н.Ю ,Гичева И.М ,Давидович Г.А и др. Семейные особенности сочетанной сердечно-осудистой почечной патологии на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани и программа профилактики у детей –пробандов//Педиатрия им. Г.Н.Сперанского-2012,том 91,№5,стр 6-11
- 49.Николаенко Ю.И, Синяченко О.В., Дядик А.И. Иммунодефицит, связанный с недостаточностью пуринового обмена// Иммунология – 1988, №1, с. 19 – 23.
- 50.Павловская Е.В., Стронова Т.В., Сурков А.Г., Богданов А.Р. «Ожирение у детей дошкольного возраста, метаболические особенности.»// Росс.вест.перинатологии и педиатрии,2013, № 6,стр.91-96.
- 51.Панина И.Ю., Руманцев А.Ш., Меншутика М.А., Агкасова В.В., Дегтерива О.А. «Особенности функции эндлтелиа при хронической болезни почек обзор литературы и собственные данные»// Нефрология-2007, Том 11 , № 4, стр 28-45
- 52.Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. Санкт-Петербург: СОТИС 1997. – 718с.

53. Папиж С.В., «Артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые ожождения при аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек»// Росс.вест.перинатологии и педиатрии,2013, № 6,стр.19-26.
54. Перепелкина Н.Ю. Нефрологическая заболеваемость и инвалидность у детей Оренбургской области //Педиатрия им Г.Н. Сперанского. – 2003. - №4. – С. 63-67.
55. Петросян Э.К., Кариачева Н.А. «Вариабельность артериального давления у подростков и микроалбуминурия, следственные связи»//Педиатрия-2012, Том 91, № 5 , стр 11-16.
56. Плоткин В.А. «Протеинурия- симптом или один из патогенетических факторов гломерулонефрита»//Клиническая медицина -1985, №6, стр 90-96.
57. Плотникова М.В., Беляк В.В., «Влияние факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на формирование эссенциальной артериальной гипертензией в подростковом возрасте»//Педиатрия-2011, Том 90, №5, стр 11-15.
58. Плотникова М.В., Сулова Т.Е., Жемнонова Н.М. «Маркеры метаболического синдрома у подростков с артериальной гипертензией»//Педиатрия-2007, Том 86, № 3, стр 39-43.
59. Рахимова Г.Н., Азимова Ш.Ш., «Оценка частоты метаболического синдрома среди детей и подростков с ожирением согласно новым критериям международной диабетической ассоциации».
60. Ровда Ю.И., Миняйлова Н.Н., Казакова Л.М. Некоторые аспекты метаболического синдрома у детей и подростков // Педиатрия им. Г.Н.Сперанского,2010,том 89,№4,стр.111-115.
61. Сагинова Е.А., Галлямов М.П. «Роль лептина, адипопектина и маркеров иммунорезистентности в роувитин ранних стадиях хронической болезни почек и атеросклероза сонных артерий у больных с ожирением»// Терапевтический архив-2011,№ 6, стр 47-53.

62. Саттаров Г.Н., Рафиев Х.К., Азизов А.А. Медико-социальные аспекты болезней органов мочевой системы у детей в Таджикистане. //Педиатрия. – 2005. - №6. – С. 114-115.
63. Сергеева К.М., Смирнова Н.Н., Куприенко Н.Б. Роль артериальной гипертензии в прогнозировании, течении и исходов гломерулонефритов у детей //Нефрология -2011, том 15, №4, стр 96-98.
64. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум-патогенетические основы превентивной нефрологии //Нефрология-2005, том 9, №3, стр 7-15
65. Смирнов А.В. Дислиппротеидемии и проблемы нефропротекции //Нефрология. – 2002. – Том 6, №2 – С. 8-14.
66. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. «К проблеме модификации, классификации хронической болезни почек»// Нефрология-2010, Том 14, № 2, стр 11-19.
67. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Добронравов В.А., Кучер А.Г. «Острое повреждение почек и острая почечная недостаточность, некоторые уроки международных инициатив»//Нефрология-2008, Том 12, № 3, стр 7-12.
68. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Есяян А.М. и др. Превентивный подход в современной нефрологии //Нефрология. – 2004. – Том 8, №3. – С. 7-14.
69. Смирнов А.В., Куприенко Н.Б. «Нефропатия, ожирения в педиатрии» //Нефрология-2013, том 17, № 6, стр 37-45.
70. Смирнов А.В., Петрицев Н.Н. « Скорость клубочковой фильтрации показатель функционального состояния эндотелия на ранних стадиях развития хронической болезни почек»//Терапевтический архив-2007, № 6, стр 25-30.
71. Смирнов А.В., Седов В.М., Лхаахуу О.Д. и др. Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни //Нефрология. – 2006. – Том 10, №4. – С.7-17.

- 72.Смирнов.А.В Системный подход к анализу кардиоренальных взаимоотношений как первый шаг на пути к нефрологии формата П4//Нефрология -2011, том15, №2, стр 11-19
- 73.Суханов А.В., Денисова Д.В. «Ассоциация массы тела с состоянием когнитивных функций в подростковом возрасте: популяционное исследование»//Педиатрия -2011 Том 90, № 6, стр 22-28.
- 74.Таболин В.А., Вербицкий В.И., Чугунова О.Л. и др. Динамическое наблюдение детей имевших нефропатию в неонатальном периоде //Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2000. - №3. С. 42-47.
75. Таболин В.А., Лебедев В.П. «Метаболические поражение почек» обзор М, ВНИЦМИ-1975, стр 104.
76. Тагиров К.Х., Бекназаров Ж.Б., Утегинов И. «Частота мочекаменной болезни у детей» // Мед.жур.Узбекистана 1982. №2. стр 27-31
77. Ташкенбаева Э.Н., Хаитова Н.М., Джалалова В.А. «Влияние превентивной антиоксидантной терапии на показатели степени эндогенной интоксикации в организме при гиперурекемии» //Ум.амал.дух. Ахборотномаси -2001, № 3, стр 99-102.
- 78.Томилина Н.А., Бибков Б.Т.// Терапевтический архив-2005, № 6, стр 87-92
- 79.Тугушева Ф.А., Зубина И.М. «Оксидативный стресс и хроническая болезнь почек»//Нефрология-2007, Том 11, № 3, стр 29-47
- 80.Тухватуллина Р.Р. «Клинико-биохимическая характеристика уратных нефропатий у детей и эффективность семейной диспансеризации»//Автореф.дисс.канд.мед.наук Москва-1991.
- 81.Царегородцев А.Д., Игнатова М.С., «Заболевания органов мочевой системы у детей»// Российский вестник перинатологии и педиатрии-2001, №4, стр 25-14.
- 82.Чистяков В.А., Цветков Д.С., Празднова Е.В., Чистякова И.Б. «Концепция феноптоза и системный подход в нефрологии» //Нефрология. – 2013. Том 17, №5.стр 16-21.

83. Шабалов Н.П, Шабалова Н.Н, Современное состояние проблемы дисплазий соединительной ткани и значение данной патологии для клинической практики педиатра//Педиатрия им. Г.Н.Сперанского-2013, том 92, №4, стр6-18
84. Шилов Е.М. ,В.В.Фомин ,М.Ю.Швецов Хроническая болезнь почек лекция//Терапевтический архив.-2007, №6, стр75-78
85. Шишкин А.Н., Кирилук Д.В. «Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек» //Нефрология. – 2005. Том 9 , №2. – С. 16-21.
86. Шулутоко Б.И., Макаренко С.В. Хронический пиелонефрит – он есть или его нет? //Нефрология. – 2006. – Том 10, №3. – С. 113-119.
87. Шутов А.М., Серов В.А. «Кардиоренальный континуум или кардиоренальный синдром» //Нефрология. – 2010. №1. – стр 44-48.
88. Эрман М.В ,Первунина Т.М ,Моисеева О.М Эпидемиология кардиоренального синдрома у детей //Нефрология -2012, том 16, №4, стр 62-68
89. Эрман М.В., «Нефрология детского возраста» Спец.Лит., СП-2010, стр-683.
90. Юрьева Э.А., В.В. Длин «Диагностический справочник нефролога» Москва-2002.
91. Юрьева Э.А., Длин В.В., Вельтищев Ю.Е. Обменные нефропатии у детей // В кн.: Детская нефрология , Руководство для врачей. Под редакцией М.С.Игнатовой, 3-е изд., М., 2011, стр.390-425.
92. Юрьева Э.А., Яблонская М.И., Раба Г.П. и др. Патогенетические аспекты мочекишечного (пуринового) диатеза у детей // Росс. вест. перинатологии и педиатрии, 2013, № 4, стр.40-46.
93. «Национальные рекомендации (НОНР): Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходов к лечению» // Нефрология-2012, том 16, № 1, 89-115 стр

94. Abitbol C.N., Baner C.R. Long term follow up of extremely low birth weight infants with neonatal renal failure//*Pediatr.Nephrol* -2003;18; s887-893/
95. Adrissimo G., Dacco V., Testa S et. al. Epidemiology of chronic renal failure in children: Data from the ItalKid project. //*Pediatrics*. – 2003; 111: 1382-1387.
96. Anavekar N.S., McMurray JJ., Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N.Engly j Med*-2004; 35:1285-1295
97. Atkins R.C. The epidemiology of chronic Kidney disease. *Kidney Int.*-2005, 67(suppl.94): s 14-18
98. Bellomo G., Venanzi S., et. al. Association of uric acid with change in Kidney function in heart normotensive individuals//*Am.j.Kidney Dis.*-2010;56;264-272
99. Brenner B. The history and future renoprotection. *Kidney Int.*-2003,64;1163-1168
100. Cadnapaphornchia M.A., Me Fann, Strain D. et al. Increased left Ventricular mass in Children with autosomal dominant polycystic Kidney disease and borderline hypertension// *Kidney Jnt.* 2008;74:1192-1196.
101. Chen J.,Munter P., Hamm H.S. et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults.*Ann.Intern.Med*-2004;140:167-174.
102. Coresh J.Astor B.S. Greene T. et al Prevalence of chronic Kidney disease and decreased Kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey.*Am. j Kidney dis.*-2003;4(1):1-12.
103. Dengel D.,Glodberg A.P., Mayuga R.S. et al. Insulin resistance, elevated glomerular filtration fraction and renal injury.*Hypertension*-1996; 28:127-132
104. Devereux R.B. Methods of recognition and assessment of left ventricular hypertrophy. *Mediography*, 1995, 17; 12-16

105. Ecludayo O., Dellitia L. Association between hyperuricemia and incident heart failure among older adults: a propensity-matched study//*Int.J.Cardiol*-2010;142(3):279-287
106. Ferrara N., Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis.// *Kidney Int.*-1999;56:794-814
107. Foley RN, Palfrey PS,Harnett J.D. et al. Clinical and echocardiography disease in end-stage renal disease: prevalence, association and prognosis// *Kidney Int.*-1995;47:186-192
108. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MI. Epidemiology of cardiovascular disease. *J AM SOC Nefrol* 1998; 9 (Suppi 12): S16-S23.
109. Foster M.S., Hivang S.J., Overvigeht obesity and de development of stage 3 CKD the Framing ham Heart Study *Am.j.Kidney dis.*-2008; 52(1) 39-48.
110. Francis M.E., Eggers P.W.,et al. Association between serum markers of impraied Kidney function in adults in the US.*Kidney Dis.*-2004;66(1): 303-312.
111. Go A.S., Chertov G.M., Fan D. et al. Chronic Kidney Dis. And the risks of death, cardiovascular events, and hospitalizasion. *N.Engl.J.Med.*-2004;351(13):1296-1305.
112. Hagg R.J. Furth S., National Kidney Foundation Kidney disease outcomes quality imitiativi clinical practice guidelines in children and adolescents: Evaluation, classicaion and stratification. *Pediat*-2003;111:1416-1421
113. Holmer J.,Astiveit A. Uric acid and risk of myocardial inforaction, stroke and women in the Apolipoprotein Mortality RJSK study // *J.Inter.Med*-2009;266(6):558-570
114. Kambham N.,Markowitz G.S. et al. Obesity-related glomerulonephrityhy: an emerging epidemic. . *Kidney Int.*-2001; 59:1498-1509

115. Kand D.H., Anderson S., Kim Y.G. et al. Role of the micro vascular endothelium in progressive renal disease. *J. Am Nephrol*-2002;13:806-812.
116. Kand D.H., Nakagawa T., Feng et al. A role of uric acid in the progression of renal disease//*J. Am. Soc. Nephrol*-2002;13:2888-2897
117. Kannel W.B., Wolf P.A. Systolic blood pressure, arterial rigidity and risk of stroke: The Framingham study. *JAM*, 1981;245(12):1225-1229.
118. Kiss W., Reich A., Muller G. et al. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence—diagnosis, treatment and prevention. *Intern J of obesity*-2001;25: suppl 1:s 75-79
119. Levey A.S., Beto J.A., Coronado B.E. et al. Controlling the epidemic of cardiovascular in chronic renal disease; what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? //National Kidney Foundation Task Force on cardiovascular disease //*Am. J. Kidney Dis.* – 1998; 32(5): 853-906.
120. Levey A.S., Eknoyan G. Cardiovascular disease in Chronic renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14 823-833.
121. Liese A.D., Huncce H.W. Microalbuminuria, central adiposity and hypertension in the non-diabetic urban population of the Monica Augsburg 1994/95. *Hum. Hypertens*-2001; 15: 799-804
122. Litwin M. Risk factors for renal failure in children with non-glomerular nephropathies. *Pediatr. Nephrol*-2004;19(2):178-186.
123. Locatelli F., Canard B., Eckardt – U et al. Oxidative stress in end stage renal disease: an emerging threat to patient outcome// *Nephrology Dial. Transplant* ant – 2003, 18 (7): 1272 – 1280.
124. Mann J.F., Gerstein H.S. Renal insufficiency as predictor of cardiovascular outcomes and impact of ramipril. *Ann. Intern. Med.*-2001;134(8) 629-636
125. Massy Z.A., Ceballos J. Homocystine, Oxidative stress and endothelium function in uremic patients. *Kidney Int*-2001;78:243-245

126. Mc Donald S.P. Craig J.C. long-term survival of children with end-stage renal disease. *Med*-2004;350:2654-2662
127. Menon V., Greene T. C reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int*-2005;68(2):766-772
128. Nath K.A. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. *Am.J.Kidney Dis.*-1992;20:1-17
129. Parekh R.S., Carrole C.E., Cardiovascular mortality in Children and young adults with end stage renal disease. *Pediatr*-2002;141: 191-197
130. Pedrenelli R., Giampietro O., Garmasse F et al Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet*-1994;344:14-18.
131. Portoles P.J., Cuevas B.A. Cardiorenal syndrome. *Nephrologia*, 2008;28(suppl 3): 29-32.
132. Prago M., Hernandez E., Clinical features and long term outcome of obesity associated focal segmental glomerulosclerosis *Nephrol*-2010;15:1790-1798
133. Ronco C., Haapto C., Haase A.A. et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll. Cardiol.*, 2008;52(19): 1527-1539.
134. Ronco C., McCullough, Anker S. et al. Cardiorenal syndrome: report from the consensus conference the Acute Dialysis Quality initiative. *Eur.Heart J*-2010, 31:703-711.
135. Ruggenent P., Schieppati A., Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal dis. *Lancet*-2000,357: 1601-1608
136. Sarnac M.J., Levey A.S. Cardiovascular disease in Chronic renal disease: a new paradigm. *Am.J. Kidney Int.*-2000;35(4, suppl.1): 117-131.
137. Sarraf M., Masonmi A., Schrier R.W. Cardiorenal syndrome in acute decompensated heart failure. *Clin.J.Am.Soc Nephrol*-2009;4(12):2013-2026
138. Schrier R.W. cardiorenal versus renocardiac syndrome: is there a difference? *Nat.Clin.Pract.Nephrol*-2007;3(12)637

139. Sing G.K. Metabolic syndrome in Children and adolescents. *Curr. Treat Options Cardiovasc. Med.*-2006;5:403-413.
140. Stewart T., Jung F.F., Maning J., Kidney immune cell and oxidative stress contribute to prenatally programmed hypertension. *Kidney Int.*-2005;68:2180-2188.
141. Stuveling E.M., Bakker S.J., Hillage H.L. et al. Biochemical risk markers: a novel area for better prediction of renal risk. *Nephrol. Dial. Transplant*-2005; 20(3):497-508.
142. Tanaca H., Shiohira Y., et al. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Ocinava, Japan. *Kidney Int.*-2006; 62(2):396-374
143. Vanholder P., Massy Z., Chronic Kid. dis. as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol*-2005;20(6):1048-1056
144. Verhave JC, Hillege HZ, Burgerhof GM et al. The . association between atherosclerotic risk factors and renal function in the general population. *Kidney Int* 2004; 66: 18-21
145. Warady B.A. Chronic Kid. dis. in children the global perspective. *Pediat. Nephrol*-2007;12:1999-2009.
146. Weiner D.E., Tighiow H., Vlagopoulos P.T. et. al. Effect of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. // *J. Am. Sos. Nephrol.* – 2008; 19(6): 1204-1211.
147. Wolf G., Leptin stimulates profelation and TGF-B expression in renal glomerular endothelial cels. *Kidney dis.*-1999;56:860-872
148. Woo K.S. Hyperhomocyst inemis a risk factor for arterial endothelial dysfunction in Humans. *Circulation*-197;96:2542-2544
149. Yusuf S., Hawenken S., Ounpun S. et.al. Effect of potentialli modiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countrics: case control study. *Zanket*-2004; 364(9438):937-952.
150. Zavie C.J. Milani R.V. Obecity and cardiovascular disease: the Hyppocrates paradox?// *J. Am. Coll. Cardiol*-2003;42:677-679

151. Zoccali C. Cardiorenal risk as a new frontier of nephrology: research needs and areas for intervention. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 16: 1- 10