

Сафина Елена Валентиновна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПОДХОДОВ К ОЦЕНКЕ И КОРРЕКЦИИ
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ
ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

3.1.21. — Педиатрия

АВТОРФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель –

доктор медицинских наук

Плотникова Инга Альбертовна

Екатеринбург–2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель

доктор медицинских наук

Плотникова Инга Альбертовна

Официальные оппоненты:

Эрман Михаил Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», заведующий кафедрой педиатрии;

Суслова Галина Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, заведующая кафедрой реабилитологии ФП и ДПО.

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 г. в «___» часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук 21.2.074.02, созданного на базе ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, на сайте университета www.usma.ru, а также на сайте ВАК при Минобрнауки России: vak.minobrnauki.gov.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 20__ года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

д.м.н., профессор

Гришина

Ирина Федоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Снижение первичной заболеваемости по классам патологии почек и мочеточников идет вразрез с ростом показателя впервые выявленной «Почечной недостаточности» и с динамикой инвалидности детей по причине болезней мочеполовой системы, темпы которой с 2015 года увеличились в Уральском федеральном округе на 28%. Это может быть результатом поздней диагностики из-за отсутствия классической клиники патологии органов мочевой системы у детей раннего возраста. Нет четкого представления о распространённости хронической болезни почек (ХБП) (Amanullah F., 2022), которая нередко формируется на фоне латентного течения. Показатель ХБП достигает 1 % детского населения (Soylemezoglu O., 2012) и 1:10000 новорожденных (Misurac J., 2017), а терминальная стадия в РФ составляет 4–5 случаев на 1 млн детей в год (Tian, J., 2017).

Основной причиной развития ХБП у 42,5 % детей (Кутырло И. Э., 2017) является САКУТ-синдром (congenital anomalies kidney and urinary tract), который составляет 25–50 % от числа всех пороков развития (Васильев А. О., 2015) и регистрируется с частотой 1 на 500 новорожденных (Loane M., 2011). Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) — его частое проявление (Renkema K. Y., 2015, Шевчук, И. В., 2019).

Гестационный пиелонефрит, сахарный диабет, анемия, преэклампсия приводят к фетоплацентарной недостаточности (ФПН), гипоксии и нарушению органогенеза плода (Sun D., 2017; Burton G. J., 2018; Dorot A., 2020; Стяжкина С. Н., 2021) с формированием врожденных аномалий развития (ВАР) и дисплазий, которые лежат в основе развития воспалительных процессов мочевой системы (Simões E Silva A. C., 2020), что также приводит к развитию ХБП (Вялкова А. А., 2019).

Изменения скоростных показателей кровотока и повышение индекса резистентности (IR) сосудов при пиелонефрите на фоне САКУТ-синдрома рассматриваются как компенсаторное снижение внутриклубочковой гипертензии, либо в качестве признака гломерулярных и тубулярных нарушений вследствие отека периваскулярного пространства, обеднения кровотока в корковом веществе, флебостаза в мозговом слое почек (Кольбе О. Б., 2011) или уродинамических расстройств при уменьшении толщины паренхимы (Крыганова Т. А., 2016).

Снижение функции почек и стойкая следовая протеинурия отмечаются у детей с пиелонефритами в сочетании САКУТ-синдромом. К маркерам прогрессирования

относят увеличение уровня тромбоцитов, которые модулируют воспалительные реакции и участвуют в процессах склерозирования (Свиридова С. П., 2018).

Учитывая, что у детей с пиелонефритами на фоне САКУТ-синдрома высок риск формирования ХБП, актуален поиск ее ранних маркеров, как основы для разработки мультидисциплинарных протоколов осмотров и реабилитационных программ.

Степень разработанности темы исследования. По официальным статистическим формам трудно оценить возрастную структуру и динамику заболеваемости большинства нозологических форм заболеваний органов мочевой системы (ОМС) у детей. Отсутствуют единые подходы к оценке мочевого синдрома, отклонений функциональных проб и ультразвуковых показателей, определяющие сроки, объем, кратность диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий у детей.

Применение категорий Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) позволяет по-новому оценить степень структурно-функциональных нарушений, обосновать лечебно-реабилитационный маршрут и оценить его эффективность.

Васкулоэндотелиальный фактор (VEGF-A) участвует в поддержании стабильности эндотелия, в физиологическом и патологическом неоангиогенезе. Запатентованы способы ранней диагностики ХБП у детей при уровне VEGF-A в крови > 400 пг/мл, а также повреждения почечной паренхимы при концентрации в моче > 140 пг/мл у детей с ПМР (Морозов Д.А., 2011; Аверченко М.В., 2012). Но отсутствуют исследования VEGF-A в группе детей раннего возраста, когда интенсивный рост может обусловить исходно более высокий уровень фактора.

Цель исследования — выявить предикторы развития хронической болезни почек у детей раннего возраста, разработать лечебно-реабилитационный комплекс и оценить его эффективность по динамике структурно-функциональных нарушений органов мочевой системы.

Задачи исследования:

1. Проанализировать динамику официальных статистических показателей заболеваемости детского населения по классу «Гломерулярные, тубулоинтерстициальные болезни почек, другие болезни почек и мочеточника» и инвалидности по классу «Болезни мочеполовой системы» в различные периоды с 2005 по 2022 гг. Соотнести результаты с данными специализированного приема детского врача-нефролога и УЗ-скрининга детей в возрасте до 2 месяцев.

2. Изучить особенности анамнеза и клинического течения заболеваний органов мочевой системы у детей раннего возраста, выявить клинико-лабораторные и инструментальные маркеры, определяющие высокий риск формирования хронической болезни почек.

3. Исследовать VEGF-A в биосредах детей, страдающих пиелонефритом в раннем возрасте. Выявить взаимосвязи с неблагоприятными факторами анамнеза и структурно-функциональными нарушениями органов мочевой системы.

4. Определить значение VEGF-A в крови и моче у детей раннего возраста в качестве маркера благоприятного прогноза или риска развития ХБП.

5. Разработать алгоритм диагностики и обосновать лечебно-реабилитационный маршрут с оценкой его эффективности по категориальному профилю международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья.

Научная новизна исследования. Ретроспективный анализ УЗ-скрининга 2502 детей (возраст $6,3 \pm 1,4$ нед.) показал у 26,5 % наличие аномалий мочевой системы. Построена математическая модель, которая с достоверностью 86 % прогнозирует взаимосвязь врожденного гидронефроза, пиелокаликоектазии, ПМР у детей с наличием в анамнезе у матери патологии плаценты, гестационного сахарного диабета, заболеваний крови и ЖКТ.

Выведены уравнения с информативными клинико-лабораторными признаками для прогнозирования риска формирования ХБП у детей раннего возраста.

У детей с заболеваниями органов мочевой системы установлена связь показателя VEGF-A в крови и моче с наличием у матери аборт, патологии плаценты ($p < 0,001$) и урогенитального тракта ($p < 0,05$), пре- и эклампсии ($p < 0,02$, $p < 0,04$), оперативного родоразрешения ($p < 0,001$).

Взаимосвязи VEGF-A крови у детей раннего возраста с вариантами мочевого синдрома (наличие / отсутствие бактериурии, наличие гематурии и уратурии) позволяют отнести к прогнозу формирования ХБП высокие показатели фактора, которые сами по себе могут быть обусловлены процессами роста, а также низкие значения VEGF-A при повышенных значениях IR сосудов почек. Высокая концентрация VEGF-A (Me 1020 пг/мл; P₂₅-800; P₇₅-1320) в сочетании с нормальным IR сосудов почек может расцениваться как маркер благоприятного течения хронического пиелонефрита за счет восстановления сосудистой архитектоники.

Теоретическая и практическая значимость работы

Исследование расширяет диапазон диагностических и прогностических критериев риска ХБП. Разработанный лечебно-диагностический алгоритм для детей раннего возраста улучшит качество диспансерного наблюдения. Выявленные маркеры эндотелиальной дисфункции рекомендованы для использования, как дополнительные критерии диагностики ранних стадий и прогнозирования ХБП. Интеграция лабораторно-инструментальных показателей в категории МКФ, показала, что 72,5% пиелоектазий у детей раннего возраста расценивается как тяжелые, 5,8% - как абсолютные структурные нарушения, а протеинурия – в 64% и снижение СКФ, в 65,6% случаев – как тяжелые нарушения фильтрации. Достигнуто уменьшение функционального дефицита и структурных нарушений у детей за 2 года наблюдения, включающего оперативное, медикаментозное и физиотерапевтическое лечение.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Наиболее информативными признаками для прогнозирования риска ХБП у детей раннего возраста в уравнениях с дискриминантной функцией являются: отягощенность генеалогического анамнеза по заболеваниям ОМС, стигмы мочевой системы, патология ЖКТ у ребенка, перевод на искусственное вскармливание до 3 месяцев, протеинурия в период ремиссии, пиелоектазия после микции, нарушение васкуляризации и повышение IR на любом из уровней сосудов почек.

2. Врожденный гидронефроз, пиелокаликоектазия, пузырно-мочеточниковый рефлюкс у детей в раннем возрасте имеют взаимосвязи с патологией плаценты, гестационным сахарным диабетом, заболеваниями крови и ЖКТ у матери с достоверностью прогноза математической модели 86 %.

3. Уровень VEGF-A в крови и моче детей раннего возраста при пиелоектазии, каликэктазии, снижении диастолической скорости почечного кровотока — это значимый маркер нарушений механизмов ангиогенеза, связанных с неблагоприятными факторами внутриутробного и интранатального периода. В сочетании с вариантами мочевого синдрома и особенностями почечной гемодинамики определенные уровни VEGF-A могут рассматриваться в качестве признака неблагоприятного или благоприятного течения пиелонефрита.

4. МКФ — это оптимальный инструмент для обоснования и оценки эффективности лечебно-реабилитационного маршрута у детей с заболеваниями органов мочевой системы, позволяет объективно оценить тяжелую степень

структурно-функциональных нарушений по размерам лоханки и ширине мочеточника > 4,48 мм, повышению IR почечных артерий на уровне ворот и устья > 1,10 у детей 1–11 мес., >1,05 у детей 12 мес. – 3 года, на уровне паренхимы > 1,05 у детей 1–11 мес., > 1,01 у детей 12 мес. – 3 года, протеинурии > 0,141 г/л, СКФ < 38 мл/мин.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на проблемной комиссии по педиатрии ФГОУ ВО УГМУ МЗ РФ; Межрегиональной научно-практической конференции «Участковый педиатр – герой нашего времени» (23.05.2018); II Евразийском конгрессе с международным участием «Инновации в медицине: образование, наука, практика» (22.11.2018); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы современной нефрологии» (22–23.02. 2019); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» (23-24.09.2021); Межрегиональной научно-практической конференции «Современные Вопросы Педиатрии: проблемы и пути их решения» (г. Оренбург, 25.05.2021); XI междисциплинарном конгрессе с международным участием «Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей» (25-27.11.2021); XIX съезде педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Москва, 5.03–7.03.2022); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицинской реабилитации: лучшие практики, инновации и вызовы» (г. Екатеринбург, 2.11. 2022); Общероссийской научно-практической конференции с международным участием «Педиатрия 2022: вместе создаем здоровое будущее» (г. Екатеринбург, 18–19.11 2022); VI, VII Общероссийском конгрессе с международным участием «Физическая и реабилитационная медицина» (г. Москва, 15–16.12.2022, 11–12.12.2023); XXIV конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (3–5.03. 2023); International Conference on Pediatrics and Healthcare (Dubai, UAE, 22–23.05.2023); Уральском конгрессе детских специалистов «Здоровье ребенка – вклад в будущее поколений» (14–15.03.2024).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, которые отражают основные положения диссертации, в том числе 3 — в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки России для публикации результатов диссертационных исследований, и 1 — SCOPUS.

Этическая экспертиза. Исследование было одобрено на совместном заседании ученого совета и ЛЭК ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (выписка из протокола № 9 от 23.11.2018 г).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 194 страницах машинного текста, включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, 3 главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации; иллюстрирована 34 рисунками, 37 таблицами и 4 приложениями. Библиографический указатель включает 275 источников литературы, из них 165 отечественных и 110 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена на кафедре детских болезней лечебно-профилактического факультета (зав. кафедрой — д.м.н., проф. В.Л. Зеленцова) ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Набор клинического материала для лонгитюдного когортного исследования детей раннего возраста с заболеваниями ОМС проводился в ГАУЗ СО ДГБ № 8 г. Екатеринбурга с 2018 по 2021 гг. с диспансерным наблюдением до 2023 г.

На первом этапе выполнен ретроспективный анализ УЗ-скрининга 2502 детей (средний возраст — $6,3 \pm 1,4$ недель, *mediana* 2 min 2, max 8), из них 1346 мальчиков (53,8 %), 1156 девочек (46,2 %). На втором этапе отобраны 302 ребенка в возрасте 3–36 мес., направленных к нефрологу с амбулаторного приема, из дневного или круглосуточного стационара, где им был верифицирован острый, хронический пиелонефрит или тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН). На третьем этапе отбор детей в основную и контрольную группу продолжен после подписания их законными представителями добровольного информированного согласия.

Критерии включения в основную группу: возраст от 3 до 36 мес., диагноз острого или хронического пиелонефрита, ТИН, критерии невключения: недоношенность, врожденные TORCH-инфекции, органическое поражение ЦНС, генетические и хромосомные болезни, первичные обменные нефропатии.

Критерии включения в контрольную группу: возраст от 1 до 36 мес., отсутствие хронических заболеваний ОМС, I–II группа здоровья на момент исследования. Критерии исключения из обеих групп: отказ от участия в исследовании.

Основная группа детей ($n = 69$) с дебютом заболеваний ОМС в первые 3 года жизни, и контрольная группа ($n = 35$) сформированы по схеме отбора (Рисунок 1).

Медиана возраста детей в основной и контрольной группах — 12 мес. (P_{25} –7,0, P_{75} –21,0; P_{25} –9,0, P_{75} –12 соответственно). Структура патологии ОМС в основной группе: острый пиелонефрит — 33,3% ($n = 23$); хронический пиелонефрит — 62,3% ($n = 43$); хронический ТИН — 4,3% ($n = 3$).

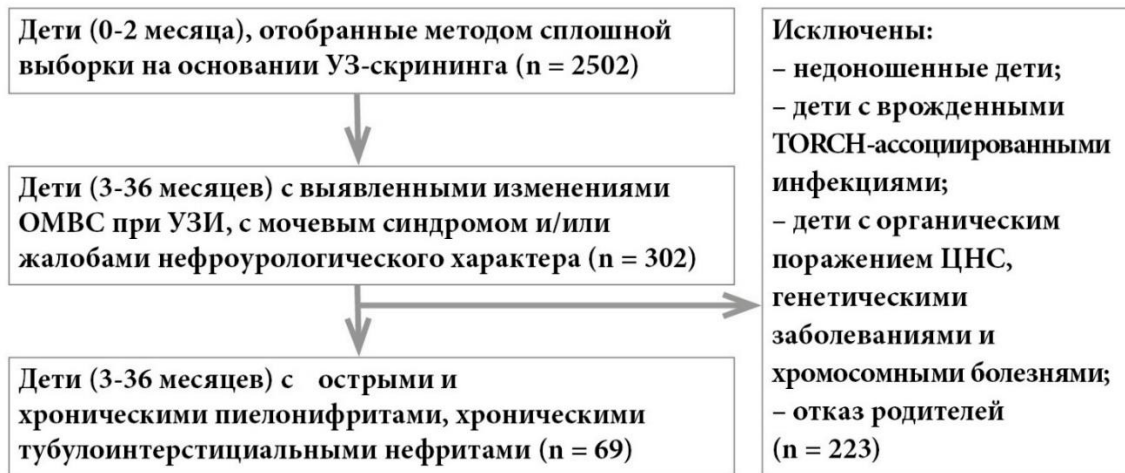


Рисунок 1 — Схема отбора основной выборки исследования

Размер выборки был рассчитан единообразно для всех статистических методов ручным способом по формуле Lehr R ($n = 16s^2 / d^2$) (R. Lehr, 1992) для средних величин при мощности статистического исследования $> 80\%$, уровне значимости $< 0,05$, минимальной клинически значимой разности показателей и среднего квадратического отклонения значений VEGF-A крови и мочи (Аверченко М.В., 2013; Морозов Д.А., 2012): минимальное количество участников в группе 26 человек. Анализ результатов осуществлялся с помощью пакета программ прикладной статистики языка программирования Python и пакетов прикладного анализа: Sklearn, Scipy модуль stats, Statistica IBM SPSS 20 (SPSS: An IBM Company, США, 2013). Количественные данные описывались с помощью медианы (Me), значений межквартильного диапазона от 25 до 75 перцентиля (P_{25} ; P_{75}). Сравнение количественных признаков проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни.

Качественные показатели описывались в абсолютных значениях и в долях (%) от общего числа, для их сравнения использован критерий χ^2 Пирсона и двусторонний критерий Фишера (F) в малых группах. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Для сравнения групп взят показатель отношения шансов с расчетом 95 % доверительного интервала (ДИн–ДИв). Корреляционный анализ Спирмена применялся для оценки зависимости между признаками (r_{ух}), метод «Деревья решений» (классификации) (Decisiontree) — для предсказания принадлежности объектов к тому или иному классу

категориальной зависимой переменной в соответствии со значениями предикторных переменных. При проверке нулевые различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Тест и критерий Краскела–Уоллиса применен для анализа взаимосвязей уровня VEGF крови с различными вариантами мочевого синдрома. Дискриминантный анализ использовался для уравнений, вычисляющих степень риска формирования ХБП, ROC-анализ (receiver operating characteristic) — для определения чувствительности и специфичности дискриминантной функции (F).

Применялся эпидемиологический метод анализа показателей заболеваемости по классам болезней МПС и инвалидности детей в периоды с 2005 по 2022 гг.

Возрастная и нозологическая структура патологии ОМС у детей Чкаловского района г. Екатеринбурга проанализирована по данным обращений к нефрологу (форма N 025–1/у) в 2019 г. Разработаны анкеты-опросники родителей для изучения генеалогического, медико-биологического и социального анамнеза семей, анализировались выписки из родильного дома, формы 112 / у, формы № 3 /у.

Заключение по внешним и висцеральным признакам НДСТ, отмеченных в форме 112/у, сделано по критериям, рекомендованным комитетом экспертов педиатрической группы «Дисплазия соединительной ткани» при Российском научном обществе терапевтов. Показатели физического, нервно-психического развития, биологической зрелости детей сопоставлялись с отечественными и международными нормативами. Артериальное давление оценивалось по центильным таблицам. САД и ДАД считалось повышенным при значении ≥ 95 перцентили в зависимости от возраста, пола и роста. Использовались манжеты с размерами для раннего возраста и окружности плеча: ширина внутренней камеры — 6 см, длина — 12 см, окружность — 15 см.

Оценивали показатели периферической крови (гематологический анализатор Swelab) и лейкоцитарной формулы. Общий белок, мочевины, креатинин, глюкозу определяли на биохимическом анализаторе, концентрацию креатинина в крови и показатели мочи — унифицированным кинетическим тестом Яффе. Проводился микробиологический анализ мочи, проба по Нечипоренко. Уровень лейкоцитов, эритроцитов мочи определяли при помощи эстеразного теста, протеинурии — при помощи иммунохимических мочевых полосок (Uriscan optima, Aution eleven AE-4020) и в реакции с пирогаллоловым красным (фотометрический аппарат Белур 600). Выделительная и концентрационная функция почек оценивалась по пробе Зимницкого. Фильтрационную способность почек рассчитывали по формулам (Gao

А., 2013; Аверьянов С. Н., 2018) для детей раннего возраста: $pCKФ = k \times Ht / Cr$, где k — возрастной коэффициент пересчета (для девочек и мальчиков всех возрастов), с 2-х лет — по «прикроватной» формуле Schwartz: $pCKФ$ (мл/мин.) = $0,413 \times L / PCr$ (мг/дл), где L — рост (см), PCr — концентрация креатинина в плазме крови.

VEGF в крови и в моче исследовали методом гетерогенного твердофазного ИФА (Вектор-Бест, Россия). Оптическую плотность регистрировали на вертикальном фотометре StatFax 3200 (Awareness, США). Морфометрия почек и УЗДГ почечных сосудов выполнена на аппарате экспертного класса SIEMENS ACUSON X300 Premium Edition по стандартному протоколу. В режиме цветного картирования УЗДГ оценивался кровоток по магистральным сосудам почек и степень «обеднения» (от очагового до парциального), в режиме импульсной доплерографии — стандартные скоростные и резистивные показатели. По показаниям проводились: экскреторная урография, микционная цистоуретрография; динамическая реносцинтиграфия с ^{99}Tc – МАС – 3 (технемаг), в гамма-камере МБ – 9100 фирмы «ГАММА» ВНР (по лицензии фирмы Picker). Рассчитывалось время секреции и экскреции в канальцах (T_{max}), $T_{1/2}$ — вклад каждой почки в очистительную функцию, характер уродинамической кривой), структура, топография почек; ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости, мазок из вульвы у девочек, консультации уролога, гинеколога, нефролога.

Для интерпретации результатов исследования, оценки эффективности лечения и реабилитации использовалась МКФ наряду с диагнозом по МКБ X.

МКФ имеет буквенно-цифровую систему кодирования, ее первая часть описывает функционирование организма, категории повседневной активности человека и участие в жизни общества, вторая часть — контекстуальные факторы, ограничивающие или облегчающие его жизненные возможности. Классификация обеспечивает стандартный язык и структуру для описания здоровья и связанных с ним состояний. Делится на два раздела, четыре части, главы (1-ый уровень) и категории 2-го, 3-го и 4-го уровней (<https://zdravmedinform.ru/icf.html?ysclid=1o441rz896108428562>).

Шаг 1. Выбор кода МКФ (Таблица 1) по разделам: b — функции (Body Function), s — структуры (Body Structures), d — активность и участие (Activities/Participation), e — факторы окружающей среды (Environmental Factors).

Шаг 2. Выбор цифрового универсального определителя МКФ (Таблица 2). Цифровой универсальный определитель ставится после точки в конце кода, определяет

степень нарушений и должен соответствовать градации медицинской шкалы или лабораторного, инструментального показателя.

Шаг 3. Определение характера (2-й определитель) и локализации (3 определитель) для структурных нарушений (Таблица 3).

Таблица 1 — Выбор кода МКФ по разделам b — функции, s — структуры

b — функции организма (Body Function)	s — структуры (Body Structures)
<p>Раздел b4 – функции сердечно-сосудистой, крови, иммунной и дыхательной систем: b4150 – функции артерий.</p> <p>Раздел b5 – функции пищеварительной, эндокринной систем и метаболизма: b5402 – белковый обмен (VEGF-A).</p> <p>Раздел b6 – урогенитальные и репродуктивные функции: b610 – функции мочеобразования; b6100 – функции почечной фильтрации; b6108 – функции мочеобразования, другие уточненные (концентрационная функция).</p>	<p>Раздел s4 – структуры сердечно-сосудистой, иммунной и дыхательной систем: s4101 – артерии почек; s4102 – вены почек.</p> <p>Для оценки степени структурных изменений использовались возрастные нормативы для выбранных параметров.</p> <p>Раздел s6 – структуры, относящиеся к урогенитальной и репродуктивной системам: s610 – структура МВС; s6100 – почки; s6101 – мочеточник; s6102 – мочевого пузыря; s6108 – структура МВС, другая уточненная (лоханки, чашечки) и по разделу.</p>

Таблица 2 — Первый определитель – выраженность нарушений

Определитель МКФ	% потери
xxx.0 НЕТ проблем (никаких, отсутствуют, ничтожные)	0–4%
xxx.1 ЛЕГКИЕ проблемы (незначительные, слабые)	5–24%
xxx.2 УМЕРЕННЫЕ проблемы (средние, значимые)	25–49%
xxx.3 ТЯЖЕЛЫЕ проблемы (высокие, интенсивные)	50–95%
xxx.4 АБСОЛЮТНЫЕ проблемы (полные)	96–100%
xxx.8 не определено	-
xxx.9 не применимо	-

Таблица 3 — Второй и третий определитель кода повреждения структур по МКФ

2-й определитель –характер нарушений	3-й определитель (предположительно) Локализация нарушения
0 – нет изменений структуры	0 – более чем один регион
1 – полное отсутствие	1 – справа
2 – частичное отсутствие	2 – слева
3 – добавочная часть	3 – с обеих сторон
4 – аберрантные отклонения	4 – спереди
5 – нарушение целостности	5 – сзади
6 – изменение позиции	6 – проксимальный
7 – качественные изменения структуры, включая задержку жидкости	7 – дистальный
8 – не определено	8 – не определено
9 – не применимо	9 – не применимо

Профиль ограничений жизнедеятельности в социальном аспекте описывается в МКФ в разделе d — «Активность и участие». При патологии органов мочевой системы детям противопоказано закаливание при воздействии пониженных температур и вакцинация в период обострения (код d5702 Поддержание здоровья).

Первый определитель кодов активности и участия — это реализация (выполнение индивидом действия с максимальной коррекцией при использовании любых ресурсов среды), второй определитель кода после точки — капаситет, потенциальная способность выполнить действия без посторонней помощи, отражает наиболее высокий уровень возможного функционирования, которого может достигнуть индивид, от 0 (нет затруднений) до 4 (абсолютные затруднения). Затруднения (ограничения) преодолеваются при помощи контекстовых факторов.

Восстановление структурно-функциональных нарушений зависит от применения медицинских технологий, компетенций медицинских работников, комплаенса родителей. Коды МКФ для факторов среды в разделе e3 — «Поддержка и взаимосвязи»: e310 Семья и близкие родственники; e410 Индивидуальные установки семьи и ближайших родственников; e355 Профессиональные медицинские работники; e1101 Лекарственные вещества. Определитель кода со знаком «+» — это облегчение барьеров (e310+4, благодаря семье). Отсутствие знака — это препятствия с их стороны. Раздел e1 (Продукция и технологии) можно описать при помощи номенклатуры медицинских услуг: раздел А — медицинские услуги (виды медицинских вмешательств); раздел В — комплекс медицинских вмешательств для профилактики, диагностики и лечения заболеваний, медицинской реабилитации.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ распространённости болезней почек у детей в контексте официальной статистики и специализированного приема врача-нефролога. По данным Росстата, с 2016 года в РФ наблюдается снижение числа детей до 14 лет, с 2008 года — детей 15–17 лет с патологией МПС. Показатель первичной заболеваемости по группе болезней «Гломерулярные, тубулоинтерстициальные болезни почек, др. болезни почек и мочеточника» за аналогичный период в УрФО снизился у детей в возрасте 0–14 лет на 22 % (в РФ — на 26 %), в возрасте 15–17 лет — на 6 % (в РФ — на 19 %, увеличился в Курганской (на 31 %) и Свердловской области (на 54 %)). Показатель впервые выявленной почечной недостаточности имеет тенденцию к росту у детей и подростков. Проведенный анализ 1585 статистических форм N 025–1/у районного врача детского нефролога в г. Екатеринбурге в 2019 г. показал, что 70 % первичных обращений представлены микробно-воспалительными заболеваниями (ИМВП, пиелонефриты, циститы), 12 % — нарушениями уродинамики (гидронефрозы, ПМР, ВПР ОМС), у 9 % — метаболическими нарушениями, 4 % — тубулярными, 3 % — гломерулярными, 2 % — диспластическими заболеваниями. Возрастная структура детей: 11,5 % — дети грудного, 23,7 % — раннего, 22,5 % — дошкольного, 34,2 % — младшего и среднего школьного возраста, 23,7 % — подростки. Пик микробно-воспалительных, тубулярных, гломерулярных, метаболических заболеваний в возрасте 5–9 лет связан с инфекциями, нарушениями обмена, факторами среды. Пик уродинамических и диспластических болезней в грудном и раннем возрасте соотносится с увеличением регистрации ВПР.

Характеристика групп наблюдения. Структура заболеваний ОМС в основной группе: острый пиелонефрит — 33,3 % (n = 23); хронический пиелонефрит — 62,3 % (n = 43), ТИН 4,3 % (n = 3). Острые пиелонефриты представлены необструктивными вариантами. У детей с хроническим пиелонефритом преобладали вторичные формы, обусловленные уродинамическими нарушениями и пороками почек (76,1 %; n = 35), включая изолированные: ПМР, гидронефрозы, дистопии; дисплазиями (9,3 %), в т.ч. мультикистоз односторонний — 7,0 % (n = 3); гипоплазия почки — 2,3 % (n = 1). 18,6 % детей (n = 8) имели сочетанную патологию: ПМР и гидронефротическая трансформация (11,6 %; n = 5), по 2,3 % — гидронефроз, ПМР и гипоплазия почки; гидронефроз и подковообразная почка; дистопии, ПМР и гипоплазии.

Комплексная оценка здоровья детей в группах сравнения. Высокий индекс отягощенности (Io) генеалогического и биологического анамнеза был только в основной группе, и чаще, чем в группе контроля, выраженный Io ($p < 0,05$). Низкий Io был у 91,4 % семей контрольной группы ($\chi^2 = 12,536$; $p = 0,006$).

Дети основной группы имели меньшие рост и массу при рождении ($p < 0,05$), отставали на 1–2 см в росте от контрольной группы, что нивелировалось на 2-м году.

Хороший уровень резистентности был у 80,0 % детей контрольной и у 55,1 % основной группы ($p = 0,013$). Эпизоды острой инфекции являлись триггером мочевого синдрома у 30,4 % детей ($n = 21$). Заболевания ЖКТ имели 62,3 % детей основной группы (гастроинтестинальная аллергия, дисбиоз и кандидоз, функциональные нарушения кишечника, ОКИ ($\chi^2 = 5,858$; $p = 0,019$), у 26,1 % ($n = 18$) были заболевания половой сферы: вульвиты, синехии половых губ у девочек; крипторхизм, гидроцеле, гипоспадия у мальчиков ($\chi^2 = 7,287$; $F = 0,016$; $p = 0,007$). Перинатальная энцефалопатия была у 90 % детей основной и у 51,4% контрольной группы ($\chi^2 = 19,360$; $p < 0,001$). Симптомы НДСТ в ОМС были у 73,9%, в сердечно-сосудистой — у 59,4 %, в мышечной системе — у 53,6 % детей основной группы ($p < 0,005$).

Предикторы развития патологии почек у детей раннего возраста. Возраст матерей к зачатию ребенка в основной группе был на 2,1 года, отцов — 2,6 года выше, чем в контрольной ($p < 0,05$). Вероятность формирования патологии ОМС у детей повышается при наличии в анамнезе матери ФПН (ОШ = 9,444; ДИ_Н – ДИ_В = 1,193–74,790; $p = 0,01027$), патологии репродуктивных органов (ОШ = 10,607; ДИ_Н – ДИ_В = 2,350–47,870; $p = 0,00019$) и плаценты (ОШ = 17,000; ДИ_Н – ДИ_В = 2,187–132,139; $p = 0,00036$) на фоне беременности, при наличии ССЗ (артериальная гипертензия и др., ОШ = 10,264 ДИ_Н– ДИ_В = 1,301–80,994; $p = 0,00973$), болезней крови (ОШ = 6,938 ДИ_Н– ДИ_В = 2,407–19,99; $p = 0,00390$), мочевой (ОШ = 4,993; ДИ_Н– ДИ_В = 1,378–18,088; $p = 0,00813$) и пищеварительной системы (ОШ = 3,765 ДИ_Н– ДИ_В = 1,026–13,810; $p = 0,04055$).

Для расширения доказательной базы была рассчитана математическая прогнозная модель с использованием алгоритма Decision Tree Classifier из пакета Sklearn, при помощи языка программирования Python, пакета статистической обработки данных и программной библиотекой данных Pandas. Модель предсказала 86 % достоверности связи частоты врожденного гидронефроза (Q62.0), стойкой пиелокаликоэктазии (Q63.8) и ПМР (Q62.7) у детей с предикторами в анамнезе матери: болезни крови и ЖКТ, патология плаценты, гестационный сахарный диабет (Рисунок 2).

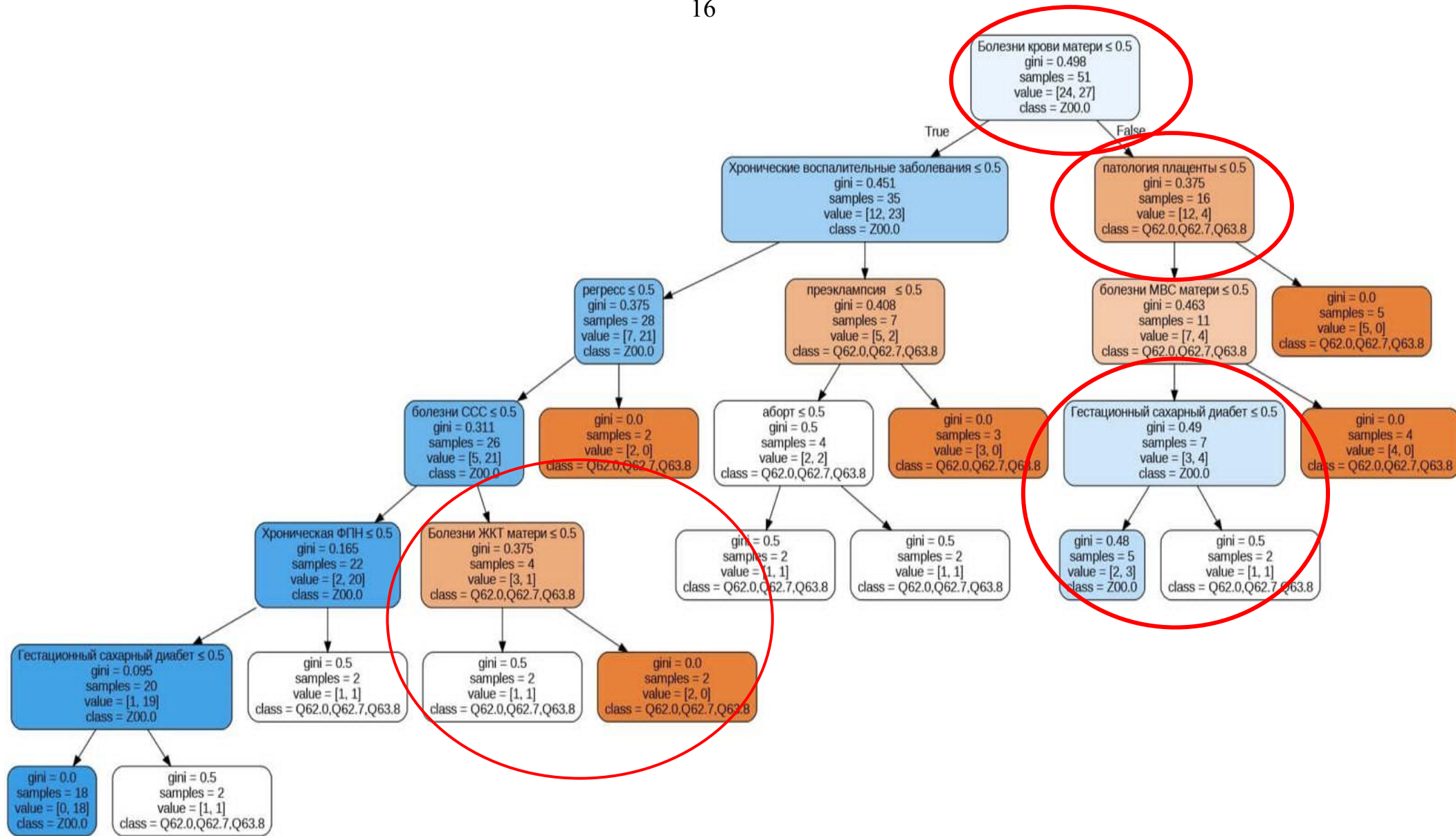


Рисунок 2 — Факторы риска в прогностической модели развития патологии почек у детей

К 3 мес. жизни на естественном вскармливании находились 50,7 % детей основной и 74,3 % контрольной группы (ОШ = 2,806; ДИ_Н – ДИ_В = 1,149–6,854), к 6 месяцам – 36,2 % и 62,9 %, соответственно ($p = 0,01$), к году – 15,9 % детей основной и 45,7% контрольной группы (ОШ = 4,440; ДИ_Н – ДИ_В = 1,759–11,211). Перевод на искусственное вскармливание совпадал с появлением мочевого синдрома.

Клинико-лабораторные и инструментальные маркеры нарушений и формирования риска ХБП у детей. Медиана возраста манифестации пиелонефрита у детей с врожденными пороками и нарушениями уродинамики ($n = 35$; 50,7%) — 2,0 месяца [$P_{25}-1,0$; $P_{75}-7,0$], у детей без ВПР мочевой системы, но при наличии неблагоприятных факторов на внутриутробном этапе — 4,0 месяца ($p = 0,004$). У 30,4 % детей дебют патологии развивался уже к окончанию неонатального периода.

Анализ особенностей клиники у детей основной группы проводился в возрастных группах: 0–12 мес. ($n = 36$; 52,2 %), 12–24 мес. ($n = 19$; 27,5 %), 24–36 мес. ($n = 14$; 20,3 %). Патология почек у детей на 1-м году проявлялась лихорадкой, интоксикацией и болевым синдромом, на 2–3 году — присоединением дизурических проявлений. В остром периоде отмечена лейкоцитурия, гематурия и бактериурия.

В периоде ремиссии пиелонефрита у детей основной группы среднее число лейкоцитов в моче ($p = 0,04$) и в крови ($p < 0,001$) было выше, чем в контрольной. Гематурия наблюдалась у 5,8 % детей с обструктивными пиелонефритами (Me = 12,0; $P_{25}-6,0$; $P_{75}-18,8$). Миграция лейкоцитов к очагу в почечной ткани в периоде ремиссии пиелонефрита поддерживает воспаление без участия бактерий, усиливает адгезию эритроцитов и тромбоцитов к сосудистой стенке, приводя к повторной ишемии в очаге из-за тромбоза мелких сосудов и разрастания соединительной ткани. У детей основной группы в сравнении с контрольной был повышен уровень тромбоцитов и эритроцитов ($p < 0,05$), что указывает на вероятность исхода в склероз (Свиридова С. П., 2018), со снижением СКФ ($rs = 0,27$; $p = 0,024$) и протеинурией ($p < 0,05$). У 54,3 % детей с хроническим обструктивным пиелонефритом снижение СКФ соответствовало 2 стадии ХБП с дебютом в первые месяцы жизни (Таблица 4).

У детей основной группы найдено двухстороннее увеличение: почек по длине (RD U = 744,5; $p = 0,001$; RS U = 840,5; $p = 0,01$) и ширине (RD U = 755,5; $p = 0,001$; RS U = 811,0; $p = 0,003$); лоханок (RD U = 1196; $p = 0,000$; RS U = 1100,5; $p = 0,000$) и чашечек (RD U = 359; $p = 0,000$; RS U = 346,0; $p = 0,000$); ширины верхней трети мочеточника (RD U = 300,0; $p = 0,001$; RS U = 581,0; $p = 0,001$), увеличение объема (U

= 765,0; $p = 0,001$) и толщины стенки ($U = 695,5$; $p = 0,001$) мочевого пузыря; ширины паренхимы почек ($RD U = 553,5$; $p = 0,001$; $RS U = 643,0$; $p = 0,001$), что объясняются воспалительными и обструктивными процессами, гипотонией мочевых путей (Ростовская В. В., 2020); увеличение систолической, диастолической скорости кровотока ($p < 0,05$), IR ($p < 0,05$) на уровне ворот, устья и паренхимы почек.

Таблица 4 — Показатели периферической крови, мочи и СКФ у детей

Показатель	Основная группа; n=69; Me P ₂₅ ; P ₇₅	Контрольная группа; n=35 Me P ₂₅ ; P ₇₅	U; p
Лейкоциты 10 ⁹ /л	8,3 [6,45; 9,55]	5,5 [4,7; 5,9]	U=304,0 p=0,000
Тромбоциты 10 ¹² /л	265,0 [222,0; 304,5]	250,0 [199,0; 284,0]	U=939,5 p=0,03
Эритроциты 10 ⁹ /л	4,76 [4,43; 5,01]	4,1 [3,9; 4,5]	U=433,0 p=0,000
СКФ, мл/мин	73,9 [64,3; 77,8]	82,3 [78,0; 86,3]	U=343,0 p=0,000
Протеинурия, г/л	0,087 [0,056; 0,137]	0,043 [0,023; 0,056]	U=317,5 p=0,000
Лейкоцитурия, впз	2,0 [2,0; 8,5]	2,0 [1,5; 3,5]	U=519,5 p=0,04
Гематурия, впз	5,0 [2,0; 15,0]	1,5 [1,0; 2,0]	U=6,000,0 p=0,035
*ВПЗ — в поле зрения			

Нарушение концентрационной функции было у 27,5 % детей основной группы ($n = 19$; гипостенурия — 10,5 %, гиперстенурия — 89,5 %).

Для прогнозирования риска ХБП у детей анализировались 137 признаков, с 8 из них выведены уравнения с дискриминантной функцией по двум формулам (1, 2).

Дискриминантная функция А

$$F_A = 4,338 \times \chi_1 - 1,479 \times \chi_2 + 0,942 \times \chi_3 + 24,575 \times \chi_4 + 1,26 \times \chi_5 + 3,282 \times \chi_6 - 16,228 \quad (1)$$

где F_A — уравнение А; χ_1 — стигмы ОМС (Да — 1; Нет — 0); χ_2 — протеинурия (г/л); χ_3 — увеличение лоханки после микции (Да — 1; Нет — 0); χ_4 — патология ЖКТ у ребенка (Да — 1; Нет — 0); χ_5 — отягощенность генеалогического анамнеза (Да — 1; Нет — 0); χ_6 — перевод на искусственное вскармливание до 3 месяцев (Да — 1; Нет — 0); константа — 16,228.

Дискриминантная функция В

$$F_B = 1,418 \times \chi_1 + 3,324 \times \chi_2 + 5,034 \times \chi_3 - 3,094 \times \chi_4 + 2,217 \times \chi_5 - 0,765 \times \chi_6 - 1,864 \times \chi_7 + 26,088 \times \chi_8 - 17,887 \quad (2)$$

где F_B — уравнение В; χ_1 — отягощенность генеалогического анамнеза по патологии ОМС (Да — 1; Нет — 0); χ_2 — перевод на искусственное вскармливание до 3 мес. (Да — 1; Нет — 0); χ_3 — стигмы ОМС (Да — 1; Нет — 0); χ_4 — протеинурия (г/л); χ_5 — повышение IR на любом уровне сосудов (Да — 1; Нет — 0); χ_6 — увеличение лоханки после микции (Да — 1; Нет — 0); χ_7 — нарушение васкуляризации сосудов почек (Да — 1; Нет — 0); χ_8 — патология ЖКТ у ребенка (Да — 1; Нет — 0); константа — 17,887.

При $F < 0$ прогнозируется низкий риск, при $F \geq 0$ — высокий риск развития ХБП.

ROC-анализ установил 93,5 % чувствительности и 100,0 % специфичности разработанной методики для формул. Проверка устойчивости формул предсказала формирование ХБП у 86,1 % из 36 случайно выбранных детей с пиелонефритом.

Васкулоэндотелиальный фактор в механизмах нарушения ангиогенеза у детей с заболеваниями органов мочевой системы. Использование вероятностного способа обработки патентованных данных Аверченко М.В. (2012) и Морозова Д.В. (2011) показало высокую специфичность и чувствительность методов, что говорит о качественной и точной модели с возможностью использования значений «нормального» VEGF-A в качестве контроля. VEGF-A у детей основной группы ($n = 39$) был выше в крови ($p = 0,001$) и в моче ($p = 0,03$) в сравнении с нормой в группе контроля ($n = 20$), что указывает на эндотелиальную дисфункцию при гипоксии, воспалении и обструкции мочевых путей (Riahinezhad M., 2018, Спирина Л. В., 2018). VEGF-A в крови у пациентов с острым пиелонефритом без бактериурии (Me-140 пг/мл) ниже, чем с бактериурией (Me-640 пг/мл), выше у детей с хроническим пиелонефритом (836 пг/мл; $H = 7,723$; $p = 0,021$), у которых при наличии гематурии уровень VEGF-A (Me-1800 пг/мл) значимо выше, чем у детей с хроническим (Me-770,0 пг/мл) и острым (Me-416,0 пг/мл) пиелонефритом без гематурии ($H = 7,01$; $p = 0,03$). VEGF-A увеличивается при наличии уратурии (Me-1020 пг/мл; $H = 6,94$; $p = 0,03$) в группах детей с острым (420,0 пг/мл) и с хроническим пиелонефритом (680,0 пг/мл).

VEGF-A был выше ($H = 11,69$; $p = 0,003$) у детей с хроническим пиелонефритом и нормальным IR сосудов (Me-1020 пг/мл) в сравнении с показателями детей с высоким IR (240 пг/мл). В первом случае повышение VEGF-A выступает маркером хорошей компенсации, а во втором случае его снижение свидетельствует об истощении механизмов неоангиогенеза и риске склероза (Степанова Т. В., 2019).

Повышение VEGF-A в моче у детей с нарушением кровотока по стволу почечной артерии (Me-246,0; $U = 1932,0$; $p < 0,03$) может быть результатом

уродинамических нарушений. При увеличении чашечек повышается концентрация мочевины крови ($r_s = 0,5$; $p = 0,045$) и уровень VEGF-A мочи ($r_s = 0,83$; $p = 0,021$); с увеличением скоростных показателей в паренхиме почек VEGF-A повышается в моче ($r_s = 0,4$; $p = 0,05$) и снижается в крови ($r_s = 0,5$; $p = 0,004$).

VEGF-A в крови и моче детей повышено при наличии абортос у матери ($p < 0,001$). При отсутствии патологии плаценты, урогенитального тракта, пре- и эклампсии, заболеваний крови во время беременности у матери, отмечен более высокий уровень VEGF-A в крови и моче детей ($p < 0,05$). Возможно, уровень VEGF-A у детей без отягощенного анамнеза является оптимальным для васкуло- и ангиогенеза в процессе органогенеза. Опубликованы данные, в которых значительное снижение VEGF-A в крови детей, родившихся от матерей с вышеупомянутыми факторами анамнеза, относят к неблагоприятным прогностическим признакам, обусловленным антиангиогенными механизмами (Яковлева Н. Ю. и соавторы, 2016).

У детей от естественных родов VEGF-A крови выше (Me-734,71 пг/мл; P_{25} -230,0; P_{75} -1080,0), чем у детей от оперативного родоразрешения (Me-651,36 пг/мл; P_{25} -242,5; P_{75} -920,0; $p < 0,001$); в моче VEGF-A был ниже у детей от физиологических (Me-174,0 пг/мл; P_{25} -66,0; P_{75} -248,0; $p < 0,001$), чем от оперативных родов (Me-227,14 пг/мл; P_{25} -65,5; P_{75} -240,0). При оперативных родах запускается процесс гемокоагуляции в организме матери и ребенка с нарушением васкуло- и ангиогенеза.

К концу 1-го года жизни VEGF-A снижается в крови у детей на естественном, а в моче выше, чем у детей на искусственном вскармливании ($p < 0,001$) (Рисунок 3).

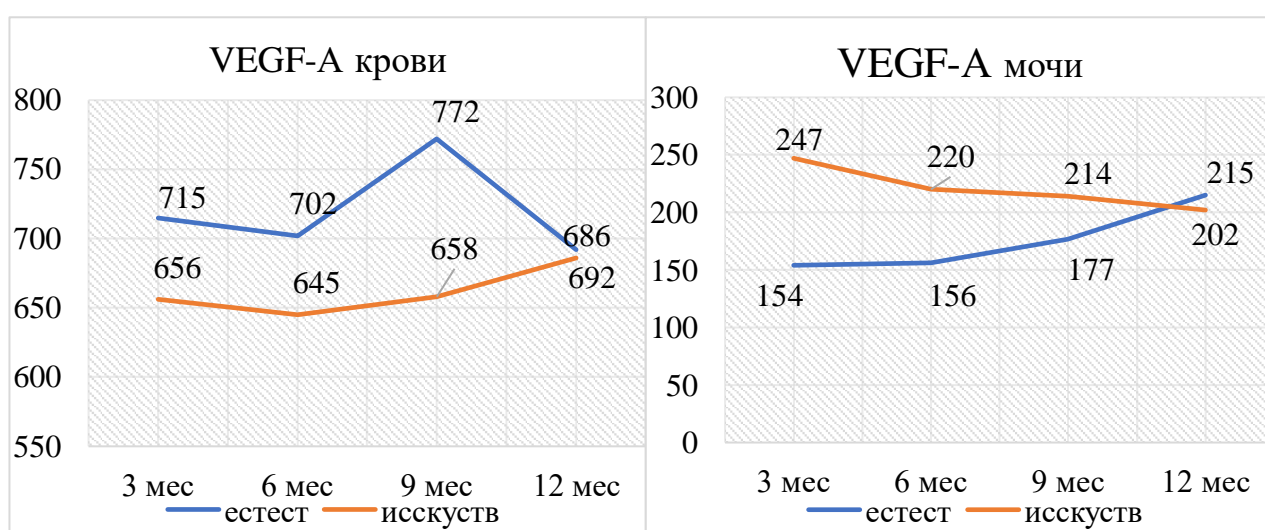


Рисунок 3 — Концентрация VEGF-A в крови и мочи детей в зависимости от продолжительности грудного вскармливания

В свете концепции метаболического программирования питанием (Дементьева Ю. Н., 2022) эти данные открывают перспективу дальнейших исследований.

Структурно-функциональные изменения мочевыделительной системы в категориях МКФ. Мы отталкивались от возрастных нормативов СКФ, протеинурии, УЗ-показателей для IR и структур почек (Беказин В.В., 2017), чтобы установить градацию определителя (от 0 до 4) (Таблица 5.1–5.3).

Таблица 5.1 — Нарушения функции сосудов почек по показателю IR в кодах МКФ (собственные данные)

Возраст	11 месяцев	12–36 месяцев
Степень нарушений функции	IR на уровне сосудов ворот и устья почек	
b4150.0 – 0-4% – нет	0,73-0,76	0,70-0,73
b4150.1 – 5-24% – легкие	0,77-0,90	0,74-0,87
b4150.2 – 25–49% – умеренные	0,91-1,09	0,88-1,04
b4150.3 – 50-94% – тяжелые	1,10-1,40	1,05-1,40
b4150.4 – 96-100% – абсолютные	>1,40	>1,40
	IR на уровне сосудов паренхимы почек	
b4150.0 – 0-4% – нет	0,70-0,73	0,68-0,70
b4150.1 – 5-24% – легкие	0,74-0,87	0,71-0,84
b4150.2 – 25–49% – умеренные	0,88-1,04	0,85-1,00
b4150.3 – 50-94% – тяжелые	1,05-1,40	1,01-1,30
b4150.4 – 96-100% – абсолютные	>1,40	>1,30

Таблица 5.2 — Нарушения фильтрации и по показателю СКФ и протеинурии в кодах МКФ (собственные данные)

Степень нарушений функции	СКФ, мл/мин.	Протеинурия, г/л
b6100.0 – 0-4% – нет	71–74 мл/мин.	0,094-0,098
b6100.1 – 5-24% – легкие	70–56 мл/мин.	0,099-0,117
b6100.2 – 25–49% – умеренные	55–38 мл/мин.	0,118-0,140
b6100.3 – 50-94% – тяжелые	37–3,7 мл/мин.	0,141-0,183
b6100.4 – 96-100% – абсолютные	3,6–0 мл/мин.	0,184-0,188

Таблица 5.3 — Отклонения размеров мочеточника и толщины лоханки по показателям УЗ-исследования в кодах МКФ (собственные данные)

Степень нарушений структуры	Размер мочеточника и толщины лоханки
s6101.0 – 0-4% – нет	3,0–3,12 мм
s6101.1 – 5-24% – легкие	3,13–3,72 мм
s6101.2 – 25-49% – умеренные	3,73–4,47 мм
s6101.3 – 50-94% – тяжелые	4,48–5,85 мм
s6101.4-96 – 100% – абсолютные	5,86–6,0 мм

Применение категорий МКФ к параметрам лабораторно-инструментальных исследований отражает реальный объем структурно-функциональных нарушений, которые практические специалисты зачастую не рассматривают в качестве серьезной проблемы, не принимая попыток расширения диагностических исследований.

Оценка эффективности лечения детей раннего возраста с заболеваниями органов мочевой системы. При обострении пиелонефрита назначалась антибактериальная терапия на 10–14 дней. В программу реабилитации включались: витамины с микроэлементами, метаболические средства, антиоксиданты, препараты, регулирующие обмен кальция, и растительные диуретики, физиотерапия 2–3 курса в год по 10–15 дней с чередованием электрофореза аминофиллина и СМТ-терапия в стимулирующем режиме на область проекции почек.

Найдены различия лабораторно-инструментальных показателей между группами, получившими или нет определенный препарат или метод физиотерапии (Таблица 6.1, 6.2).

На основании этого подобраны 3 лечебных комплекса, которые доказали эффективность в восстановлении структур и функций почек (Таблица 7)

На следующем этапе у 24 детей с хроническим пиелонефритом в течение 24 мес. оценивалась эффективность лечения. Из них прооперированы 18 чел.: эндovesикальная коррекция рефлюкса гель-коллагеном (12 чел. с ПМР II–IV степень: однократная — 9 чел., двукратная — 3 чел.); антирефлюксная операция по Коэну по поводу ПМР V степени (2 чел.); резекция лоханочно-мочеточникового сегмента с наложением широкого пилороуретрального анастомоза с последующим стентированием (4 чел. с гидронефротической трансформацией).

До начала лечения обострения регистрировались у 66,7 % детей (n = 46), а через 24 мес. они наблюдались только у 20,8 % (n = 5) ($\chi^2 = 15,104$; p = 0,0001).

Таблица 6.1 — Снижение индекса резистентности сосудов почек на фоне лечения

Признак	Группы препаратов	p
На уровне ворот	токоферола ацетат, левокарнитин	p=0,001
На уровне устья	препараты этидроновой кислоты, левокарнитин	p=0,000 p=0,02
На уровне паренхимы	препараты, восполняющие магний в сочетании с пиридоксином, электрофорез аминофиллина, защищенные пенициллины, цефалоспорины, препараты 8-оксихинолонового ряда, левокарнитин	p=0,000 p=0,02 p=0,01

Таблица 6.2 — Изменение лабораторных показателей на фоне лечения

Признак	Группа препарата	p
Снижение лейкоцитов в крови	защищенные пенициллины, нитроксолин, токоферола ацетат, препараты этидроновой кислоты, диуретические средства растительного происхождения, электрофорез аминофиллина на область проекции почек	p=0,000
Снижение тромбоцитов в крови	защищенные пенициллины, диуретические средства растительного происхождения	p=0,000
Снижение степени гематурии	защищенные пенициллины, токоферола ацетат, препараты, восполняющие магний в сочетании с пиридоксином, диуретические средства растительного происхождения, амплипульс в стимулирующем режиме или электрофорез аминофиллина на область проекции почек	p=0,000
Снижение мочевины крови	препараты, восполняющие магний в сочетании с пиридоксином, защищенные пенициллины, нитроксолин, диуретические средства растительного происхождения, амплипульс в стимулирующем режиме или электрофорез аминофиллина на область проекции почек	p=0,000
Снижение креатинина крови	защищенные пенициллины, препараты 8-оксихинолонового ряда, диуретические средства растительного происхождения, электрофорез аминофиллина на область проекции почек	p=0,000
Снижение VEGF-A крови	левокарнитин, защищенные пенициллины, цефалоспорины, диуретические средства растительного происхождения, амплипульс в стимулирующем режиме на область проекции почек	p=0,000
Снижение VEGF-A мочи	препараты этидроновой кислоты, левокарнитин, защищенные пенициллины, цефалоспорины, препараты 8-оксихинолонового ряда	p=0,02 p=0,000
Снижение протеинурии	препараты этидроновой кислоты, защищенные пенициллины, амплипульс в стимулирующем режиме или электрофорез аминофиллина на область почек	p=0,000
Повышение СКФ	токоферола ацетат, препараты группы нитрофурана	p=0,000
Уменьшение морфометрических показателей		
Размер лоханок	препараты этидроновой кислоты, левокарнитин, защищенные пенициллины, цефалоспорины, препараты 8-оксихинолонового ряда	p=0,02 p=0,01 p=0,000
Размер чашечек	токоферола ацетат, препараты этидроновой кислоты, левокарнитин;	p=0,000
Размер мочеточника	токоферола ацетат, препараты, восполняющие магний в сочетании с пиридоксином, препараты этидроновой кислоты, левокарнитин, растительные диуретики, защищенные пенициллины, электрофорез аминофиллина или СМТ-терапия на область почек	p=0,000

Таблица 7 — Рекомендуемые лечебные комплексы при осуществлении диспансерного наблюдения и реабилитации детей раннего возраста с патологией почек (собственные данные)

Номер комплекса	Лекарственные препараты	Физиолечение
Воздействие на структуру ОМС s6100 (лоханка, чашечки, мочеточник)		
Комплекс № 1	<ul style="list-style-type: none"> – витаминный препарат — токоферола ацетат; – препарат, восполняющий дефицит магния в организме; – препарат, регулирующий обмен кальция и фосфора; – метаболическое средство — левокарнитин; – диуретическое средство растительного происхождения; – антибиотик группы пенициллинов; * 	СМТ в стимулирующем режиме; электрофорез 1 % аминофиллин
Воздействие на фильтрационную функцию почек b6100 (СКФ, протеинурия)		
Комплекс № 2	<ul style="list-style-type: none"> – витаминный препарат — токоферола ацетат; – препарат, регулирующий обмен кальция и фосфора; – антибиотик группы пенициллинов; * 	СМТ в стимулирующем режиме; электрофорез 1 % аминофиллин
Воздействие на функции сосудов почек b4150 (индекс резистентности, VEGF-A)		
Комплекс № 3	<ul style="list-style-type: none"> – витаминный препарат — токоферола ацетат; – препарат, восполняющий дефицит магния в организме; – препарат, регулирующий обмен кальция и фосфора; – метаболическое средство левокарнитин; – диуретическое средство растительного происхождения; – антибиотик группы пенициллинов, в том числе защищенные; * – антибактериальный препарат, производное нитрофурана (уроантисептик); * – антибиотик-цефалоспорины. * 	СМТ в стимулирующем режиме; электрофорез 1 % аминофиллин

Увеличение или уменьшение ширины и длины почек отмечалось у 29,2% детей после лечения, до лечения – у 60,9% ($p < 0,05$), пиелэктазия встречалась только у 20,8% пациентов с обструктивным пиелонефритом ($p=0,014$). Гипотония мочеточников и мочевого пузыря после лечения встречалась вдвое реже.

Анализ показал, что даже своевременная оперативная коррекция не позволяет в полной мере справиться с продолжающимся воспалением почек у детей.

Целью кодирования по МКФ является выбор наиболее эффективных методов при составлении лечебно-реабилитационного маршрута. Совместно с родителями формулируется глобальная цель. Мы определили эту цель как реалистичную и достижимую за период 24 месяца. Она состоит из локальных целей по восстановлению структур и функций за минимально возможный период (Рисунок 4).

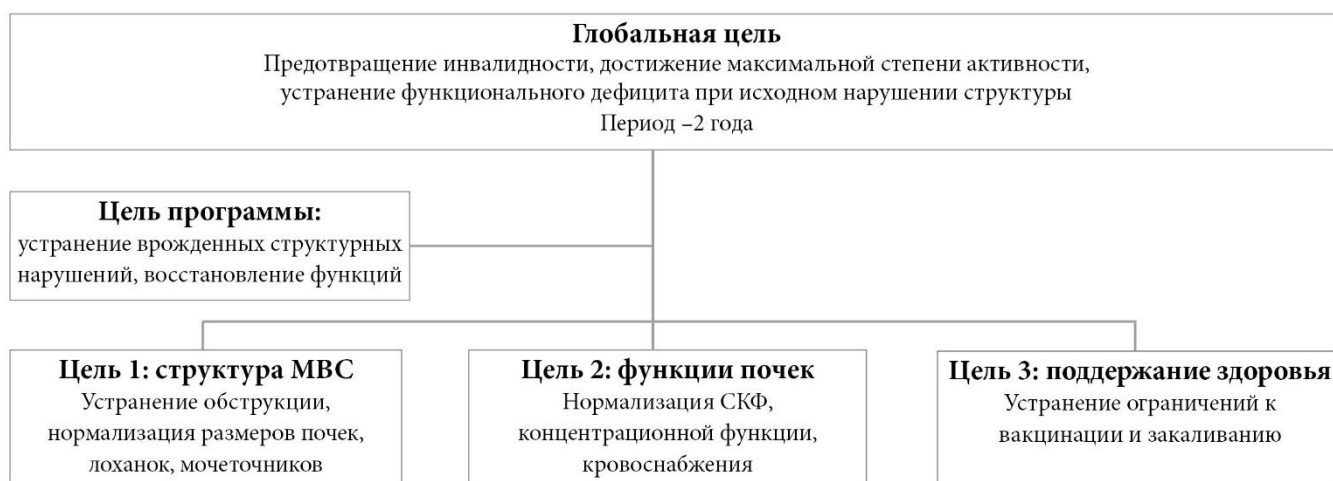


Рисунок 4 — Цели и задачи медицинской реабилитации детей раннего возраста с заболеваниями ОМС

Далее разрабатывается программа реабилитации, где определены цели и задачи для специалистов, мониторинг целевых показателей. Оценка достижения цели производится путем деления среднего значения выраженности нарушения до реабилитационного цикла на среднее значение выраженности нарушения после его окончания. Если полученное частное меньше 1 — результаты реабилитации неудовлетворительные, $> 1 < 1,5$ — удовлетворительные, $1,5-2$ — хорошие, > 2 — отличные (ГОСТ Р 57960-2017. Реабилитация инвалидов. Оценка результатов реабилитационных услуг. Основные положения; Шошмин А.В., 2018).

Категориальный профиль МКФ, реализованной нами программы на входе и выходе показал отличные результаты для группы 24 пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Микробно-воспалительные заболевания мочевых путей составляют 70 % первичных обращений детей к врачу-нефрологу. В структуре патологии основной группы 76,1 % хронических пиелонефритов представлены вторичными формами на фоне сочетанных или изолированных пороков развития с медианой манифестации 2 месяца. В периоде ремиссии наблюдаемое, в сравнении контрольной группой, повышение лейкоцитов, эритроцитов, белка в моче, снижение скорости клубочковой фильтрации указывает на продолжающееся абактериальное воспаление с нарушением почечных функций.

2. Вероятность возникновения патологии органов мочевой системы у детей раннего возраста повышается при наличии в анамнезе матери патологии плаценты, болезней крови и желудочно-кишечного тракта, а в сочетании с гестационным сахарным диабетом имеются взаимосвязи с врожденным гидронефрозом, пиелокаликэктазией, пузырно-мочеточниковым рефлюксом, с достоверностью прогноза математической модели 86 %.

3. Прогноз высокого или низкого риска формирования хронической болезни почек у детей с пиелонефритом в раннем возрасте определяется уравнением с вычислением дискриминантной функции по двум формулам со следующими признаками: отягощенность генеалогического анамнеза по заболеваниям почек, стигмы органов мочевой системы, патология пищеварения у ребенка, искусственное вскармливание раньше 3 месяцев, протеинурия в период ремиссии, пиелоектазия после микции, нарушение васкуляризации, повышение индекса резистентности на любом из уровней сосудов почек.

4. Васкулоэндотелиальный фактор в крови и моче — это значимый маркер нарушения механизмов ангиогенеза с внутриутробного развития детей раннего возраста, что подтверждается взаимосвязями с абортами ($p = 0,001$), патологией плаценты ($p = 0,001$), урогенитального тракта ($p = 0,005$), мочевой системы ($p = 0,04$), (пре) эклампсией ($p = 0,04$) в анамнезе матери и изменением его уровня у пациентов с пиелокаликэктазией ($r = 0,5-0,83$; $p = 0,021$), снижением диастолической скорости почечного кровотока ($r = 0,505-0,433$; $p = 0,005$).

5. Интерпретацию показателей васкулоэндотелиального фактора в период интенсивного роста детей необходимо проводить в совокупности с клинико-анамнестическими данными, поскольку высокие уровни фактора (Me1020, P25-800,

P75-1320 пг/мл) в крови могут выступать маркером компенсации почечной гемодинамики при нормальном значении индекса резистентности (IR) сосудов у пациентов с хроническим пиелонефритом, а низкие значения — маркером формирования хронической болезни почек в случае повышения IR (Me 240; P25-160, P75-360 пг/мл), либо при указании на пре-, эклампсию в анамнезе матери (< 499 пг/мл). Прогностически неблагоприятные значения васкулоэндотелиального фактора в крови у детей с хроническим пиелонефритом: > 1800 пг/мл в сочетании с гематурией, 1020 пг/мл (P25-820, P75-1360 пг/мл) с уратурией, 810 пг/мл (P25-250, P75-1100 пг/мл) при отсутствии бактериурии.

6. Применение категорий Международной классификации функционирования ограничений жизнедеятельности и здоровья к параметрам лабораторно-инструментальных исследований позволяет отнести к тяжелой степени структурно-функциональных нарушений почек: пиелозктазию и расширение мочеточника > 4,48 мм, повышение индекса резистентности почечных артерий на уровне ворот и устья > 1,10 у детей 1–11 мес., > 1,05 у детей 1–3 лет; на уровне паренхимы > 1,05 у детей 1–11 мес., > 1,01 у детей 1–3 лет; протеинурию > 0,141 г/л, скорость клубочковой фильтрации < 38 мл/мин.; относительную плотность мочи < 1005 и > 1026.

7. С целью восстановления структурных нарушений органов мочевой системы оперативное лечение получили 26 % детей раннего возраста, доказано улучшение показателей уродинамики и гемодинамики повреждённых органов, нормализация показателей васкулоэндотелиального фактора, скорости клубочковой фильтрации и протеинурии в результате применения трех подобранных лечебно-реабилитационных комплексов. Международная классификация функционирования является оптимальным инструментом для обоснования и своевременной реализации лечебно-реабилитационного маршрута, оценка эффективности которого по категориальному профилю показала отличные результаты (18,75), в том числе в восстановлении структур (4,6) и функций (6,5) органов мочевой системы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для практического здравоохранения разработан лечебно-диагностический алгоритм, который включает доказанные математико-статистическими методами анамнестические, клинические, лабораторные, ультразвуковые критерии, что определяет маршрутизацию и объем диагностического мониторинга. Алгоритм

предназначен для применения врачами амбулаторного, стационарного звена педиатрического (Рисунок 5) и нефрологического (Рисунок 6) профилей. Для медицинских организаций, осуществляющих медицинскую реабилитацию детей, разработан набор категорий МКФ для детей с острыми, хроническими заболеваниями ОМС инфекционно-воспалительной природы, на фоне врожденных аномалий развития мочевой системы, а также в качестве коморбидной патологии у детей с детским церебральным параличом, с последствиями спинальной и черепно-мозговой травмы. Набор кодов МКФ с прилагаемой интерпретацией структурно-функциональных нарушений в терминологии МКФ облегчит процесс оценки исходного реабилитационного статуса и потенциала, составления программы медицинской реабилитации и оценки ее эффективности. Подобраны три лечебных комплекса, которые доказали свою эффективность для восстановления структурно-функциональных повреждений и рекомендованы при осуществлении диспансерного наблюдения и реабилитации детей раннего возраста с патологией ОМС.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАР	– врожденные аномалии развития
ВПР ОМС	– врожденные пороки развития мочевой системы
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ИМВП	– инфекции мочевыводящих путей
ОМС	– органы мочевой системы
МПС	– мочеполовая система
МКФ	– международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья
ПМР	– пузырно-мочеточниковый рефлюкс
САД	– систолическое артериальное давление
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
ТИН	– тубулоинтерстициальный нефрит
УЗИ	– ультразвуковое исследование
УрФО	– Уральский федеральный округ
ЧЛС	– чашечно-лоханочная система
ХБП	– хроническая болезнь почек
САКУТ	– congenital anomalies kidney and urinary tract / врожденные аномалии почек и мочевого тракта

**Тактика ведения пациентов амбулаторного и стационарного звена
общепедиатрического профиля**

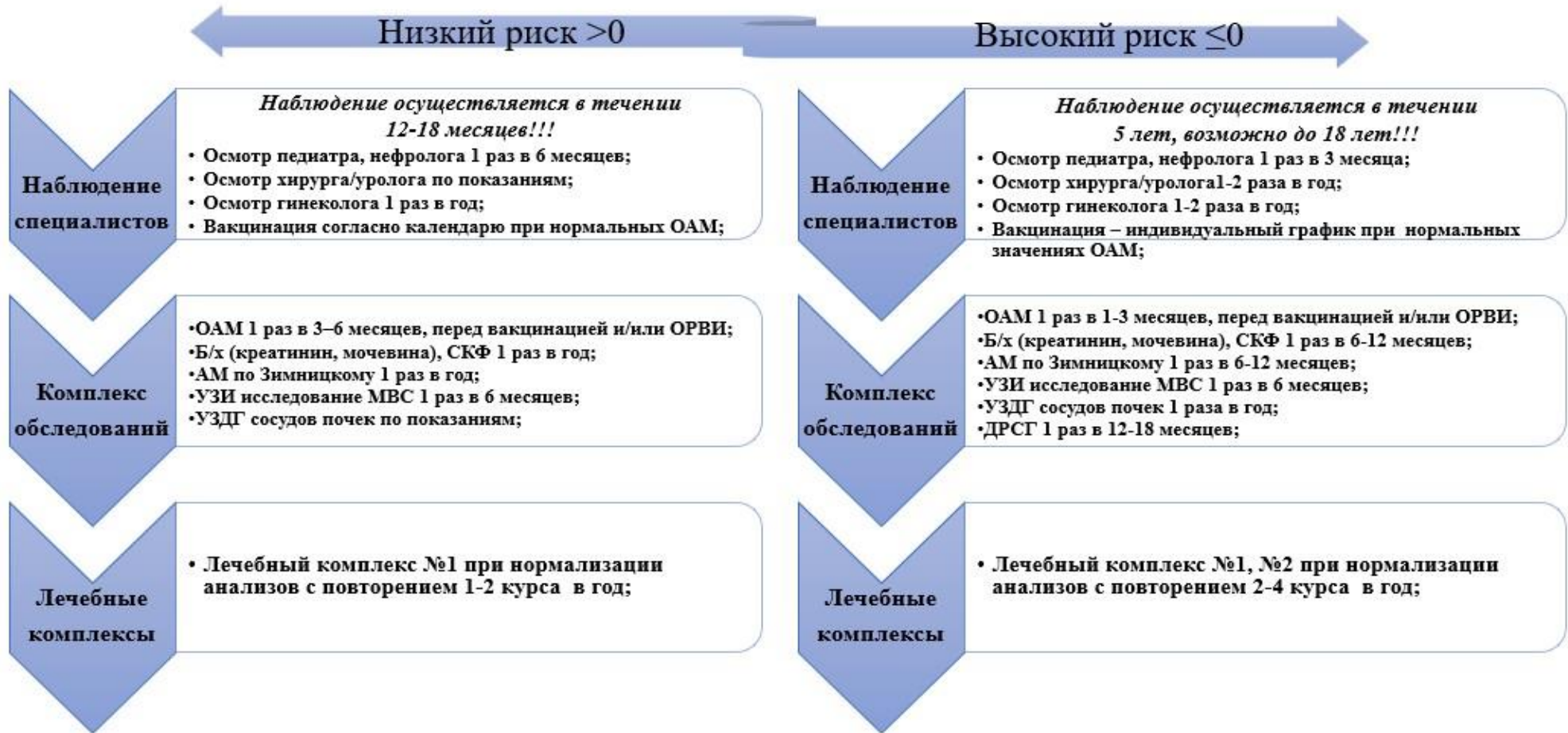


Рисунок 5 — Лечебно-диагностический алгоритм наблюдения детей с патологией ОМС в МО I-II уровня (педиатрического и нефрологического профиля (собственные данные))

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Поиск дополнительных терапевтических воздействий при нефропатиях у детей раннего возраста / В. Л. Зеленцова, О. Л. Мышинская, Л. М. Сергеева, Е. В. Сафина // Вестник Уральского государственного медицинского университета. – 2016. – № 1–2. – С. 66–68.
2. Сафина, Е. В. Эпидемиология и динамика заболеваемости мочеполовой системы у детей Свердловской области и г. Екатеринбурга // Вестник Уральского государственного медицинского университета. – 2016. – № 1–2. – С. 110–114.
3. **Сафина, Е. В. Нефропатии у детей раннего возраста, факторы их ранней реализации (Обзор) / Е. В. Сафина, В. Л. Зеленцова // Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 5 (149). – С. 90–95.**
4. Чернова, Е. М. Клинико-эпидемиологическая оценка здоровья детей раннего возраста / Е. М. Чернова, В. Л. Зеленцова, Е. В. Сафина // Вестник Уральского государственного медицинского университета. – 2018. – № 2. – С. 55–58.
5. Клинические особенности течения инфекций мочевыводящих путей у детей раннего возраста / В. Л. Зеленцова, О. И. Мышинская, Е. В. Сафина, Е. М. Чернова // Вестник Уральского государственного медицинского университета. – 2018. – № 3. – С. 29–33.
6. Анализ причин и клинико-инструментальных характеристик почечной патологии у детей раннего возраста / В. Л. Зеленцова, Е. В. Сафина, О. И. Мышинская, Ю. В. Милорадова // Вестник Уральского государственного медицинского университета. – 2019. – № 3–4. – С. 49–51.
7. Сафина, Е. В. Нефропатии детей раннего возраста: гемодинамические особенности / Е. В. Сафина, В. Л. Зеленцова, О. И. Мышинская // Педиатрия и детская хирургия. – 2019. – № 1 (95). – С. 20–24.
8. Сафина, Е. В. Анализ структуры врожденных пороков мочевыделительной системы у детей по данным УЗИ-скрининга / Е. В. Сафина, В. Л. Зеленцова, О. И. Мышинская // Нефрология и диализ : Материалы XVI Общероссийской научно-практической конференции РДО. Хроническая болезнь почек. – 2020. – Т. 22, № 4.
9. Комплексная оценка физического развития и состояния здоровья детей до 3 лет с заболеваниями почек / В. Д. Гарагашева, Д. Д. Джураева, А. П. Кива [и др.] // Сборник «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» : Материалы IV Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, IV Форума медицинских и фармацевтических вузов России «За качественное образование», посвященные 100-летию со дня рождения ректора Свердловского государственного медицинского института, профессора Василия Николаевича Климова. – 2019. – С. 444–448.
10. **Особенности течения нефропатий в сочетании с САКУТ - синдромом у детей раннего возраста / Е. В. Сафина, В. Л. Зеленцова, О. И. Мышинская, Ю. В. Милорадова // Российский педиатрический журнал. – 2020. – Т. 1. № 3. – С. 24–32.**
11. Синдром дисплазии соединительной ткани у детей с нефропатиями раннего возраста / Е. В. Сафина, И. А. Плотникова, В. Л. Зеленцова [и др.] // Вестник УГМУ. – 2022. – № 3–4 (58). – С. 57–65.
12. Морфометрические особенности почек у детей по данным неонатального скрининга / Н. А. Ермаков, Д. Е. Чувашев, В. Л. Зеленцова [и др.] // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : Сборник статей VIII Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. – Екатеринбург, 2023. – С. 2363–2368.
13. **Анализ предикторов в развитии патологии почек у детей раннего возраста: когортное исследование / Е. В. Сафина, И. А. Плотникова, В. Л. Зеленцова, О. И. Мышинская // Вопросы современной педиатрии. – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 44–51.**
14. Хаматянов, Д. Р. Проявления синдрома дисплазии соединительной ткани у детей с патологией почек / Д. Р. Хаматянов, К. А. Зарипова, Е. В. Сафина // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : Сборник статей VIII Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. – Екатеринбург, 2023. – С. 2486–2492.
15. Сафина, Е. В. Эффективность лечебно-реабилитационного маршрута детей раннего возраста с заболеваниями почек в категориях международной классификации нарушений функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья / Е. В. Сафина, И. А. Плотникова // Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей : Сборник тезисов XIII Междисциплинарного научно-практического конгресса с международным участием. – Москва. – С. 86–88.

Сафина Елена Валентиновна

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ И КОРРЕКЦИИ
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ
ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

3.1.21. — Педиатрия

Автореферат диссертации на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России _____ 2024 г.

Подписано в печать _____ 2024 г.
Формат 60 × 84 1/16. Усл. печ. л. 1,0. Тираж 60 экз.
Отпечатано в типографии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.