

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

САФИНА

Елена Валентиновна

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

3.1.21. — Педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель —
доктор медицинских наук
Плотникова Инга Альбертовна

Екатеринбург–2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Болезни мочевыделительной системы в структуре заболеваемости и инвалидности детей.....	13
1.2. Факторы риска, способствующие формированию хронической болезни почек у детей.....	14
1.3. Роль эндотелиального фактора в нарушении процессов ангиогенеза у детей с патологией почек.....	17
1.4. Диагностическая значимость ультразвукового скрининга и ультразвуковой доплерографии сосудов для оценки почечного кровотока у детей раннего возраста.....	19
1.5. Динамическая реносцинтиграфия в диагностике сложных структурных и функциональных нарушений почек.....	21
1.6. Использование международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья при проведении реабилитации детей.....	21
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ, ЭТАПЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	27
Глава 3. АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЁННОСТИ БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ В КОНТЕКСТЕ ОФИЦИАЛЬНОЙ СТАТИСТИКИ И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ПРИЕМА ВРАЧА-НЕФРОЛОГА	37
Глава 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДАЕМЫХ ДЕТЕЙ.....	45
4.1. Комплексная оценка здоровья детей в группах сравнения....	46
4.1.1. Особенности онтогенеза, биологического и социального анамнеза наблюдаемых детей.....	46
4.1.2. Физическое и нервно-психическое развитие детей.....	48
4.1.3. Уровень резистентности и характер вскармливания детей...	50

4.2. Предикторы развития патологии почек у детей раннего возраста.....	56
4.2.1. Прогноз структурных нарушений мочевыделительной системы у детей в модели с факторами риска в анамнезе в качестве предикторов.....	60
4.3. Клинико-лабораторные и инструментальные маркеры структурно-функциональных нарушений и риска формирования хронической болезни почек у детей раннего возраста.....	64
4.3.1. Клинические маркеры нарушений и формирования риска...	64
4.3.2. Лабораторные маркеры нарушений и формирования риска	66
4.3.3. Биометрические и гемодинамические маркеры нарушений и формирования риска хронической болезни почек.....	69
4.3.4. Прогнозирование риска формирования хронической болезни почек у детей раннего возраста.....	71
4.4. Васкулоэндотелиальный фактор в механизмах нарушения ангиогенеза у детей с заболеваниями мочевыводящей системы...	74
4.4.1. Определение чувствительности и специфичности васкулоэндотелиального фактора у детей с заболеваниями почек	75
4.4.2. Исследование васкулоэндотелиального фактора в группах	77
4.4.3. Неблагоприятные факторы анамнеза и васкулоэндотелиального фактора в формировании врожденных аномалий развития почек у детей.....	82
Глава 5. ОЦЕНКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННОГО МАРШРУТА ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В КАТЕГОРИЯХ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ, ОГРАНИЧЕНИЙ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ЗДОРОВЬЯ.....	98

5.1. Структурно-функциональные изменения мочевыделительной системы в категориях международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья	98
5.2. Функции сосудов почек в категориях международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья.....	109
5.3. Оценка эффективности оперативного, медикаментозного и физиотерапевтического лечения детей раннего возраста с заболеваниями мочевыделительной системы.....	111
5.4. Разработка и оценка эффективности программы реабилитации детей раннего возраста с заболеваниями мочевыделительной системы в терминологии международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья.....	118
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	123
ВЫВОДЫ.....	138
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	140
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	146
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	184

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

За последнее десятилетие в Российской Федерации наряду с ростом впервые выявленной почечной недостаточности наблюдается снижение числа детей до 14 лет и подростков с патологией мочеполовой системы, а также показателя первичной заболеваемости по патологии почек и мочеточников. Сохраняющаяся ситуация может привести к увеличению детей-инвалидов с болезнями мочеполовой системы [46, 47, 48, 49, 52, 53, 54, 55].

Это может быть результатом поздней диагностики патологии органов мочевой системы (ОМС) у детей раннего возраста из-за игнорирования педиатрами мочевого синдрома, или отсутствия классической клиники. Хроническая болезнь почек (ХБП) нередко формируется по причине латентного течения.

САКУТ-синдром (congenital anomalies kidney and urinary tract — врожденные аномалии мочевой системы) во многом определяет прогноз [216, 236, 267]; как вариант, врожденные аномалии развития (ВАР) регистрируются с частотой 1 на 500 новорожденных [67, 231].

Врожденные пороки развития мочевыделительной системы (ВПР МВС) часто осложняются инфекцией [35, 230, 244], приводя к развитию хронической болезни почек [60, 89, 157, 247, 248, 256, 271].

Снижение функции почек и стойкая следовая протеинурия отмечаются у детей с пиелонефритами в сочетании с аномалиями развития почек [124]. К маркерам прогрессирования относят тромбоцитоз. Тромбоциты, являясь основой сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, модулируют воспалительные реакции и иммунный ответ, участвуют в процессах склерозирования [128].

При сочетании САКУТ-синдрома и пиелонефрита регистрируются изменения скоростных показателей кровотока и повышение индекса резистентности сосудов. Это может быть отражением компенсаторного снижения внутриклубочковой гипертензии [26], либо являться признаком выраженных

уродинамических расстройств при одновременном уменьшении толщины паренхимы [82], проявлением гломерулярных и тубулярных нарушений.

Учитывая высокий риск формирования ХБП у детей с пиелонефритами, особенно на фоне аномалий развития почек [84, 85], весьма актуален поиск ранних маркеров неблагоприятного развития патологии [274] и разработка протоколов мультидисциплинарных осмотров с созданием реабилитационных программ.

Степень разработанности темы исследования

По официальным статистическим формам РФ трудно оценить динамику заболеваемости по большинству нозологических форм патологии ОМС у детей, за исключением мочекаменной болезни и почечной недостаточности [48, 49, 54, 55]. Эти показатели рассматриваются лишь в группах детей от 0 до 14 лет и подростков.

Отсутствуют единые подходы к оценке мочевого синдрома, отклонений функциональных проб и УЗ-признаков изменений ОМС у детей, определяющих объем и сроки диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий.

Применение категорий МКФ позволяет по-новому оценить степень структурно-функциональных нарушений, своевременно определить высокий риск формирования ХБП и обосновать лечебно-реабилитационный маршрут.

Васкулоэндотелиальный фактор (VEGF-A) играет большую роль в поддержании стабильности эндотелия, в физиологическом и патологическом неоангиогенезе. Доказана его роль в эмбриогенезе и постнатальном периоде [200]. В России запатентованы способы ранней диагностики ХБП у детей при уровне VEGF-A в сыворотке крови > 400 пг/мл, а также повреждения почечной паренхимы при концентрации в моче > 140 пг/мл у детей с ПМР [112, 113]. Однако отсутствуют исследования VEGF-A в группе детей раннего возраста, когда интенсивный рост может обусловить исходно более высокий уровень фактора.

Цель работы

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 индекса резистентности 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.

Практическая значимость работы

Исследование показало, что вероятность формирования патологии ОМС у детей раннего возраста повышается при наличии в анамнезе матери фетоплацентарной недостаточности (ФПН), заболеваний репродуктивных органов, патологии плаценты на фоне беременности, сердечно-сосудистых заболеваний, болезней крови, ОМС и ЖКТ.

Разработан лечебно-диагностический алгоритм, определяющий высокий риск развития ХБП у детей раннего возраста, страдающих пиелонефритом, по клинико-лабораторным и инструментальным маркерам, с необходимым объемом и кратностью исследований, для улучшения качества диспансерного наблюдения.

Интеграция лабораторно-инструментальных показателей в категории МКФ показала, что 72,5 % пиелозктазий у детей раннего возраста расцениваются как тяжелые, 5,8 % — как абсолютные структурные нарушения, а протеинурия в 64 % и снижение СКФ в 65,6 % случаев — как тяжелые нарушения фильтрации.

Достигнуто значительное уменьшение степени функционального дефицита и структурных нарушений у детей за 2-летний период наблюдения, включающего оперативное, медикаментозное и физиотерапевтическое лечение.

Методология и методы исследования

Научное исследование одобрено лечебно-этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (выписка из протокола № 9 от 23.11.2018 г). В соответствии с целью и задачами был разработан дизайн и план исследования.

Проведен анализ отечественных и зарубежных публикаций по разделам заболеваемости и распространенности заболеваний ОМС и ХБП в детской популяции, вопросам патогенеза инфекционно-воспалительных болезней почек, САКУТ-синдрома, роли VEGF-A в ангиогенезе в норме и при патологии.

Исследование и наблюдение детей проводилось в 2018 по 2023 гг. на приеме врача-нефролога в ГАУЗ СО ДГБ № 8 г. Екатеринбурга. Объекты исследования: дети, статистические показатели РФ и УрФО. Единицы измерения: показатели, форма N 025–1/у, анкеты, протоколы инструментальных исследований.

Использовались следующие методы и методики: библиографический, социологический, статистический, методы системного и сравнительного анализа, обобщения, математическое моделирование, алгоритмизация.

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, пиелозктазия после микции, нарушение васкуляризации и повышение IR на любом из уровней сосудов почек.

2. Врожденный гидронефроз, пиелокаликотктазия, 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 пиелозктазии, калектктазии, 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 ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; юбилейной конференции Городского детского кардиоревматологического центра ДГКБ № 11, симпозиум «Актуальные вопросы детской нефрологии» (24–25.11.2016 г.); Областной научно-практической конференции «Актуальные проблемы нефрологии детского возраста» (10.10.2017 г.); Межрегиональной научно-практической конференции «Участковый педиатр — герой нашего времени», симпозиум «Нефрологические заболевания у детей в практике педиатра» (23.05.2018 г.); II Евразийском конгрессе с международным участием «Инновации в медицине: образование, наука, практика» (22.11.2018 г.); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы современной нефрологии» (22–23.02.2019 г.); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» (23–24.09.2021 г.); Межрегиональной научно-практической конференции «Современные Вопросы Педиатрии: проблемы и пути их решения» (г. Оренбург, 25.05.2021 г.); XI междисциплинарном конгрессе с международным участием «Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей» (25–27.11.2021 г.); XIX съезде педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Москва, 3–7.03.2022 г.); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицинской реабилитации: лучшие практики, инновации и вызовы» (г. Екатеринбург, 2.11.2022 г.); Общероссийской научно-практической конференции с международным участием «Педиатрия 2022: вместе создаем здоровое будущее», симпозиум «Вопросы нефрологии и заместительной почечной терапии» (г. Екатеринбург, 18–19.11.2022 г.); VI, VII Общероссийском конгрессе с международным участием «Физическая и реабилитационная медицина» (г. Москва, 15–16.12.2022 г., 11–12.12.2023 г.); XXIV конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (3–5.03.2023 г.); Международной конференции 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 г.).

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.

Личный вклад соискателя

Проведен анализ медицинской документации, протоколов исследований, объективное обследование детей с комплексной оценкой здоровья, разработан план реабилитации, осуществлено катamnестическое наблюдение. Материал был собран, проанализирован, статистически обработан и оформлен автором лично.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 194 страницах машинного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 34 рисунками, 37 таблицами и 4 приложениями. Библиографический указатель включает 275 источников литературы, из них 165 — отечественных и 110 — зарубежных авторов.

Глава 1.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Болезни мочевыделительной системы в структуре заболеваемости и инвалидности детей

Проблема заболеваний органов мочевой системы у детей актуальна в связи с формированием хронической болезни почек (ХБП), нередко в раннем возрасте. На сегодня нет четкого представления о ее распространенности [172], показатель ХБП может достигать 1 % детского населения [156, 186] и 1:10000 у новорожденных [222]. Частота терминальной стадии ХБП у детей в России: 4—5 случаев на 1 млн детского населения в год [6, 34, 229, 248, 259, 271]. Но расчет показателей возможен лишь при введении этой нозологии в учетные формы регистрации заболеваний [104, 106, 107].

Между тем с 2005 по 2020 гг. снизился показатель первичной заболеваемости по классу «Болезни мочеполовой системы» у детей (Рисунок 1) [55], а также снизилось число впервые заболевших детей в возрасте до 1 года [49].

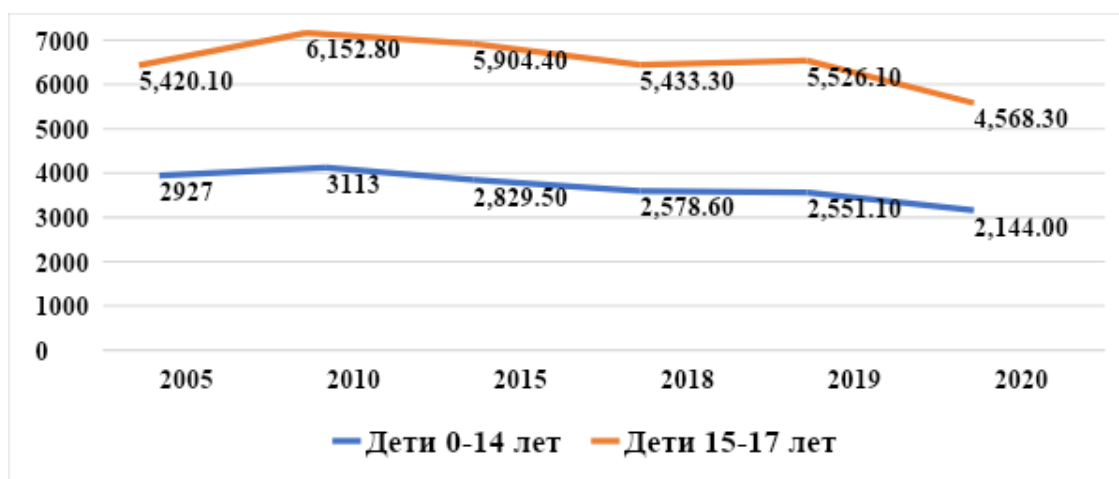


Рисунок 1 — Показатели первичной заболеваемости по классу «Болезни мочеполовой системы» (на 100 тыс. детского населения) в 2005–2020 гг.

Однако в 2010 и 2018 гг. М.Н. Бантьева отметила прирост заболеваемости мочекаменной болезнью (+ 30,9 %) и почечной недостаточностью (+ 4,88 %),

гломерулярными, тубулоинтерстициальными болезнями почек (+ 4,28 %) у детей, что свидетельствует о высоком уровне хронической патологии [144].

Показатели инвалидности детей по причине болезней мочеполовой системы также снижались в РФ в 2 раза с 2005 по 2020 гг. (– 54,2 %) — с 4,8 до 2,6 на 10 тыс. детского населения [59]. Тем не менее в этот же временной период наблюдался рост (на 30,1 %) впервые выявленных врожденных аномалий у детей 1-го года жизни [44]. ВАР МПС составляют 25–50 % от общего числа пороков развития [189, 244, 248, 252], которые у новорожденных регистрируются с частотой 3–6 на 1000 (0,5 % от всех беременностей [245]), за 10 лет их число выросло почти вдвое [235].

Таким образом, официальные статистические данные не отражают в полной мере нозологическую структуру заболеваемости ОМС в комплексе с ВПР ОМС у детей в различные возрастные периоды. Снижение показателей первичной заболеваемости маскирует проблему риска формирования ХБП у детей.

1.2 Факторы риска, способствующие формированию хронической болезни почек у детей

Предикторы развития патологии ОМС у детей раннего возраста изучают в аспекте биологических, медицинских, внешних и социальных факторов, которые в периоде внутриутробного развития формируют здоровье ребенка [143].

Вредные привычки родителей связаны с риском раннего развития патологии ОМС ребенка [23, 33, 125, 249]: курение вызывает хроническую гипоксию плода из-за нарушения процессов тканевого дыхания и ФПН [177, 212, 246]; фетальный алкогольный синдром из-за нарушений почечного кровотока и уродинамики является фоном для развития нефропатий [171, 204, 238, 260].

Воздействие профессиональных вредностей на будущих родителей (солей тяжелых металлов, радиации, ионизирующего излучения, ксенобиотиков и пр.) играет значительную роль в формировании эмбрио- и фетопатий [160, 165].

Патология ЖКТ, артериальная гипертензия, аритмия, анемия беременных, гестационный пиелонефрит и сахарный диабет, преэклампсия приводят к

морфофункциональным нарушениям плаценты [92, 115, 164, 233], а ФПН и гипоксия плода — к нарушениям органогенеза [139, 173, 184, 214].

Доля генетически обусловленных нефропатий составляет около 15 % от всех заболеваний ОМС и до 30 % при пиелонефритах. Кондратьевой Е.И. доказана роль полиморфизма генов семейства IL1 (IL 1 B, ILRA) в ряде клинических вариантов пиелонефрита [70]. В эмбриогенезе почек принимают участие около 200 генов. Фактор WT 1 формирует половую и мочевую системы, интерфероподобный фактор — окончательную почку (метанефрос), при блоке глиального нейротрофического фактора формируется дисплазия почек [35, 196, 226]. Механизм наследования чаще мультифакториальный или сцепленный с полом, полиморфизм генов мало изучен, исключая хромосомную патологию: синдром Альпорта [167, 205], нефронофтиз [218, 225].

Синдром дисплазии соединительной ткани (ССТД), часто наблюдаемый у детей с заболеваниями МВС, — это самостоятельный синдром полигенно-мультифакториальной природы, с внешними фенотипическими признаками и диспластическими изменениями соединительной ткани органа [7, 93, 114].

Поражение ОМС сопряжено с фенотипическими признаками ССТД в виде атонии ЧЛС, ПМР, гидронефроза, аномалий количества и расположения почек и мочевого синдрома [8, 39, 61, 118]. Морфологические изменения сопровождаются нарушением кровоснабжения, вегетативной иннервации, функциональной недостаточностью. Развивается эндотелиальная дисфункция в почечных сосудах, что является основным механизмом формирования ХБП. ССТД может выступать изолированным дефектом, либо быть проявлением системной патологии у 23–80 % детей с заболеваниями почек [193]. Высокая частота патологии ОМС на фоне ССТД (68–80 %) также доказывает их взаимосвязь [1, 7, 93, 114, 134].

Инфекционные факторы вызывают нарушение морфогенеза с формированием дисплазий и ВПР. Ведущее значение отводится инфекциям TORCH-комплекса [190]. Распространенность врожденных внутриутробных инфекций в популяции может превышать 10 % с учетом латентных форм [25].

Риск инфицирования плода от матери с острой формой цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) составляет 30–50 % [80, 272]. Чаще цитомегаловирус обнаруживается в эпителии почечных канальцев плода и новорожденного [81, 222]. При генерализованной форме, в зависимости от срока инфицирования, формируются бласто-, эмбрио-, фетопатии [242].

Частота урогенитальных инфекций у женщин составляет около 53,3 %. Приоритетные возбудители — хламидии, уреаплазма и микоплазма [83, 135, 155]. Риск перинатального инфицирования составляет 30 % для гонококковой, 20–50 % — для микоплазменной, 20–40 % — для хламидийной, 5–50 % — для герпетической инфекции и до 50 % — для сифилиса [142]. В зависимости от срока инфицирования формируются тубулоинтерстициальные нарушения либо грубые пороки.

Ведущая роль в возникновении экологически ассоциированных нефропатий у детей принадлежит приоритетным промышленным загрязнителям [119], определяющим токсическую нагрузку на организм и риск развития пороков мочевой системы, обменных и тубулоинтерстициальных заболеваний [21, 162].

Показатель заболеваемости ОМС в экологически неблагоприятных районах страны колеблется в пределах 42–210 случаев на 1000 [4, 141, 162]. В структуре патологии ОМС лидируют ТИН (54 %), дисметаболические нефропатии (30 %), нейрогенный мочевой пузырь (8 %), гидронефрозы (7 %) [66, 236].

Можно утверждать, что недооценка неблагоприятных факторов среды, генеалогического, акушерского, перинатального анамнеза у детей приводит к некачественному наблюдению, упущенным возможностям по изменению течения патологии ОМС на фоне продолжающегося в раннем возрасте органогенеза.

Основная доля патологии ОМС ассоциирована с аномалиями развития, с удельным весом 25–50 % в структуре пороков [17, 189, 248]. САКУТ-синдром чаще регистрируется в семьях, где родственники имеют аномалии ОМС [31, 256, 266]. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс — проявление САКУТ-синдрома [67, 137, 159, 244], в 34 % случаев сочетается с другими пороками [176].

Наиболее частой причиной пиелонефрита у детей является врожденный гидронефроз, который возможно диагностировать внутриутробно [207]. После

рождения клиника варьирует от случайной находки на УЗИ [262] до манифестации инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) с бурным началом [68, 74, 158, 181]. Двухсторонняя гидронефротическая трансформация почек значительно утяжеляет прогноз заболевания.

Результаты других исследований доказывают, что САКУТ-синдром является ведущей причиной развития ХБП у 42,5 % детей [84, 85]. Пороки развития ОМС часто осложняются микробно-воспалительным процессом [35, 163, 230, 244], приводя к снижению функций почек [229, 248, 271].

Неблагоприятные перинатальные факторы обеспечивают эмбриофетальное программирование с развитием пороков или нарушением дифференцировки тканей [15, 60, 89, 92, 228, 233, 240].

Таким образом, по данным целого ряда исследований, половина случаев пиелонефритов формируется на фоне аномалий развития мочевой системы, что приводит к ранним проявлениям гломерулярных и тубулярных нарушений у детей и нарушениям уродинамики в результате отека периваскулярного пространства, обеднения кровотока в корковом веществе и возникновения флестоза в мозговом слое почек [26, 64], что в короткие сроки приводит к потере функции почек с формированием ХПБ [11, 34, 187]. Это требует разработки особых протоколов лечения, диспансерного наблюдения и реабилитации детей раннего возраста, страдающих заболеваниями ОМС на фоне САКУТ-синдрома.

1.3 Роль эндотелиального фактора в нарушении процессов ангиогенеза у детей с патологией почек

Васкулоэндотелиальный фактор роста принимает участие в ангиогенезе развивающегося организма и при репарации поврежденных тканей [174, 199].

Кровоснабжение тканей обеспечивается процессами васкулогенеза и ангиогенеза. Васкулогенез — это образование кровеносных сосудов из мезенхимальных клеток или эндотелиальных клеток-предшественников в эмбриональном периоде, а после рождения в результате их миграции из красного

костного мозга [169]. Ангиогенез обеспечивает ремоделирование сосудистой системы при образовании новых сосудов из существующих [195].

Эндотелий сосудов играет основную роль в поддержании клеточного гомеостаза организма. Поверхностный слой эндотелия обладает антиадгезивными свойствами для тромбоцитов благодаря покрытию гликокаликсом, а также благодаря фибрину на поверхности, который связывает тромбин. Положительный заряд стенки сосуда препятствует агрегации тромбоцитов. Основная причина антикоагулянтной и вазодилаторной функции стенки сосудов — синтез эндотелием биологически активных веществ, которые воспринимают механические раздражения, суточные колебания гормонов и метаболитов крови [62, 201]. Медиаторы констрикции (коагулянты) и вазодилаторы обеспечивают нормальный кровоток. Именно дисфункция эндотелия сосудов зачастую является центральным звеном при различной патологии [19, 41].

Известно более 10 медиаторов, участвующих в выработке слоя эндотелиальных клеток, а также факторов, влияющих на рост сосудов (эндотелиальный фактор роста) и гладкомышечных клеток (оксид азота, натрийуретический пептид C), вызывающих расслабление (ангиотензин, простагландины) и сокращение сосудистой стенки (оксид азота, простациклин), прокоагуляционных (тромбоцитарный фактор роста, эндотелин I), а также антикоагуляционных факторов (тканевой активатор плазминогена, тромбомодулин). Провоспалительными свойствами обладает фактор некроза опухоли, а противовоспалительными — С-реактивный протеин и оксид азота. Эндотелиальные факторы используют для диагностики ишемических поражений различных органов [40, 91, 96, 168, 269].

Исследование VEGF-A является перспективным направлением при изучении механизмов нарушения микроциркуляции, эндотелиальной дисфункции и процессов неоангиогенеза у детей с заболеваниями ОМС [186].

VEGF-A был выделен N. Ferrara в 1989 г. Это совокупность 4-х молекулярных форм гепарин-связывающего гомодимерного гликопротеина, регулирующего и индуцирующего процессы ангио- и васкулогенеза [42, 204]. Его

функция направлена на поддержание стабильности эндотелия и физиологического неоангиогенеза, с другой стороны, VEGF-A участвует в неоваскуляризации при росте атеросклеротической бляшки и неопластических процессах [170, 198, 208].

Физиологические и патологические эффекты VEGF-A реализуются в ответ на гипоксию и при активации генов онкологического процесса [210, 215, 239]. В эксперименте показано, что повреждение 1 или 2-х аллелей гена VEGF-A у мышей приводит к гибели эмбриона, а инактивация в раннем постнатальном развитии — к смерти животного. У взрослых мышей его роль ограничена заживлением ран, развитием фолликулов и регуляцией репродуктивного цикла у самок [223]. Диагностически уровень VEGF-A в моче и плазме крови имеет значение при развитии нефросклероза, ПМР, пиелонефритах, раке ОМС [24, 186].

В России запатентованы способы ранней диагностики хронической болезни почек у детей по уровням VEGF-A в сыворотке крови и в моче [112, 113].

Представленные данные литературы позволяют рассматривать VEGF-A в качестве маркера эндотелиальной дисфункции и гемодинамических нарушений в почечной ткани, способных привести к склеротическим изменениям почек у детей.

1.4 Диагностическая значимость ультразвукового скрининга и ультразвуковой доплерографии сосудов для оценки почечного кровотока у детей раннего возраста

УЗИ — надежный способ визуализации структур и функций МВС, может применяться в любую фазу заболевания [175; 224, 263]. Интерпретация результатов у детей должна основываться на знании анатомо-физиологических, возрастных и клинических особенностей. Технические трудности (плач и беспокойство ребенка) приводят к неправильному толкованию результатов [183].

При проведении УЗИ рассматривают расположение и размер почек, которые зависят от возраста, пола и роста детей [38, 39, 175, 223]. Дифференцировка кортико-медуллярного слоя начинается в неонатальном периоде, граница проходит по основанию пирамидок, их «гиперэхогенность» является нормой до 1–2 месяцев [263].

В периоде новорожденности длина почки в среднем 48 мм, 20 мм шириной и 21 мм толщиной; к 12-ти месяцам длина почек — 61 мм, ширина — 26,5 мм, толщина — 25 мм; в периоде 1–3 лет длина — 75 мм, ширина — 29 мм, толщина — 27 мм. Измерение лоханок проводится в переднезаднем размере, его нормальные значения — до 3 мм в течение всего периода раннего возраста [148, 149]. Различают интратренальный и экстратренальный типы лоханки. Центральный эхокомплекс представлен суммарным элементом почечного синуса и жировой ткани.

При проведении УЗИ можно выявить гидронефротическую трансформацию почек [258], ПМР [192], аномалии расположения и количества, диспластические аномалии (поликистоз, мультикистоз) [264]. Признаки интерстициального повреждения почек, в том числе и при уролитиазе, визуализируются как нарушение кортикомедуллярной дифференцировки и гиперэхогенности [140, 220].

УЗИ в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) позволяет характеризовать структуру органов, а также особенности кровоснабжения. В основу метода УЗ-доплерографии положен эффект Доплера [159, 243]. ЦДК позволяет визуализировать пороки развития сосудов, что является частью диагностического процесса, уточняющего генез заболеваний почек [221].

УЗИ в режиме импульсной доплерографии показывает изменение показателей кровотока при заболеваниях почек, что регистрируется как обеднение интратренального рисунка, снижение максимальной систолической скорости с нарастанием IR по ветвям почечных артерий [241, 243, 273].

По данным Riahinezhad M. и соавт., пороговое значение IR сосудов 0,055 имеет чувствительность 60 % и специфичность 82,8 %, поэтому рассматривается как основной критерий при анализе скоростных показателей кровотока [209]. Превышение нормы IR почечных артерий выше при обструктивных уropатиях, чем при необструктивных [250], и свидетельствует о повреждении с формированием склероза паренхимы [63, 243].

1.5 Динамическая реносцинтиграфия в диагностике сложных структурных и функциональных нарушений почек

Радионуклидные методики исследования в нефрологии позволяют визуализировать анатомическое строение МВС, оценить функциональный вклад каждой почки, прогнозировать исходы нефрологической патологии [202, 257].

Ismaili K. и Сиденко А.В. подчеркивают достоинство метода у детей в любом возрасте [95, 213], который часто не требует проведения масочного наркоза и выполняется при физиологическом сне ребенка [178, 203].

Для проведения реносцинтиграфии используют радиофармпрепараты (РФП), тропные к ткани почек. РФП с I-123-гиппураном, Tc-99mМАГЗ и Tc-99m-этилендицистеином экскретируются канальцами, препараты с Tc-99-ДТПА фильтруются клубочками почек [203, 261]. Гамма-камера регистрирует сигналы, а программа выстраивает кривую «активность–время» функций почек.

Статическую нефросцинтиграфию проводят при очаговом поражении почек на фоне аномалий или пиелонефритов [133, 251] для обнаружения рефлюкс-нефропатии и локализации рубца как исхода воспаления [275].

Динамическая нефросцинтиграфия позволяет оценить также функцию фильтрации при гломерулярных заболеваниях, секреции и экскреции при канальцевых нарушениях [194]. Это базовые методики для прогнозирования формирования ХБП [191].

1.6 Использование международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья при проведении реабилитации детей

Наиболее перспективным для четкой оценки отклонений лабораторно-инструментальных показателей, степени структурно-функциональных нарушений, построения лечебно-реабилитационного маршрута, динамического наблюдения в работе врача-педиатра представляется применение биопсихосоциального подхода,

предлагаемого «Международной классификацией функционирования ограничений жизнедеятельности и здоровья» (International Classification of Functioning, Disability and Health – ICF) (далее – МКФ) [14, 132].

МКФ с 2001 года включена в семейство международных классификаций (Family of International Classifications — FIC), разработанных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), имеющих общие правила кодирования широкого круга информации о различных аспектах здоровья [161]. В частности, изменения здоровья (болезнь, расстройства, травмы и т.д.) с определением этиологической структуры кодифицируются в Международной классификации болезней ВОЗ (МКБ), которая может быть дополнена информацией о функционировании и ограничении жизнедеятельности, связанной с изменением здоровья, факторами внешней среды из МКФ. Совокупность этих классификаций позволяет сформировать навыки работы со всеми факторами, влияющими на здоровье: с диагнозом, личностными факторами пациента (пол, возраст, индивидуальный опыт и привычки, личные предпочтения и т.д.), его окружением (семья, домашняя обстановка, общество) и факторами внешней среды (технические средства, обустройство жилища, работа служб и т.д.), которые могут являться не только способствующему лечению фактором, но барьером к выздоровлению.

В 2023 году был опубликован первый релиз русскоязычной версии Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, одиннадцатого пересмотра. В дополнительном разделе V для оценки функционирования входят два разработанных ВОЗ инструмента на базе МКФ: шкала ВОЗ для оценки инвалидности (WHODAS 2.0), типовое обследование инвалидности (MDS). Раздел дополняется родовым набором рубрик функций из приложения 9 к МКФ [90].

МКФ имеет буквенно-цифровую систему кодирования, и его 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 [71, 88, 122]. Классификация делится на два раздела, четыре части, главы (1-ый уровень) и категории 2-го, 3-го и 4-го уровней.

Раздел 1. Функционирование и ограничения жизнедеятельности:

- функции b — Body Function;
- структуры s — Body Structures;
- активность и участие d — Activities/Participation.

Раздел 2. Контекстуальные факторы:

- факторы окружающей среды e — Environmental Factors;
- личностные (персональные) факторы.

В МКФ функционирование и ограничение жизнедеятельности являются многомерными понятиями, касающимися:

- функций и структуры организма, а также их нарушений (функционирование на уровне тела);
- активности людей (функционирующей на уровне личности) и ограничения активности (деятельности), которые они испытывают;
- участия или вовлеченности людей во все сферы жизни и ограничения участия, с которыми они сталкиваются (функционирование человека как члена общества);
- факторов окружающей среды, которые влияют на этот опыт (и являются ли эти факторы фасилитаторами или барьерами).

Функционирование — это общий термин для функций и структур организма, активности и участия. Он обозначает позитивные аспекты взаимодействия между индивидом (с изменением здоровья) и контекстовыми факторами индивида (факторы окружающей среды и личностные факторы).

Ограничение жизнедеятельности — это общий термин для нарушений, ограничений активности и ограничений возможности участия. Он обозначает негативные аспекты взаимодействия между индивидом (с изменениями здоровья) и контекстовыми факторами индивида (факторы окружающей среды и личностные факторы, такие как пол, возраст, индивидуальный опыт и привычки, личные предпочтения, социальный статус и т.д., оказывают внутреннее влияние на функционирование)

МКФ вошла в здравоохранение вместе с Приказом МЗ РФ от 23.10.2019 № 878н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации детей» [103].

Согласно порядку организации МР детей члены мультидисциплинарной реабилитационной команды (МРК) формулируют в категориях МКФ следующее: исходный реабилитационный статус — уровень нарушений функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья, опираясь на измерения и шкалы; реабилитационный диагноз — врачебное заключение, выраженное в терминологии МКФ, дополнительно к диагнозу по МКБ X; реабилитационный потенциал, оценивающий максимально возможный уровень восстановления или компенсации нарушенных функций и ограничений жизнедеятельности [94, 111, 127, 129, 131].

Заболевания ОМС в системе реабилитации детей — это значимая коморбидная патология у пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП), с последствиями черепно-мозговой и спинальной травмы, с врожденной патологией и самостоятельный раздел МР по поводу соматической патологии. Поэтому оценка нарушений ОМС в кодах МКФ — актуальная задача для формирования комплексной программы реабилитации детей, особенно в раннем возрасте, поскольку их реабилитационный потенциал высок в силу продолжающегося роста и развития органов и систем организма [111].

ХБП у детей приводит к инвалидности [13], поэтому основная цель МР — применение эффективных мер по восстановлению утраченной функции почек.

Принята трехэтапная система МР детей, маршрутизация определяется уровнем курации пациента, степенью тяжести состояния и функциональных нарушений по основной и сопутствующей патологии [13, 103].

Цикл МР включает определение исходного реабилитационного статуса, цель и оценку эффективности проводимых мер [161]. Для реализации достижимой в определенный период цели МР формируются задачи по профилю специалистов МРК при помощи медицинских технологий, медикаментов, технических средств реабилитации, которые имеют коды в разделе контекстовых факторов МКФ, либо обозначения в международной классификации медицинских вмешательств

(International Classification of Health Interventions — ICHI), номенклатурной классификации медицинских кодов медицинских изделий.

В МР детей с заболеваниями ОМС применяются физические лечебные факторы: электро- и магнитолазеротерапия [145, 150]. Лекарственный электрофорез — метод сочетанного воздействия на организм лекарственных веществ при помощи постоянного тока, который проходит по межклеточным пространствам, сосудам, мышцам и оболочкам нервов, активируя гемодинамику, биологически активные вещества, вазоактивные медиаторы. Последние вызывают вазодилатацию путем выработки NO и эндотелина. Повышается резорбционная способность тканей и снижается мышечный тонус, стимулируются обменно-трофические и нейрогуморальные процессы в тканях [120, 147].

При нарушении уродинамики при гидронефрозе, пиелозктазии эффективны синусоидальные моделированные токи (СМТ) в стимулирующем режиме [3, 147, 150]. Амплипульс-терапия — это лечебное воздействие СМТ малой силы. Прерывистые колебания обладают возбуждающим действием на ткани, включая мышечные волокна, активизируют кровообращение, последнее улучшает тканевое дыхание, обменные процессы и трофику в органах [3].

Магнитолазерная терапия — воздействие магнитным полем и низкоинтенсивным лазерным излучением. Благодаря фотомагнитоэлектрическому эффекту реализуется противовоспалительное, обезболивающее, иммунокорригирующее, трофико-регенераторное, антиспастическое и антигипоксическое действие [120, 146, 151], даже при лечении глубоко расположенных патологических очагов. Магнитное поле облегчает поглощение света, улучшает микроциркуляцию, изменяет гормональный фон [151].

Для лечения уропатий применяют озокеритовые или парафиновые аппликации. Тепловой эффект улучшает гемодинамику в паренхиме, процессы реабсорбции и секреции в канальцах почек [87, 120, 146].

Бальнеотерапия применяется при заболеваниях почек с метаболическими нарушениями. Слабо минерализованные воды изменяют рН мочи, создавая неблагоприятные условия для микрофлоры, за счет диуретического эффекта

улучшается пассаж мочи, уменьшается скопление слизи, бактерий, токсинов [86, 126].

В реабилитацию детей с патологией почек с раннего возраста должны включаться лечебная физкультура (ЛФК) и курсы массажа в режиме дозированной, ограниченной и постепенно возрастающей нагрузки. Это повышает функциональный потенциал и адаптацию в условиях гипоперфузии почек при хроническом процессе [28, 87, 126].

Фитотерапия в период ремиссии поддерживает эффект медикаментозного лечения. Золототысячник обладает противовоспалительным, антибактериальным и спазмолитическим действием, улучшая пассаж мочи. Эфирные масла любистока и розмарина улучшают кровоснабжение почечного эпителия [5, 65, 121, 153].

Таким образом, поиск ранних маркеров неблагоприятного развития патологии необходим для принятия своевременных мер, направленных на восстановление структурно-функциональных нарушений, что является прерогативой медицинской реабилитации.

Согласно правилам МР детей должна реализовываться на основе комплексного применения природных лечебных факторов, лекарственной, немедикаментозной терапии и др. методов по основным классам заболеваний, с учетом возрастных и анатомо-физиологических особенностей [103, 130].

Лишь мультидисциплинарный подход и принципы профессиональной преемственности позволяют максимально использовать возможности детского организма в реабилитации при заболеваниях почек. Этим вопросам посвящено настоящее исследование.

Глава 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ, ЭТАПЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено лонгитюдное когортное исследование детей раннего возраста с заболеваниями МВС. Отбор в основную группу проводился с 2018 по 2021 гг. в несколько этапов с дальнейшим диспансерным наблюдением до 2023 г.

На первом этапе, 2018–2019 гг., выполнен ретроспективный анализ УЗ-скрининга 2502 детей (средний возраст $6,3 \pm 1,4$ нед. (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 ГАУЗ СО ДГБ № 8 г. Екатеринбурга, где им был верифицирован острый, хронический пиелонефрит, или тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН). На третьем этапе после подписания законными представителями детей добровольного информированного согласия отбор детей основной и контрольной групп производился по следующим критериям:

Критерии включения в основную группу: возраст от 3 до 36 месяцев, диагноз острого или хронического пиелонефрита, ТИН.

Критерии невключения в основную группу: недоношенность, врожденные TORCH-инфекции, органическое поражение ЦНС, генетические и хромосомные болезни, наследственные первичные обменные нефропатии.

Критерии исключения из основной группы: отказ родителей от участия в исследовании на любом из его этапов.

Критерии включения в контрольную группу: возраст от 1 до 36 мес., отсутствие хронических заболеваний ОМС, I–II группа.

Критерии исключения из группы контроля: отказ родителей от участия в исследовании на любом из его этапов, наличие установленных заболеваний ОМС.

Таким образом, была сформирована основная группа детей ($n = 69$) с дебютом заболеваний ОМС в первые три года жизни, и группа контроля детей ($n = 35$). Схема отбора детей представлена на рисунке 2.

Медиана возраста детей в основной и контрольной группах — 12 мес. (P25–7,0, P75–21,0; P25–9,0, P75–12 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).

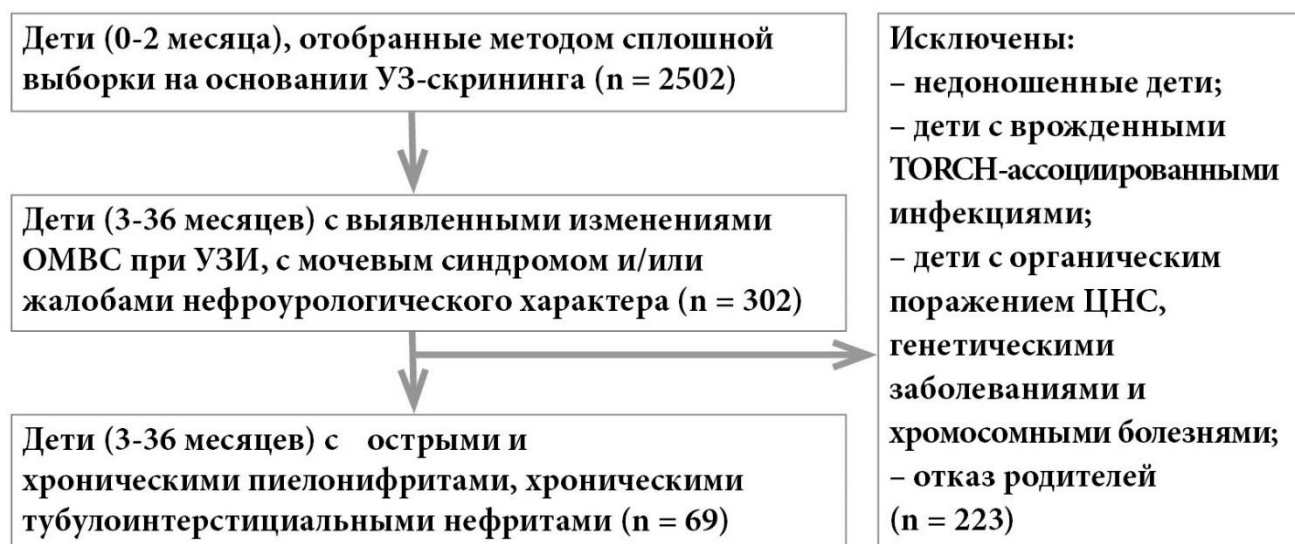


Рисунок 2 — Схема отбора основной выборки исследования

Размер выборки был рассчитан единократно для всех статистических методов ручным способом при помощи формулы Lehr R ($n = 16s^2/d^2$) [217] 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 [112, 113]. Установлено минимальное количество участников в каждой 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 между 25 и 75 перцентилем (P25; P75). Сравнение количественных признаков проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни. Качественные показатели описывались в абсолютных значениях и в долях (%) от общего числа; для сравнения в малых группах использован критерий χ^2 Пирсона и

двусторонний критерий Фишера (F). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для сравнительной характеристики групп взят показатель отношения шансов с расчетом 95 % доверительного интервала (ДИн–ДИв). Корреляционный анализ Спирмена применялся для определения зависимости между признаками (гyx). 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 использовался 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).

При анализе показателей заболеваемости по классам болезней мочеполовой системы (МПС) и инвалидности детей до 14 лет и 15–17 лет в различные периоды с 2005 по 2022 гг. применен эпидемиологический метод. Анализ заболеваемости, возрастной и нозологической структуры патологии ОМС у детей Чкаловского района г. Екатеринбурга проводился по данным обращений к нефрологу (форма N 025–1/y) в 2019 г. Разработаны анкеты-опросники родителей для изучения генеалогического, медико-биологического и социального анамнеза семей, проведен анализ первичной медицинской документации (выписки из родильного дома, истории развития (форма 112 / y), истории болезни ребенка (форма № 3 /y).

Заключение о фенотипических проявлениях НДСТ сделано на основании отмеченных в форме 112/y внешних и висцеральных признаков по критериям, рекомендованным комитетом экспертов педиатрической группы «Дисплазия соединительной ткани» при Российском научном обществе терапевтов. Показатели физического и нервно-психического развития, уровень биологической зрелости сопоставлялись с отечественными и международными нормативами. Артериальное давление оценивалось по центильным таблицам. САД и ДАД считалось повышенным при значении ≥ 95 перцентилей в зависимости от возраста, пола и

роста [78]. Использовались манжеты с размерами для раннего возраста и окружности плеча: ширина внутренней камеры — 6 см, длина — 12 см, окружность — 15 см [166].

Активность системного воспаления оценивали по показателям периферической крови (на гематологическом анализаторе Swelab) и лейкоцитарной формулы. На биохимическом анализаторе определяли общий белок, мочевины, креатинин, глюкозу. Концентрацию креатинина в крови и показатели мочи определяли унифицированным кинетическим тестом Яффе. Об активности мочевого синдрома судили по общему и микробиологическому анализу мочи, количественным пробам (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 пирогалловым красным (фотометрический аппарат Белур 600). Выделительная и концентрационная функция почек оценивалась по пробе Зимницкого. Фильтрационную способность почек рассчитывали по формулам 1, 2 [105] для детей раннего возраста:

$$pCK\Phi = k \times Ht / Crp \quad (1)$$

где k — возрастной коэффициент пересчета (для девочек и мальчиков всех возрастов);

С 2-х лет — по «прикроватной» формуле Schwartz:

$$pCK\Phi \text{ (мл/мин.)} = 0,413 \times L / PCr \text{ (мг/дл)}, \quad (2)$$

где L — рост (см); PCr — концентрация креатинина в плазме крови.

VEGF-A в крови и в моче исследовали в Центральной научной исследовательской лаборатории Уральского государственного медицинского университета (ЦНИЛ ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ) методом гетерогенного твердофазного иммуноферментного анализа (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 с применением микросекторного (Р9–4), микроконвексного (С8–5) и конвексного (Р2–5) датчиков. Гемодинамика анализировалась по данным УЗДГ. В режиме цветного картирования оценивались кровотоки по магистральным сосудам почек, степень «обеднения» (от очагового до парциального), в режиме импульсной доплерографии изучались стандартные скоростные и резистивные показатели. По показаниям проводились: экскреторная урография, микционная цистоуретрография с рентгеноконтрастными веществами; динамическая реносцинтиграфия (ДРСГ) с тубулотропным радиолфармпрепаратом (РФП) ($^{99}\text{Tc} - \text{МАС} - 3 - \text{технемаг}$), в гамма-камере МБ – 9100 фирмы «ГАММА» ВНР (по лицензии фирмы Picker), с обработкой данных на ПК. Рассчитывалось время секреции и экскреции в канальцах (T_{max}), $T_{1/2}$ — вклад каждой почки в очистительную функцию, характер уродинамической кривой), анатомическая структура, топография почек. Дополнительно выполнялись: электрокардиография (ЭКГ), УЗИ органов брюшной полости, мазок из вульвы у девочек, консультации уролога, гинеколога, нефролога. Объем исследований представлен в таблице 1.

Обследование детей проводилось амбулаторно и в отделениях ГАУЗ СО ДГБ № 8 г. Екатеринбурга. УЗИ и УЗДГ почек выполнено в ООО «Первая детская поликлиника» г. Екатеринбурга, ДРСГ — в ГАУЗ СО «ОДКБ» г. Екатеринбурга.

Детям составлялась схема генеалогического дерева с указанием продолжительности жизни родственников и наличием у них хронических заболеваний. Индекс отягощенности генеалогического анамнеза (I_o) определяли по формуле (3):

$$I_o = \frac{\text{суммарное количество заболеваний у родственников пробанда}}{\text{общее число родственников пробанда (со сведениями о состоянии здоровья)}} \quad (3)$$

с дальнейшей оценкой I_o по шкале от 0 до 0,9: 0–0,2 — низкий; 0,3–0,5 — умеренный, 0,6–0,8 — выраженный; > 0,9 — высокий [224].

Таблица 1 — Количество единиц исследования

Методика	Кол-во	Методика	Кол-во
Протоколы неонатального УЗ-исследования	2502	Микционная цистоуретроскопия	69
Анализ амбулаторных карт	662	Внутривенная урография	58
Общий анализ крови	148	Цистоскопия	26
Биохимический анализ крови	132	Электрокардиограмма	104
Проба Рерберга	48	ДРСГ	7
VEGF-A	39	Осмотр гинеколога	62
АМ по Зимницкому	69	Осмотр нефролога	662
Посев мочи	82	Осмотр уролога	35
VEGF-A мочи	39	Амплипульс	48
УЗИ почек и мочевого пузыря	130	Электрофорез на область проекции почек	48
УЗДГ сосудов почек	52	Итого: 5022	

Степень отягощённости биологического анамнеза определяли по количеству факторов риска (токсикоз, экстрагенитальная патология у матери, способ родовспоможения, оценка по шкале Апгар): высокая — в каждом из 5 периодов онтогенеза, выраженная — в 3–4 периодах, умеренная — в 2-х периодах онтогенеза; низкая — нет факторов риска ни в одной категории [108].

По числу факторов социального анамнеза выделяли высокую (7–8); выраженную (5–6); умеренную (3–4); низкую (1–2) степень его отягощенности [108]. Индекс резистентности (Ir) рассчитывался в обеих группах по формуле 4:

$$Ir = \frac{\text{количество перенесенных ребенком острых заболеваний}}{\text{число месяцев наблюдения.}} \quad (4)$$

В зависимости от кратности эпизодов болезни за год выделяют 4 уровня резистентности организма: хорошая — 0–3 раза ($Ir = 0–0,32$); сниженная — 4–5 раз ($Ir = 0,33–0,49$); низкая — 6–7 ($Ir = 0,5–0,6$); очень низкая — 8 и > раз в год ($Ir > 0,67$) [108].

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

Оценка нарушений при заболеваниях почек у детей в категориях МКФ.

Шаг 1. Выбор кода МКФ по следующим разделам:

- b — функции (Body Function);
- s — структуры (Body Structures);
- d — активность и участие (Activities/Participation);
- e — факторы окружающей среды (Environmental Factors) (Таблица 2, 3).

Таблица 2 — Выбор кода МКФ по разделам «функции»

Раздел b функции	
Код МКФ	Медицинские методы оценки функций
b610 Функции мочеобразования	
b6100 Фильтрация	Скорость клубочковой фильтрации, креатинин в крови, определение белка в моче
b6101 Накопление мочи. Функции, связанные с накоплением и хранением мочи, мочеточниками и мочевым пузырем	УЗИ почек, мочевого пузыря, цистография, сцинтиграфия почек, экскреторная урография
b6108 Функции мочеобразования, другие уточненные	Относительная плотность мочи, проба по Зимницкому (концентрационная функция почек), ДРСГ
b6109 Функции мочеобразования, неуточненные	
b415 Функции кровеносных сосудов (функции транспорта крови к органам и тканям)	
b4150 Функции артерий (почечных)	УЗДГ сосудов почек Параметры: индекс резистентности диастолическая скорость кровотока
Раздел b5 — функции, относящиеся к метаболизму и эндокринной системе	
b5402 Белковый обмен (функции, вовлеченные в процесс, при котором белки пищи превращаются в аминокислоты и далее распадаются в организме)	VEGF-A крови и мочи

Таблица 3 — Выбор кода МКФ по разделам «структуры»

Раздел s структуры	
Структуры сердечно-сосудистой, иммунной и дыхательной систем	s410 Артерии
Сосуды почек	s4101 Артерии (почек) s4102 Вены (почек)
Раздел s6	
Структуры, относящиеся к урогенитальной и репродуктивной системам	s610 Структура мочевыделительной системы
Почки Мочеточник Мочевой пузырь Лоханки Чашечки	s6100 s6101 s6102 s6108 s6108 Структура мочевыделительной системы, другая уточненная

Шаг 2. Выбор цифрового универсального определителя МКФ: ставится после точки в конце кода. Функции и структуры организма, активность и участие от 0 (если нет нарушений или они незначительные) до 4 (полное, абсолютное нарушение). Определитель должен соответствовать градации используемой медицинской шкалы или лабораторного, инструментального показателя (Таблица 4).

Таблица 4 — Первый определитель — выраженность нарушений

Цифровой универсальный 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	-

Шаг 3. Определение характера (2-й определитель) и локализации (3 определитель) для структурных нарушений (Таблица 5).

Таблица 5 — 2-й и 3-й 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

Ограничения жизнедеятельности в социальном аспекте описываются в разделе d МКФ — «Активность и участие». При патологии ОМС в раннем возрасте детям противопоказано закаливание при воздействии пониженных температур и вакцинация в период обострения (код d5702 «Поддержание здоровья») [16].

Первый определитель кодов активности и участия — это реализация: от 0 (нет затруднений) до 4 (абсолютные затруднения). Спорт, обучение в военном училище противопоказаны при тяжелых структурно-функциональных нарушениях ОМС (d9201.440 — абсолютно противопоказано участие в соревнованиях). Вторая цифра кода после точки — это определитель потенциальной способности без посторонней помощи, цифра 4 означает абсолютные затруднения. Третья цифра кода после точки — определитель потенциальной способности с посторонней помощью. Ноль означает отсутствие затруднений. Дальше требуется указать, каким образом они преодолеваются при помощи контекстовых факторов (в разделе e).

Восстановление структурно-функциональных нарушений зависит от лечебно-диагностических технологий, уровня компетенций медицинских работников и комплаенса родителей. Коды МКФ для факторов среды находятся в разделе e3 — «Поддержка и взаимосвязи». e310 Семья и близкие родственники. Определитель кода со знаком «+» — это облегчение барьеров благодаря семье (e310+4). Отсутствие знака — это препятствия с их стороны (Таблица 6).

Таблица 6 — Код МКФ рубрики «Семья и близкие родственники»

Код МКФ e310.0	Код МКФ e310+
e310.0 — нет барьеров (0–4 %) семья и ближайшие родственники; e310.1 — незначительные барьеры (5–24%) семья и ближайшие родственники; e310.2 — умеренные барьеры (25–49%) семья и ближайшие родственники; e310.3 — выраженные барьеры (50–95%) семья и ближайшие родственники; e310.4 — абсолютные барьеры (96–100 %) семья и ближайшие родственники; e310.8 — невозможно определить; e310.9 — невозможно применить; e310+0 — нет облегчающих факторов; (0–4%) семья и ближайшие родственники	e310+1 — незначительные облегчающие факторы (5–24%) семья и ближайшие родственники; e310+2 — умеренные облегчающие факторы (25–49%) семья и ближайшие родственники; e310+3 — выраженные облегчающие факторы (50–95%) семья и ближайшие родственники; e310+4 — абсолютные облегчающие факторы (96–100%) Семья и ближайшие родственники; e310+8 — невозможно определить; e310+9 — невозможно применить

Аналогичным образом применяются коды: e410 Индивидуальные установки семьи и ближайших родственников (в поддержании естественного вскармливания); e355 Профессиональные медицинские работники; e1101 Лекарственные вещества. 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 [97, 100].

Глава 3.

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЁННОСТИ БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ В КОНТЕКСТЕ ОФИЦИАЛЬНОЙ СТАТИСТИКИ И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ПРИЕМА ВРАЧА-НЕФРОЛОГА

В официальных статистических формах РФ заболеваемость почек у детей объединена с патологией репродуктивной системы в класс «Болезни мочеполовой системы», где отражается консолидированный показатель по группе «Гломерулярные, тубулоинтерстициальные болезни почек, др. болезни почки и мочеточника». В класс «Другие болезни мочевой системы» включены коды N39.0-39.9 МКБ 10: ИМВП, стойкая и ортостатическая протеинурия неуточненная, непроизвольное мочеиспускание и др. уточненные: виды недержания мочи, болезни МВС, расстройства мочеиспускания неуточнённые. Отдельно выделена лишь МКБ и «Почечная недостаточность» [59].

С 2016 года наблюдается снижение числа детей до 14 лет, с 2008 года — детей 15–17 лет с патологией МПС (Рисунок 3). Показатель общей заболеваемости по данному классу снизился в 2020 г. в сравнении с 2019 годом (с 2,6 до 2,1 среди детей до 14 лет, с 5,5 до 4,6 среди подростков на 10 тыс. населения соответственно) [43, 47, 48, 49, 50, 53, 54, 55, 56].

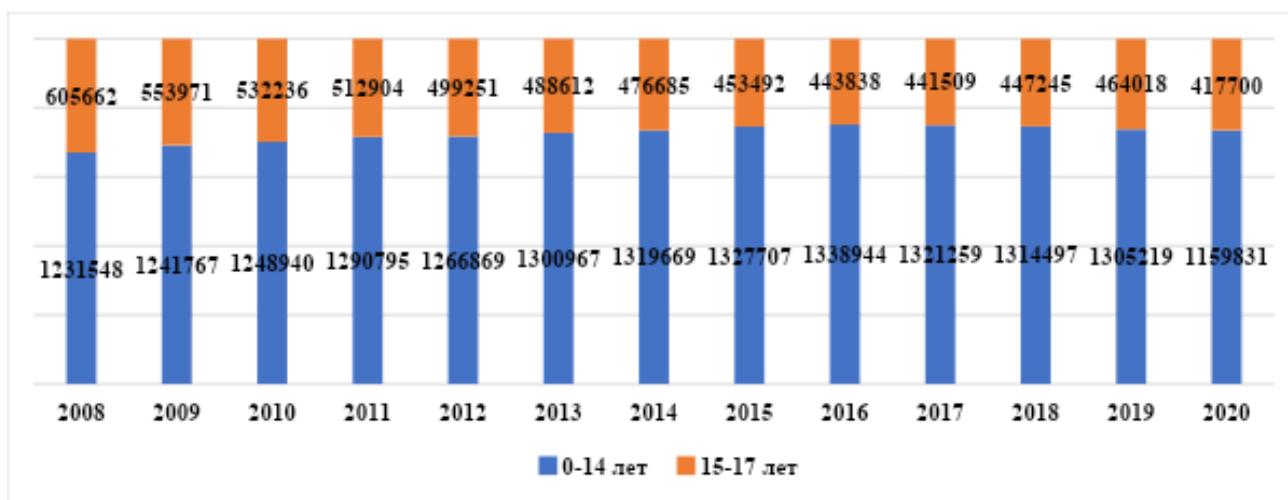


Рисунок 3 — Абсолютное число детей по классу «Болезни мочеполовой системы» у детей с 2008 по 2020 гг. (данные Минздрава России)

Также отмечается снижение показателя первичной заболеваемости по группе болезней «Гломерулярные, тубулоинтерстициальные болезни почек, др. болезни почек и мочеточника» (Рисунок 4).

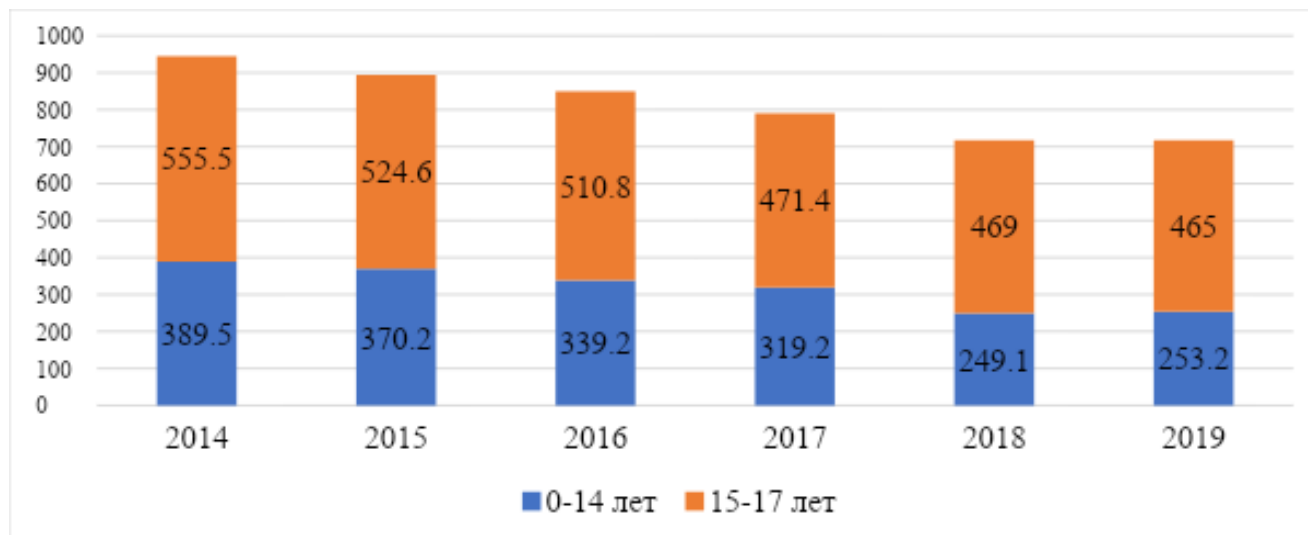


Рисунок 4 — Динамика показателя первичной заболеваемости по классу «Гломерулярные, тубулоинтерстициальные болезни почек, др. болезни почек и мочеточника» у детей РФ (на 100 тыс. детского населения)

Некоторый рост в 2018–2019 гг. отмечен лишь по впервые выявленной мочекаменной болезни, в большей степени у подростков (Рисунок 5).

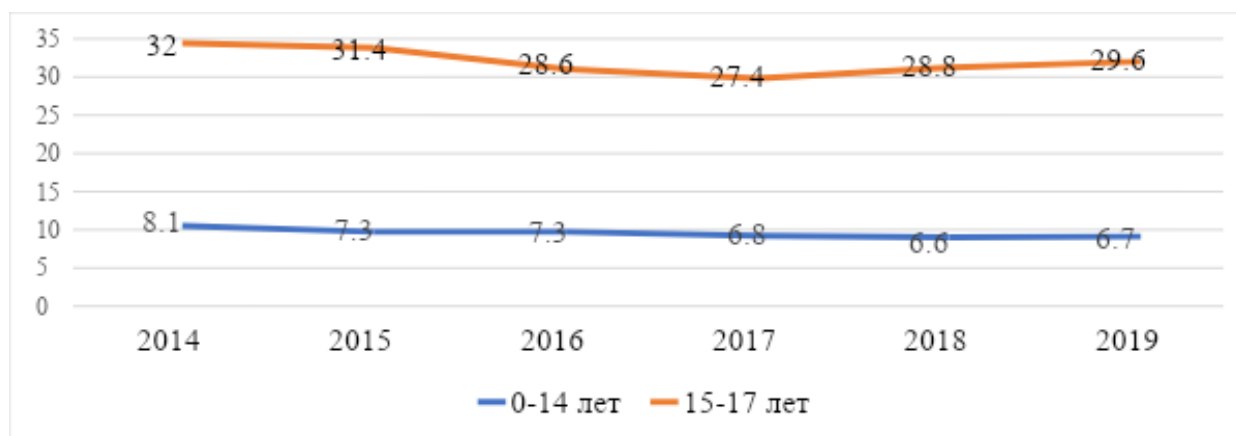


Рисунок 5 — Динамика показателя первичной заболеваемости по классу «Мочекаменная болезнь» у детей РФ (на 100 тыс. детского населения)

Анализ динамики первичной заболеваемости детского населения с 2014 по 2019 гг. в субъектах УрФО по классам, группам и отдельным нозологиям патологии МПС определил региональные особенности [45, 46, 47, 48, 51, 52, 53, 54]. Показатели заболеваемости по классу «Другие болезни мочевой системы» в УрФО превышали общероссийские в период с 2014 по 2019 гг. (вклад Курганской, Челябинской области, ХМАО). В Свердловской области отмечен значительный рост заболеваемости у детей 15–17 лет в 2019 г. (Таблица 7).

Таблица 7 — Показатель первичной заболеваемости по классу «Другие болезни мочевой системы» у детей 0–14 и 15–17 лет (на 100 тыс. детского населения)

Регион	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Дети 0–14 лет						
РФ	710,6	708,9	665,8	660,1	641,4	668,1
УрФО	728,9	768,6	722,8	661,1	712,2	714
Свердловская область	503,1	546,1	537,4	477,9	565	556,8
Дети 15–17 лет						
РФ	817,9	781,3	721,5	724	752,6	773,1
УрФО	862,4	756,6	811,9	724,5	795,1	881,3
Свердловская область	605,1	505,3	455,2	447,6	525	723,5

Показатель первичной заболеваемости по классу «Гломерулярные, тубулоинтерстициальные болезни почек, др. болезни почки и мочеточника» в УрФО за аналогичный период снизился у детей в возрасте 0–14 лет — на 22 % (в РФ — на 26 %), у детей в возрасте 15–17 лет — на 6 % (в РФ — на 19 %, увеличился в Курганской области на 31 %, в Свердловской области — на 54 %).

При оценке вклада болезней МПС в первичную инвалидность отмечается увеличение числа детей-инвалидов этой группы в РФ в период 2016–2019 гг. после снижения в 2015 г. Уменьшение в 2020–2021 гг. удельного веса детей, впервые признанными инвалидами, по всем классам патологии, включая мочеполовую систему, также объясняется карантинными мероприятиями периода пандемии и трудностями заочного освидетельствования детей [59, 79, 132] (Рисунок 6).

Период до 2019 года более достоверно отражает тенденции динамики общей детской инвалидности. Темпы снижения числа детей-инвалидов с заболеваниями

МПС уменьшились в России с 2015 года: в период с 2011 по 2015 их число снизилось на 12 %, с 2015 по 2019 гг. — только на 3 %, а в УрФО и в Свердловской области увеличилось на 28 % (Рисунок 7).

Надо отметить, что показатель впервые выявленной почечной недостаточности имеет тенденцию к росту у детей и подростков (Рисунок 8).

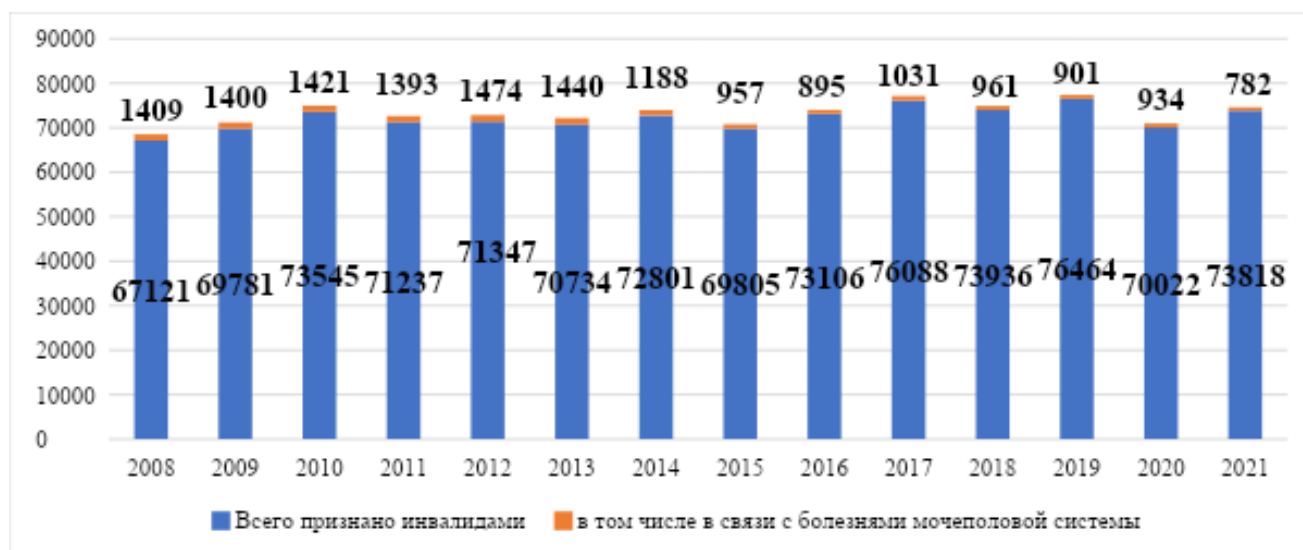


Рисунок 6 — Общее число детей РФ, впервые признанных инвалидами, по классу «Болезни мочеполовой системы» в РФ с 2008 по 2021 гг.

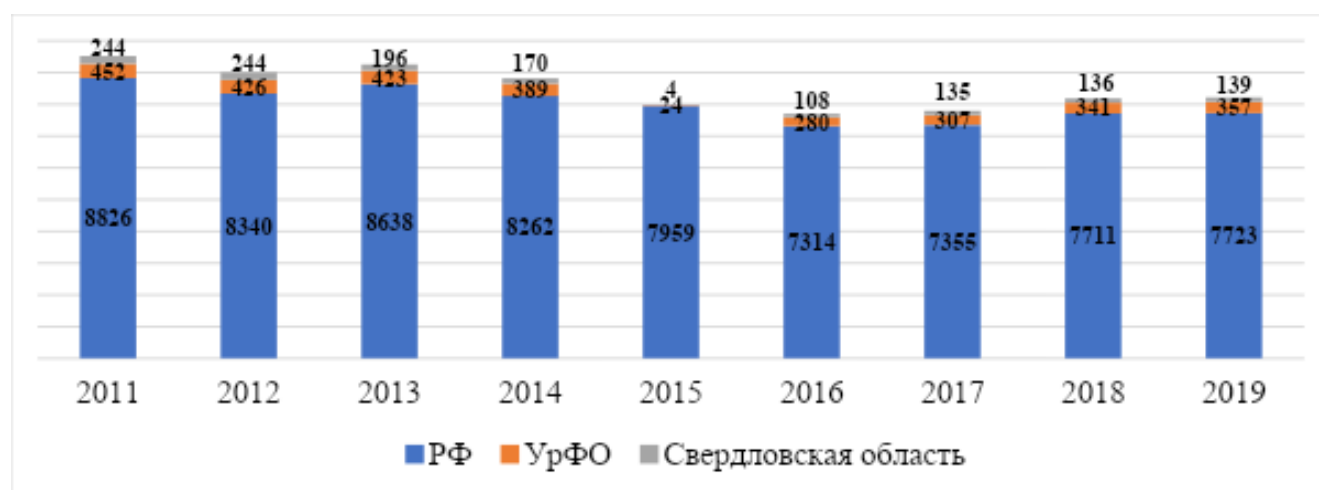


Рисунок 7 — Общее число детей-инвалидов по классу «Болезни мочеполовой системы» в РФ, УрФО и в Свердловской области с 2011 по 2019 гг.

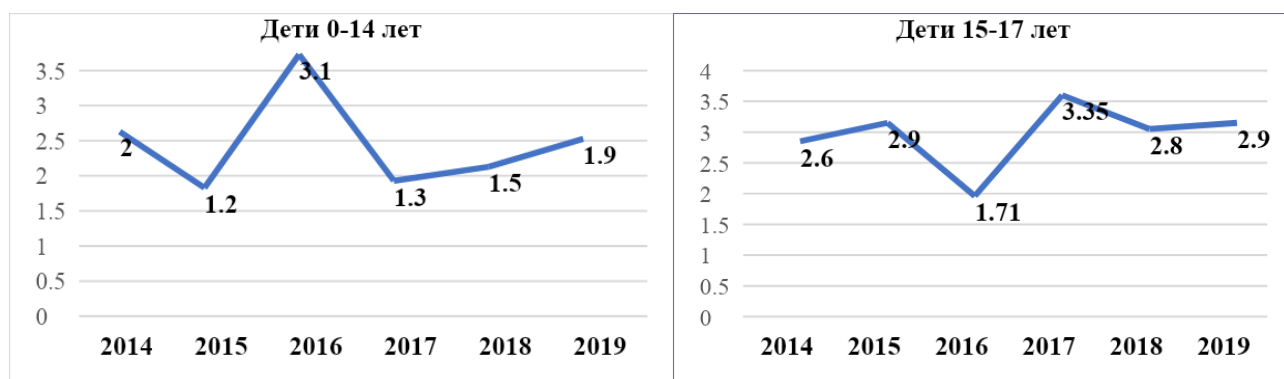


Рисунок 8 — Динамика показателя первичной заболеваемости по классу «Почечная недостаточность» у детей РФ (на 100 тыс. соответствующего населения)

Проведен анализ статистических форм N 025–1/у по обращаемости к врачу-детскому нефрологу в 2019 году в Чкаловском районе г. Екатеринбурга (Таблица 8).

Таблица 8 — Структура впервые взятых пациентов на диспансерный учет по нозологиям (общее число первичных пациентов n = 1585)

Нозологическая форма	Шифр МКБ	Состоит на 2019 г.
ИМВП	N39.0	155
Острый пиелонефрит	N10	75
Хронический пиелонефрит	N11	222
Хронический цистит	N30.2	23
Тубулоинтерстициальные поражения	N15	31
Тубулопатии	N25-28	-
Острый гломерулонефрит	N00	22
Хронический гломерулонефрит	N02- N04	14
Вр. аномалии развития почек и МВП, в том числе пиелозктазия	Q60-64	57
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	N13.7	31
Гидронефроз	N13	30
НДМП	N31.9	14
Кристаллурии	R82.9	56
Мочекаменная болезнь почек	N 20	17
новообразования (нефробластома), в том числе оперированные	C 64	2
Почечная недостаточность	N17	1
всего		750

Примечание: общее число наблюдений не соответствует 100 % из-за наличия нескольких нозологий у одного пациента.

70 % первичных обращений представлены микробно-воспалительными заболеваниями (ИМВП, пиелонефриты, циститы), 12 % — нарушениями уродинамики (гидронефрозы, ПМР, ВПР МВС), 9 % — метаболическими нарушениями, 4 % — тубулярными, 3 % — гломерулярными, 2 % — диспластическими заболеваниями (Рисунок 9).

Возрастная структура детей: 11,5 % — дети грудного возраста, 23,7 % — раннего возраста, 22,5 % — дошкольного, 34,2 % — младший и средний школьный, 23,7 % — подростки.

Пик микробно-воспалительных, тубулярных, гломерулярных, метаболических заболеваний приходится на возраст 5–9 лет, что связано с инфекциями, иммунными и обменными нарушениями, присущими данному возрасту, а также с воздействием факторов внешней среды [14, 99, 178, 206, 259]. Пик уродинамических и диспластических болезней приходится на грудной и ранний возраст, что связано с увеличением регистрации ВПР.

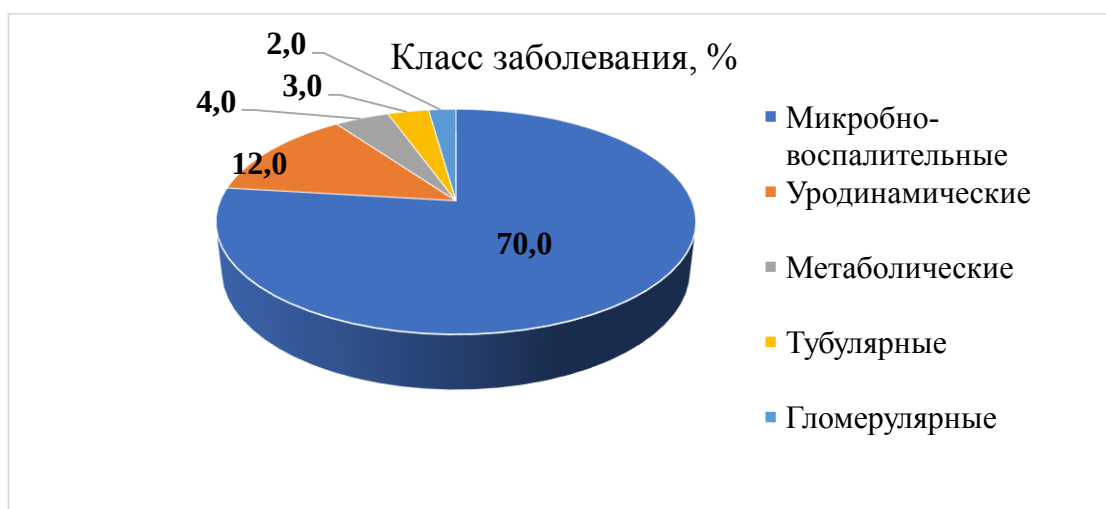


Рисунок 9 — Структура заболеваний мочевой системы у детей, наблюдающихся у нефролога в 2019 году

В 2019 г. число ВПР ОМС у детей Свердловской области увеличилось на 20,8 % от среднего многолетнего уровня (СМУ), а показатель «порочности» составил 21,7 на 1000 детского населения (18,1 на 1000 в 2018 г.). В 2022 г. ВАР у детей увеличились на 35,5 % от СМУ и на 8,6 % от уровня 2021 г, показатель 24,8 на 1000

детского населения (22,8 в 2021 г.). В 2022 г. Свердловская область по распространенности ВАР опустилась с 5-го на 17-е место среди 85 субъектов РФ [99]. ВПР ОМС у детей характеризуются нарушением уродинамики в результате дисплазии, сформировавшейся внутриутробно [29, 178, 206].

Таким образом, в субъектах УрФО отмечается неравномерная динамика заболеваемости по классам и группам болезней почек и мочеточника.

На консолидированный показатель первичной заболеваемости влияет квалификация и укомплектованность кадрами, организация медицинской помощи, диагностическая база, экологические факторы. По данным Роспотребнадзора по Свердловской области за 2020 год, количество прогнозируемых нефропатий в связи с многосредовым воздействием кадмия составляет 139 547 случаев [99].

Рост первичной заболеваемости среди подростков по классам болезней мочеполовой системы в Свердловской и Курганской области можно объяснить тем, что они не были охвачены первичным скринингом. Несвоевременно диагностированные заболевания и пороки ОМС могут протекать латентно с формированием склеротических процессов и нарушением функций почек [85].

В структуре детской инвалидности в последние годы ВАР устойчиво занимают третье место. Официально опубликованные данные не позволяют оценить структуру ВПР МПС. По классу «Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения» из всей группы пороков развития МПС выделена единственная группа — «Неопределенность пола и псевдогермафродитизм». Аналогичным образом представляется информация Министерства труда РФ: «Распределение впервые признанных инвалидами детей в возрасте до 18 лет по формам болезней», где выделена лишь группа болезней МПС.

У детей регистрируется только основная патология. Наше исследование показало, что несмотря на сочетание различных форм нарушений строения органов ОМС у детей, они не входят в показатели официальной статистики.

По официально опубликованным данным не представляется возможным оценить возрастную структуру, частоту и динамику большинства нозологических форм патологии и аномалий ОМС у детей. Снижение первичной заболеваемости

по классам патологии почек и мочеточников идет вразрез с ростом показателя впервые выявленной почечной недостаточности, а также не соответствует динамике инвалидности детей по причине болезней мочеполовой системы, темпы снижения которой уменьшились в РФ с 2015 года, а в УРФО увеличились на 28 %.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости внесения изменений в официальные статистические формы для поиска дополнительных мер контроля за течением заболеваний ОМС у детей, начиная с раннего возраста.

Глава 4.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДАЕМЫХ ДЕТЕЙ

Медиана возраста детей в основной группе — 12 мес. (P_{25} —7,0, P_{75} —21,0); девочек (Д) — 60,9 % ($n = 42$), мальчиков (М) — 39,1 % ($n = 27$). В контрольной группе медиана возраста — 12 мес. (P_{25} —9,0, P_{75} —12,0); девочек — 57,1 % ($n = 20$), мальчиков — 43,9 % ($n = 15$). Соотношение полов в основной группе Д : М = 1,6:1, в контрольной — Д : М = 1,3:1.

Структура патологии ОМС в основной группе: острый пиелонефрит — 33,3 % ($n = 23$), хронический пиелонефрит — 62,3 % ($n = 43$), хронический ТИН — 4,3 % ($n = 3$). Острые пиелонефриты представлены необструктивными вариантами.

У 76,1 % детей ($n = 35$) были вторичные формы хронического пиелонефрита, обусловленные уродинамическими нарушениями и ВПР, в т.ч. изолированные: ПМР с нарушением уродинамики — 39,5 % ($n = 17$), гидронефрозы — 11,6 % ($n = 5$), дистопии — 2,3 % ($n = 1$). У 9,3 % детей выявлена дисплазия почек: мультикистоз односторонний — 7,0 % ($n = 3$); гипоплазия — 2,3 % ($n = 1$). У 18,6 % ($n = 8$) детей с хроническими пиелонефритами имелись комбинированные нарушения: ПМР и гидронефротическая трансформация (11,6 %; $n = 5$); гидронефроз, ПМР и гипоплазия почки (2,3 %; $n = 1$); по 2,3 % — гидронефроз и подковообразная почка, дистопия, ПМР и гипоплазия (Рисунок 10).

Медиана возраста манифестации у детей с пиелонефритами на фоне врожденных пороков и грубых нарушений уродинамики ($n = 35$, 50,7 %) составила 2,0 мес. [P_{25} —1,0; P_{75} —7,0], достоверно раньше возраста первых проявлений пиелонефритов у детей без ВПР ОМС (Ме — 4 мес. [P_{25} —3,0; P_{75} —13,0] ($p = 0,004$). У 30,4 % детей мочевого синдром отмечался уже к окончанию неонатального периода.

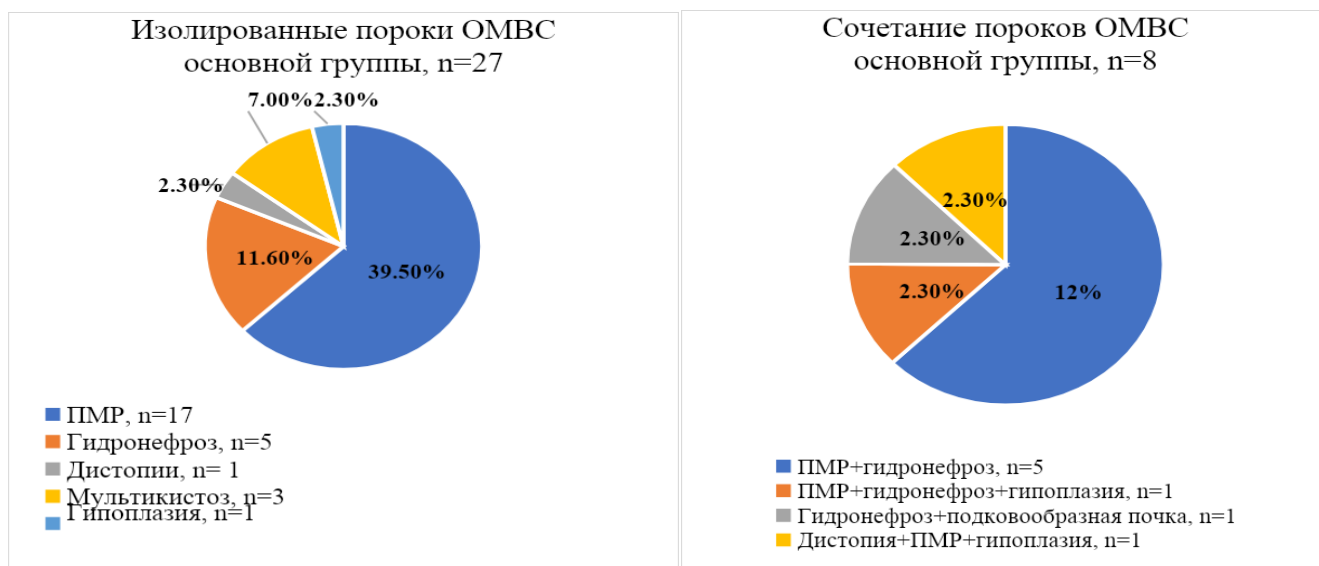


Рисунок 10 — Изолированные и сочетанные пороки основной группы (n = 36)

4.1 Комплексная оценка здоровья детей в группах сравнения

Комплексная оценка здоровья детей проводилась по плану классического педиатрического обследования с определением группы здоровья [108].

4.1.1 Особенности онтогенеза, биологического и социального анамнеза наблюдаемых детей

В основной группе чаще встречался умеренный индекс отягощенности генеалогического анамнеза (I_o) — 29 % ($\chi^2 = 8,914$; $p = 0,003$), выраженный — 21,7 % и высокий — у 10,1 % семей. В контрольной группе не наблюдался высокий I_o (Таблица 9). Низкий I_o (0–0,2) был в контрольной группе у 91,4 % семей ($\chi^2 = 12,536$; $p = 0,006$).

У родственников детей основной группы часто встречались болезни ОМС — 46,4 % (ИМВП, хронический пиелонефрит, ТИН, МКБ); патология ЖКТ — 37,7 % (хронические гастродуодениты, язвенная болезнь желудка и ДПК); ССЗ — 34,8 % (артериальная гипертензия, аритмии, инфаркты, инсульты); болезни органов дыхания — 31,9 % (хронический ринит, ларингит, бронхит, бронхиальная астма);

эндокринные — 20,3 % (гипотиреоз, ожирение, сахарный диабет); болезни органа зрения — 23,2 % (ангиопатия сетчатки, миопия); болезни кожи — 11,6 % (псориаз, дерматит).

В основной группе чаще наблюдался выраженный (27,5 %) и высокий (14,5 %) Io биологического анамнеза, последний не отмечен в контрольной группе.

Социальный анамнез оценивали по критериям: полная / неполная семья, образовательный уровень родителей, психологический климат в семье, вредные привычки, жилищно-бытовые условия и пр. Низкая степень отягощенности социального анамнеза у детей в группах составила 89,9 % и 94,3 % соответственно, что указывает на однородность выборок по данному признаку (Таблица 9).

Таблица 9 — Отягощенность генеалогического и биологического анамнеза в группах сравнения

Признак	Дети с острым течением N = 69	Контрольная группа N = 35	χ^2 , F, p
Отягощенность генеалогического анамнеза			
Низкий (0–0,2)	27 (39,1 %)	32 (91,4 %)	$\chi^2 = 29,441$; $p < 0,001$
Умеренный (0,3–0,5)	20 (29,0 %)	2 (5,7 %)	$\chi^2 = 0,053$; $F = 0,8344$; $p > 0,05$
Выраженный (0,6–0,8)	15 (21,7 %)	1 (2,9 %)	$\chi^2 = 7,962$; $F = 0,01$; $p < 0,05$
Высокий ($> 0,9$)	7 (10,1 %)	-	
Отягощенность биологического анамнеза			
Низкая	8 (21,7 %)	17 (45,7 %)	$\chi^2 = 1,533$; $F = 0,353$
Умеренная	26 (36,2 %)	14 (40,0 %)	$\chi^2 = 0,031$; $p = 0,860$
Выраженная	25 (27,5 %)	4 (14,3 %)	$\chi^2 = 7,876$; $F = 0,01$; $p < 0,05$
Высокая	10 (14,5 %)	-	-
Отягощенность социального анамнеза			
Благополучный	62 (89,9 %)	33 (94,3 %)	$\chi^2 = 0,615$; $F = 0,714$; $p = 0,433$
Неблагополучный	7 (10,1 %)	2 (5,7 %)	

4.1.2 Физическое и нервно-психическое развитие детей

Оценка физического развития детей проводилась по методике ВОЗ. Оценивались рост, масса тела, их соотношение, ежегодные прибавки, темпы прорезывания зубов и нервно-психическое развитие (Таблица 10, 11).

Рост при рождении был меньше у детей основной, чем контрольной группы ($p < 0,05$). В дальнейшем, на 1-м году, у 63 детей (91,3 %) показатель роста был в нормальном диапазоне (25–75 перцентиль) по отношению к возрасту. У 7,2 % детей длина тела была высокая (90–97 перцентиль); у 1,4 % низкая (10 перцентиль). Дети основной группы на 1–2 см отставали в росте от детей группы контроля. В последующие 2 года существенной разницы в росте между группами уже не наблюдалось. У детей с патологией ОМС замедление темпов роста регулируется процессами метаболизма при участии почек [152; 197].

Таблица 10 — Показатели физического развития детей

Признак	Основная группа $n = 69$ Ме $[P_{25}; P_{75}]$	Контрольная группа $n = 35$ Ме $[P_{25}; P_{75}]$	U, p
Масса, г.			
Масса при рождении	3256 [2960,0; 3607,5]	3440 [3110,0; 3750,0]	U = 871,0 p = 0,021
Масса 12 мес.	9815 [9275,0; 10680,0]	9900 [9200,0; 10800,0]	U = 1182,5 p = 0,863
Масса 3 года	15980 [12840,0; 18165,0]	16800 [14650; 17600,0]	U = 9,000 p = 0,465
Рост, См			
Рост при рождении	51,0 [50,0; 53,0]	52,0 [50,0; 54,0]	U = 861,5,0 p = 0,016
Рост 3 мес.	61,0 [59,0; 62,0]	62,0 [61,0; 64,0]	U = 762,5 p = 0,002
Рост 6 мес.	67,0 [65,8; 68,0]	68,0 [67,0; 69,0]	U = 688,0 p = 0,000
Рост 9 мес.	71,0 [70,0; 73,5]	72,0 [71,0; 74,0]	U = 873,5,0 p = 0,021
Рост 12 мес.	75,0 [74,0; 76,3]	77,0 [75,0; 77,0]	U = 686,0 p = 0,000
Рост 1 г 9 мес.	86,5 [84,5; 87,3]	82,0 [81,0; 85,0]	U = 5,000 p = 0,035
Рост 2 года	85,0 [84,0; 88,0]	85,8 [84,8; 87,5]	U = 43,000 p = 0,650
Рост 3 года	90,0 [87,0; 94,0]	95,0 [89,5; 94,0]	U = 6,000 p = 0,171

Таблица 11 — Показатели нервно-психического развития детей

Признак	Основная группа n = 69	Контрольная группа n = 35	χ^2 , F, p
Срок прорезывания молочных зубов			
Нормальный темп	42 (60,9 %)	23 (65,7 %)	$\chi^2 = 0,233$, p = 0,630
Нарушение сроков	27 (39,1 %)	12 (34,3 %)	
– опережение	20 (74,0 %)	10 (83,3 %)	
– отставание	7 (26,0 %)	2 (16,7 %)	
Нервно-психическое развитие			
Нормальный темп	63 (91,3 %)	26 (74,3 %)	$\chi^2 = 5,449$ p = 0,02
Отклонение темпа развития	6 (8,7 %)	9 (25,6 %)	$\chi^2 = 4,865$ F = 0,03 p = 0,023
– опережение	5 (7,2 %)	8 (22,6 %)	$\chi^2 = 0,244$
– отставание	1 (1,4 %)	1 (8,9 %)	F = 1,0000 p = 0,631

Дети основной группы также чаще имели меньшую массу тела при рождении ($p < 0,05$), у 16 из них (23 %) была задержка внутриутробного развития, в последующие 3 года жизни разницы между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Нормальное физическое развитие имели 91,3 % детей основной группы (n = 63); 5,8 % (n = 4) — ожирение 1 степени; 2,9 % (n = 2) — белково-энергетическую недостаточность 1–2 степени. Гармоничный морфофункциональный статус был у 91,3 % детей основной и у 100 % детей контрольной группы ($p < 0,005$).

Соответствие нормативам по срокам прорезывания зубов отмечалось практически в равных долях в основной и контрольной группах (60,9 % и 65,7 %), опережение и отставание отмечалось с одинаковой частотой.

У большинства детей основной группы отмечались своевременные темпы нервно-психического развития. Достоверная разница по числу детей с опережением развития отмечена в контрольной группе ($p < 0,05$).

У 91,3 % детей в основной группе уровень биологической зрелости соответствовал паспортному возрасту по росту, нервно-психическому развитию и срокам прорезывания зубов, у 8,7 % пациентов имелись небольшие отклонения, которые в процессе динамического наблюдения были нивелированы.

4.1.3 Уровень резистентности и характер вскармливания детей

Критерии для группы часто болеющих детей: 4 и более острых заболеваний на первом году; 6 и более на 2–3 году жизни [108].

Хороший уровень резистентности имели 80,0 % детей контрольной группы, и 55,1 % — детей с патологией МВС. Низкий и очень низкий уровень резистентности был только у детей основной группы. Результаты анализа представлены в таблице 12.

Таблица 12 — Уровень резистентности детей в группах сравнения

Уровень резистентности	Основная группа; n = 69	Контрольная группа; n = 35	χ^2 ; p
Хороший (0–3)	38 (55,1 %)	28 (80 %)	$\chi^2 = 6,223$; p = 0,013
Сниженный (4–5)	13 (18,8 %)	6 (17,1 %)	$\chi^2 = 0,045$; p = 0,833
Низкий (6–7)	14 (20,3 %)	1 (2,9 %)	$\chi^2 = 5,715$; p = 0,008
Очень низкий (>8)	4 (5,8 %)	-	-

В основной группе более 6 раз в год болели острыми респираторными заболеваниями 20,3 % детей, в контрольной группе — один ребенок ($\chi^2 = 7,126$; F = 0,018; p = 0,017). ОРИ являлись триггером манифестации мочевого синдрома у 30,4 % детей основной группы.

Отклонения здоровья детей основной группы соотносятся с характером вскармливания; так, к 3 месяцу жизни на естественном вскармливании находились 50,7 % из них, в контрольной группе — 74,3 % (ОШ = 2,806; ДИ_Н–ДИ_В = 1,149–6,854). К 9 мес. удельный вес детей на грудном вскармливании составил 28,9 % и 48,6 % соответственно (p = 0,049). К году 15,9 % детей основной и 45,7 % контрольной группы получали грудь матери (p = 0,002; ОШ = 4,440; ДИ_Н–ДИ_В = 1,759–11,211) (Таблица 13). Грудное вскармливание обеспечивает противoinфекционную защиту, способствует снижению детской заболеваемости и смертности [123].

Таблица 13 — Продолжительность грудного вскармливания детей

Возраст, месяц	Основная группа; n = 69	Контрольная группа; n = 35	χ^2 ; p
До 3 месяцев	35 (50,7 %)	26 (74,3 %)	$\chi^2 = 5,315$; p = 0,022
До 6 месяцев	35 (36,2 %)	22 (62,9 %)	$\chi^2 = 1,380$; p = 0,241
До 9 месяцев	20 (28,9 %)	17 (48,6 %)	$\chi^2 = 3,387$; p = 0,049
До 12 месяцев	11 (15,9 %)	16 (45,7 %)	$\chi^2 = 10,708$; p = 0,002

После проведения комплексной оценки определяют группы здоровья и разрабатывают схему диспансерного наблюдения детей с хронической патологией [98]. В зависимости от характера заболевания выделяют 5 групп здоровья. 50,7 % детей основной группы отнесено к IV группе здоровья при наличии хронической патологии в стадии субкомпенсации, 15,9 % — к III, а 33,3 % пациентов — к II группе здоровья.

У детей анализировалась сопутствующая патология. Заболевания ЖКТ чаще встречались в основной группе — 62,3 % детей ($\chi^2 = 5,858$; p = 0,019); она представлена гастроинтестинальной аллергией, функциональными нарушениями кишечника, дисбиозом и кандидозом, острыми кишечными инфекциями, которые у ряда пациентов являлись триггерами к развитию мочевого синдрома (Рисунок 11).

Заболевания половой системы были у 26,1 % (n = 18) детей основной группы ($\chi^2 = 7,287$; F = 0,016; p = 0,007), в т.ч. вульвиты, синехии половых губ у девочек, крипторхизм, гидроцеле, гипоспадия полового члена, головчатая форма у мальчиков. В контрольной группе вульвит был у 2-х девочек (5,7 %), мальчики не имели отклонений со стороны репродуктивной сферы.

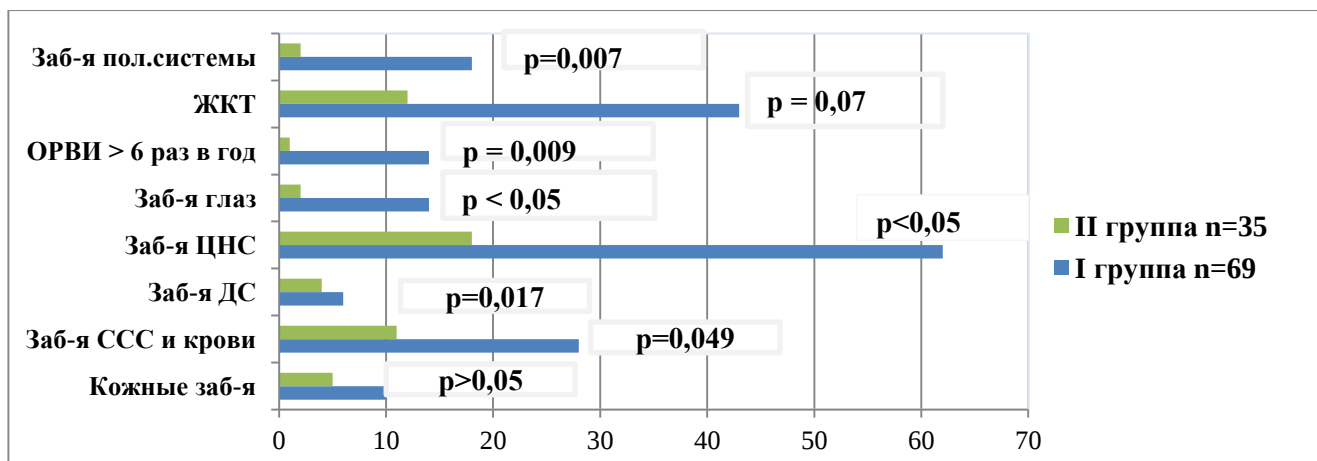


Рисунок 11 — Коморбидная патология в исследуемых группах

Заболевания глаз на первом году жизни выявлены у 27,5 % (n = 19) детей в основной группе в виде дакриоцистита новорожденных и ангиопатии сетчатки (20,3 %), вероятно, связанной с перенесенной гипоксией (n = 14) [154]. Дакриоцистит был у 2-х детей контрольной группы ($\chi^2 = 5,049$; F = 0,049; p < 0,05).

На первом году жизни 90,0 % (n = 62) пациентов основной и 51,4 % контрольной групп наблюдались с диагнозом перинатальной энцефалопатии (ПЭ) ($\chi^2 = 19,360$; p < 0,001), в т.ч., гипоксического генеза — 42,0 % детей основной группы (n = 29). В контрольной группе только 20,0 % (n = 7) детей перенесли ПЭ легкой степени. Миотонический синдром встречался у 32,0 % детей основной группы (p = 0,003); он негативно влияет на становление регуляции мочевого выделения вследствие снижения тонуса мышц малого таза, брюшного пресса и мочевых путей. Сочетание синдромов ПЭ было у 21 ребенка основной группы (Таблица 14).

Заболевания органов дыхания представлены в анамнезе детей обеих групп с одинаковой частотой: в основной группе 5 детей болели бронхитами, 1 ребенок пневмонией, а в контрольной группе бронхиты наблюдались у 4-х детей (p > 0,05).

Дети основной группы (n = 15; 21,7 %) чаще болели анемией 1–2 степени, в группе контроля (n = 7) были анемии только 1 степени ($\chi^2 = 5,049$; F = 0,049; p = 0,037).

Таблица 14 — Синдромы перинатальной энцефалопатии в анамнезе детей, абс (%)

Синдромы ПЭ*	Основная группа; n = 69	Контрольная группа; n = 35	χ^2 ; p
Гипоксический	29 (42,0 %)	7 (20,0 %)	$\chi^2 = 4,979$; p = 0,026
Миотонический	22 (31,8 %)	2 (5,7 %)	$\chi^2 = 8,959$; F = 0,0026; p = 0,003
СВВД**	15 (21,7 %)	5 (14,3 %)	$\chi^2 = 0,831$; F = 0,437; p = 0,363
Пирамидная недостаточность	17 (24,6 %)	11 (31,4 %)	$\chi^2 = 0,544$; p = 0,461
Гипертензионный	2 (2,9 %)	-	-
Сочетание синдромов	21 (30,4 %)	6 (17,1 %)	$\chi^2 = 2,134$; p = 0,145; F = 0,164

Примечание: *ПЭ — перинатальная энцефалопатия; **СВВД — синдром висцеро-вегетативных дисфункций.

Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) нередко сопровождается полисистемными и синдромальными проявлениями [246], он часто формируется под воздействием неблагоприятных факторов в период внутриутробного развития плода [1, 7, 93, 114]. Поражение ОМС в сочетании с НДСТ может быть представлено тяжелыми пороками (поликистоз, порок уретеро-везикального соустья с ПМР, уретерогидронефроз) или малыми аномалиями (ротация почки, пиелозктазия) [7, 114]. Более шести внешних и/или висцеральных проявлений нарушения соединительной ткани с вовлечением, не менее 3 органов из разных систем позволяют установить диагноз НДСТ при условии, что признаки не формируют клиническую картину генетического синдрома [7, 63, 93, 114].

Было установлено, что внешние и висцеральные проявления НДСТ встречались у 88,4 % детей основной группы (n = 61), в контрольной группе — у 42,9 % детей (n = 15) ($\chi^2 = 24,487$; p < 0,001). У 11,6 % детей в основной группе (n = 8) симптомов НДСТ не обнаружено, 1–3 признака имели 39,1 % (n = 27), 4–5 признаков — 46,4 % детей (n = 32), от 6 до 10 признаков — у 2,9 % (n = 2). В контрольной группе детей было от 1 до 3 признаков НДСТ, что говорит о низком уровне стигматизации.

У детей в основной группе максимальное количество признаков НДСТ было выявлено в ОМС (73,9 %), с одинаковой частотой выявлялась дисплазия сосудистой системы (ангиопатия сетчатки, гемангиомы, нарушения спинального кровообращения), сердца и сосудов (аномальные хорды левого желудочка, функционирующее овальное окно, дефект межжелудочковой перегородки, гипоплазия легочной артерии) — по 59,4 % соответственно. На 3-м месте были признаки поражения мышечной системы (53,6 %). В контрольной группе клинические проявления НДСТ встречались реже во всех системах, за исключением пищеварительной (Таблица 15): 1-е место занимали малые аномалии сердца (20,0 %), 2-е — симптомы дисплазии сосудистой системы (14,3 %).

У 34,8 % детей с пиелонефритом отмечены признаки НДСТ только МВС, у 26,1 % (n = 18) — со стороны двух систем, у 23,2 % (n = 16) — трех систем, у 4,3 % (n = 3) наблюдались маркеры НДСТ, локализованные в четырех системах. Полисистемный вариант НДСТ способствует прогрессивному течению патологии ОМС [9, 38, 117] с манифестацией уже в первые годы жизни [8, 39, 118, 134].

В контрольной группе признаки НДСТ в трех системах организма были у 2,9 % (n = 1), 25,7 % (n = 9) имели поражение 2 систем, у 14,3 % детей (n = 5) диспластические признаки обнаружены в одном органе, что позволяет судить о меньшей выраженности системных дизонтогенетических нарушений соединительной ткани ($p < 0,05$).

С возрастом возможно увеличение не только количества признаков НДСТ, но и степени их выраженности, это связано с процессами роста [7, 93, 274].

В амбулаторных картах средний уровень стигматизации зарегистрирован у 46,4 % детей (4–5 стигм), при этом поражение трех и более систем выявлено в 27,5 % случаев, что не отражает реальной картины, поскольку в медицинской документации стигмы дизэмбриогенеза подробно описываются в случае необходимости обоснования наследственного синдрома, либо очевидно высокого уровня стигматизации.

Таблица 15 — Признаки дисплазии соединительной ткани в исследуемых группах

Система, признак	Основная группа; n = 69	Контрольная группа; n = 35	χ^2 , F, p
Пищеварительная система: – диафрагмальная грыжа; – гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюкс	11 (15,9 %) 1 (9,1 %) 10 (90,9 %)	3 (8,6 %) - 3 (100 %)	$\chi^2 = 1,083$, (p > 0,05); F = 0,374, (p > 0,05)
Костно-суставная система: – дисплазия тазобедренных суставов; – воронкообразная грудная клетка	15 (21,7 %) 14 (93,3 %) 1 (6,9 %)	2 (5,8 %) 2 (100 %) -	$\chi^2 = 4,361$, (p < 0,037); F = 0,049, (p < 0,05)
Мочевыделительная система: – гидронефроз; – пузырно-мочеточниковый рефлюкс; – мультикистоз почки; – дистопия почки односторонняя; – гипоплазия почки односторонняя; – подковообразная почка; – пиелюэктазия	51 (73,9 %) 12 (26,1 %) 24 (52,2 %) 3 (6,5 %) 2 (4,3 %) 3 (6,5 %) 2 (4,3 %) 5(10,9 %):	4 (11,6 %) - - - - - - -	$\chi^2 = 36,386$, (p < 0,001); F = 0,0000, (p < 0,05)
Половая система: – крипторхизм; – гидроцеле; – гипоспадия головчатая форма	15 (21,7 %) 1 (6,7 %) 13 (86,7 %) 1 (6,7 %)	2 (5,7 %) 1 (50,0 %) 1 (50,0 %) -	$\chi^2 = 4,361$, (p < 0,037); F = 0,049, (p < 0,05)
Мышечная система: – миотонический синдром; – пупочная грыжа	37 (53,6 %) 22 (59,5 %) 15 (40,5 %)	3 (8,6 %) 2 (66,7 %) 1 (33,3 %)	$\chi^2 = 19,913$, (p < 0,001); F = 0,00000, (p < 0,05)
Сосудистая система: – ангиопатия сетчатки; – гемангиома кожи; – нарушение кровообращения в шейном отделе	41 (59,4 %) 19 (46,3 %) 3 (7,3 %) 19 (46,3 %)	5 (14,3 %) 2 (18,2 %) 1 (9,1 %) 2 (18,2 %)	$\chi^2 = 19,177$ (p < 0,001); F = 0,0000, (p < 0,05)
Сердце и крупные сосуды: – дополнительная хорда левого желудочка; – функционирующее овальное окно (до 1 года); – дефект межжелудочковой перегородки; – гипоплазия легочной артерии	41 (59,4 %) 24 (58,3 %) 15 (36,6 %) 1 (2,4 %) 1 (2,4 %)	7 (20,0 %) 6 (46,2 %) 1 (53,8 %) - -	$\chi^2 = 14,520$, (p = 0,001); F = 0,00016, (p < 0,05)
Признаки ДСТ локализованы в ≥ 3 системах	19 (27,5 %)	1 (2,9 %)	F = 0,00285, (p < 0,05)

Для формирования группы направленного риска детей с нефрологической патологией необходима разработка и внедрение протокола осмотра с бальной оценкой больших и малых аномалий [93, 114].

Таким образом, выявленные особенности анамнеза у детей с заболеваниями ОМС повышают рейтинг неблагоприятных факторов и нацеливают на их поиск.

4.2 Предикторы развития патологии почек у детей раннего возраста

Поиск предикторов патологии ОМС у детей был начат с акушерско-гинекологического анамнеза матерей и неонатального периода (Таблица 16).

Отмечен низкий исходный уровень здоровья матерей и большаяотягощенность перинатального анамнеза у детей основной группы.

У матерей детей основной группы чаще встречались медицинские аборт — 49,3 %, воспалительные заболевания половых органов (кольпиты, эндометриты, вагинальные кандидозы) — 39,1 %, патология плаценты (кальцинаты, неправильное расположение) — 33,3 %, преэклампсия — 36,2 %, регресс — 24,6 %, хроническая ФПН — 21,7 %. У 26,1 % женщин выявлялся гестационный сахарный диабет, у 8,7 % — маловодие (Таблица 16). Самой частой экстрагенитальной патологией у женщин основной группы были болезни крови (анемии 2–3 степени, тромбоцитопении), в сравнении с контрольной группой, где чаще встречались болезни МВС, болезни ЖКТ и сердечно-сосудистой системы (ССС).

30,4 % детей основной и 34,3 % в контрольной группе рождены от первой беременности и первых родов ($p > 0,05$). При этом медиана возраста матерей в основной группе была выше на 2,1 года, отца — на 2,6 года ($p < 0,05$).

У 49,3 % матерей из основной группы число беременностей превышало число родов ($p = 0,0044$) по причине абортов и регрессирующих беременностей в анамнезе. Повторные аборт (2–4) отмечались только у женщин основной группы (11,6 %). В группе сравнения у каждой пятой женщины были только однократные аборт ($p = 0,049$), регрессы беременностей в анамнезе — у 2-х матерей ($p < 0,05$).

Срок гестации к моменту настоящих родов в группах не отличался ($p = 0,376$).
У 50,7 % матерей основной группы было оперативное родоразрешение по причине патологического течения беременности ($p = 0,003$) (Таблица 17).

Таблица 16 — Предикторы развития заболеваний ОМС у детей

Признак абс. (%)	Основная группа; n = 69	Контрольная группа; n = 35	ОШ; ДИН–ДИВ; p
Особенности акушерско-гинекологического анамнеза матерей			
Медицинские аборты	34 (49,3 %)	9 (25,7 %)	ОШ = 2,806; ДИН–ДИВ = 1,149–6,854; $p = 0,03430$
Регресс беременности	17 (24,6 %)	2 (5,7 %)	ОШ = 5,394; ДИН–ДИВ = 1,170–24,880; $p = 0,02926$
Бесплодие	4 (5,8 %)	0	
Хр. заболевания половых органов	27 (39,1 %)	2 (5,7 %)	ОШ = 10,607; ДИН–ДИВ = 2,350–47,870; $p = 0,00019$
Преэклампсия, эклампсия	25 (36,2 %)	4 (11,4 %)	ОШ = 4,403; ДИН–ДИВ = 1,393–13,924; $p = 0,01017$
Гестационный СД	18 (26,1 %)	2 (5,7 %)	ОШ = 7,244; ДИН–ДИВ = 1,576–33,491; $p = 0,01634$
Маловодие	6 (8,7 %)	0	
Патология плаценты	23 (33,3 %)	1 (2,9 %)	ОШ = 17,000; ДИН–ДИВ = 2,187–132,139; $p = 0,00036$
Фетоплацентарная недостаточность	15 (21,7 %)	1 (2,9 %)	ОШ = 9,444; ДИН–ДИВ = 1,193–74,790; $p = 0,01027$
Экстрагенитальная патология у женщин в изучаемых группах			
Болезни МВС: ИМВП, ТИН, МКБ, пиелонефрит	22 (31,9 %)	3 (8,6 %)	ОШ = 4,993; ДИН–ДИВ = 1,378–18,088; $p = 0,00813$
Болезни эндокринной системы: ожирение, гипотиреоз	9 (13,0 %)	3 (8,6 %)	ОШ = 1,600; ДИН–ДИВ = 0,404–6,330; $p = 0,74673$
Болезни ЖКТ (хр. гастрит, холецистит и пр.)	18 (26,1 %)	3 (8,6 %)	ОШ = 3,765; ДИН–ДИВ = 1,026–13,810; $p = 0,04055$
Болезни крови (анемия 2–3 ст., тромбоцитопения)	30 (43,5 %)	5 (14,3 %)	ОШ = 6,938; ДИН–ДИВ = 2,407–19,99; $p = 0,00390$
Болезни ССС (АГ, аритмии)	16 (23,2 %)	1 (2,9 %)	ОШ = 10,264; ДИН–ДИВ = 1,301–80,994; $p = 0,00973$

У каждого пятого ребенка в основной группе при рождении была гипоксия средней степени тяжести, они чаще нуждались в интенсивной терапии и лечении в отделении патологии новорожденных ($p < 0,05$), в т.ч. по поводу гемолитической болезни новорожденных и патологической гипербилирубинемии. У них чаще отмечалась задержка внутриутробного развития (ЗВУР) и меньшая масса при рождении ($p < 0,05$) (Таблица 17).

Таблица 17 — Неблагоприятные факторы биологического анамнеза, интра- и неонатального периода у детей основной и контрольной группы

Признак	Основная группа; n = 69	Контрольная группа; n = 35	U; p; ОШ; ДИН–ДИВ
Возраст матери, годы; Me [P25; P75]	28,0 [23,5; 32,0]	25,9 [20,0; 30,0]	p = 0,032
Возраст отца, годы; Me [P25; P75]	31,0 [27,0; 35,0]	28,4 [24,0; 32,5]	p = 0,031
Срок гестации, недели; Me [P25; P75]	40,0 [39,0; 40,0]	39,0 [39,0; 40,0]	p = 0,376
Роды самостоятельные; абс. (%); Кесарево сечение; абс. (%)	34 (49,3 %) 35 (50,7 %)	28 (80,0 %) 7 (20,0 %)	ОШ = 0,243; ДИН–ДИВ = 0,094–0,630; p = 0,00300
Апгар 1 минута 4–5 баллов; абс. (%)	14 (20,3 %)	1 (2,9 %)	ОШ = 8,655; ДИН–ДИВ = 1,088–68,817; p = 0,01771
Апгар 5 минута = 6 баллов; абс. (%)	6 (8,7 %)	-	–
Интенсивная терапия в неонатальном периоде; абс. (%)	14 (20,3 %)	1 (2,9 %)	ОШ = 8,655; ДИН–ДИВ = 1,088–68,817; p = 0,01771
Задержка внутриутробного развития; абс. (%)	16 (23,2 %)	2 (5,7 %)	ОШ = 4,981; ДИН–ДИВ = 1,075–23,071; p = 0,02912
ГБН*, патологическая гипербилирубинемия; абс. (%)	20 (29,0 %)	1 (2,9 %)	ОШ = 13,459; ДИН–ДИВ = 1,723–105,293; p = 0,00142

Примечание: * — гемолитическая болезнь новорожденных.

УЗ-скрининг проводился детям обеих групп в 6 недель [P_{25} -5,0; P_{75} -7,0], [P_{25} -5,0; P_{75} -7,0] соответственно ($p = 0,932$). В основной группе регистрировалась большая ширина правой почки ($p = 0,036$) и двустороннее увеличение паренхимы почек ($pRD = 0,000$; $pRS = 0,000$), вероятно, связанное с их отеком уже на втором месяце жизни. Чаще отмечалось увеличение размеров лоханок ($pRD = 0,000$; $pRS = 0,000$) и чашечек ($pRD = 0,000$; $pRS = 0,009$), что объясняется гипотонией мочевых путей и обструктивными процессами, а также отмечались меньшие объемы мочевого пузыря, что отражает нарушение его резервуарной функции ($p = 0,002$) (Таблица 18).

Таблица 18 — Показатели УЗИ-скрининга новорожденных в исследуемых группах

Признак	Основная группа; n = 69; Me [P25; P75]	Контрольная группа; n = 35; Me [P25; P75]	U; p
Длина RD*	49,1 [46,0; 52,0]	48,31 [46,0; 50,0]	0,539
Ширина RD	23,0 [22,0; 24,0]	22,03 [21,0; 23,0]	0,036
Паренхима RD	9,54 [9,0; 10,0]	7,31 [6,0; 8,0]	0,000
Лоханка RD	2,2 [0,0; 4,5]	0 [0,0; 0,0]	0,000
Чашечка RD	0,83 [0,0; 1,0]	0 [0,0; 0,0]	0,019
Длина RS**	49,57 [46,0; 52,0]	48,37 [46,0; 51,0]	0,206
Ширина RS	22,44 [21,0; 23,0]	22,17 [21,0; 23,0]	0,856
Паренхима RS	9,40 [9,0; 10,0]	7,31 [6,0; 8,0]	0,000
Лоханка RS	2,35 [0,0; 4,35]	0 [0,0; 0,0]	0,000
Чашечка RS	0,94 [0,0; 1,0]	0 [0,0; 0,0]	0,009
Объем мочевого пузыря	11,65 [8,0; 15,0]	16,69 [10,0; 20,0]	0,002
Толщина стенки мочевого пузыря	1,06 [1,0; 1,3]	1,07 [1,0; 1,3]	0,729

Примечание: * RD — правая почка; ** RS — левая почка.

Таким образом, увеличение размеров почек, наблюдаемое при проведении УЗ-скрининга уже на втором месяце жизни, косвенно указывают на отек почечной ткани в результате течения патологического процесса, в том числе с нарушением уродинамики, что при наличии обозначенных выше предикторов позволяет относить детей в группу высокого риска по формированию заболеваний ОМС.

4.2.1 Прогноз структурных нарушений мочевыделительной системы у детей в модели с факторами риска в анамнезе в качестве предикторов

Для расширения доказательной базы нами была рассчитана математическая прогностическая модель при помощи метода «деревья решений». С этой целью применен способ построения «дерева классификации», позволяющий предсказывать принадлежность наблюдений или объектов к тому или иному классу категориальной переменной в зависимости от значений одной или нескольких предикторных переменных. В нашем случае использовались факторы риска анамнеза матерей.

Статистический анализ данных проводился при помощи языка программирования Python, пакета статистической обработки данных Sklearn и программной библиотекой данных Pandas. Для построения модели прогноза риска патологии использован алгоритм Decision Tree Classifier из пакета Sklearn.

Качество прогнозной модели 0,86 определено при проверке на отложенной выборке, означающей, что в 86 % случаев модель принимает правильное решение относительно того, здоров ребенок или имеет один из трех диагнозов: «врожденный гидронефроз» (Q62.0), «врожденный пузырно-мочеточниковый рефлюкс» (Q62.7), «пиелокаликэктазия» (Q63.8) при наличии факторов риска у матери (Рисунок 12).

При рассмотрении полученных данных в основной группе детей модель предсказала 86 % достоверности связи врожденного гидронефроза (Q62.0), стойкой пиелокаликэктазии (Q63.8) и ПМР (Q62.7) у детей при наличии у матери болезней крови и ЖКТ, патологии плаценты, гестационного сахарного диабета (Рисунок 12).

На основании факторов риска обучается машинный алгоритм, который строит модель, прогнозирующую у ребенка болезни: Q62.0, Q62.7, либо Q63.8.

Сверху в корневом узле стоит исследуемый бинарный признак — «Болезни крови матери $\leq 0,5$ », он принимает два значения — 1 (есть) или 0 (нет). Дерево решений относит детей к группе с отягощенным (значение 1) или неотягощенным анамнезом (значение 0). В подвыборку под стрелкой True (новая ячейка-узел)

попали дети неотягощенным анамнезом матери по классу «Болезни крови» (значение 0). Предполагается, что эти дети относятся к классу Z00.0 (Здоров), поэтому модель задает следующий вопрос о распределении детей по признаку «Хронические воспалительные заболевания (урогенитального тракта) $\leq 0,5$ ».

В подвыборку под стрелкой False попали дети отягощенным анамнезом матери по классу «Болезни крови» (значение 1), которые рассматриваются как дети с диагнозом Q62.0, либо Q62.7, либо Q63.8. Новая ячейка задает следующий вопрос: «Была ли у матери при вынашивании ребенка патология плаценты?»

Samples в корневом узле показывает, сколько объектов там находится. В случае Samples равен 51. Исходно выборка состояла из $38 + 35 = 73$ человека. При машинном обучении нашего дерева исходная выборка была разделена на 70 % (51 человек — тренировочная выборка) и 30 % (22 человека — тестирующая выборка). Результаты обучения Accuracy on training set: 0.843 Accuracy on test set: 0.864, что соответствует 86 % достоверности на тесте и 84 % на тренировочном тесте.

Value — это предсказание дерева решений относительно того, как может разделиться выборка. В корневом узле Value был равен [189, 192], и деревом было предсказано деление выборки на 24 — True, 27 — False. Однако настоящее распределение детей по группам было другое (в Samples значения иные).

В левой подвыборке (True) оказались 35 детей (Samples = 35), у которых отсутствовал признак «Болезни крови матери», а теоретический класс диагноза — здоров (Z.00). Если на вопрос: «Были ли у матери исследуемых детей хронические воспалительные заболевания?» получено значение 1, их относят к правой подвыборке (False) и задают им вопрос про наличие / отсутствие преэклампсии матери. Этой подвыборке присуждается класс по заболеваниям Q62.0, Q62.7, Q63.8. Если хронических воспалительных заболеваний у матери не было (значение 0), выборке задают следующий вопрос о наличии / отсутствии регресса у матери. Следующая выборка рассматривается как класс «здоров» (Z00.0).

По аналогии можно спускаться по дереву решений дальше, доходя до финальных «листочков с предсказанием». Например, если у ребенка не было в анамнезе болезни крови у матери, хронических воспалительных заболеваний, но

была преэклампсия, то этот ребенок может относиться к классу болезней Q62.0, Q62.7, Q63.8 (в исследовании 3 детей имели аналогичный анамнез, Samples = 3).

Рассмотрим описание модели на реальном пациенте из основной группы. Ребенок И., который относится к классу 2 (хроническое течение пиелонефрита в сочетании с ПМР), соответственно, диагноз Q62.0. Факторы риска в анамнезе: болезни крови матери, патология плаценты, гестационный СД, преэклампсия, хронические воспалительные заболевания урогенитального тракта, аборт. Начиная изучение дерева решений сверху, относим его к правой подвыборке и уже на данном этапе потенциально рассматриваем классы Q62.0, Q62.7, Q63.8. Далее по ветке «патология плаценты», которая имела в анамнезе, значение 1 больше 0,5, а значит, условие $\leq 0,5$ не соблюдается, поэтому мы направляемся влево, до финального листка с предсказанием по классам МКБ Q62.0, Q62.7, Q63.8.

У ребенка в анамнезе есть указание на фактор «Гестационный СД», этот узел дублируется дважды в дереве, соответствующие ветви дают одинаковое предсказание о наличии одного из 3 классов заболеваний: Q62.0, Q62.7, Q63.8.

Найдя ветку «Хронические воспалительные заболевания (урогенитального тракта)» в анамнезе матери, не соблюдается условие дерева решений $\leq 0,5$, и мы попадаем в правую подвыборку, где дети уже рассматриваются как имеющие один из 3-х диагнозов (Q62.0, Q62.7, Q63.8). Спускаясь далее, задаем следующий вопрос о наличии / отсутствии преэклампсии и попадаем в правую подвыборку, где получаем листок с предсказанием — класс МКБ Q62.0, Q62.7, Q63.8. Находим вопрос про наличие / отсутствие аборта — попадаем в правую подвыборку с листком с предсказанием — класс МКБ Q62.0, Q62.7, Q63.8. Таким образом, использование описанной модели на практике возможно при тщательно собранном акушерско-гинекологическом анамнезе матери.

Во время тестового использования на случайных пациентах вероятность модели показывает 84 %, что является достоверным результатом.

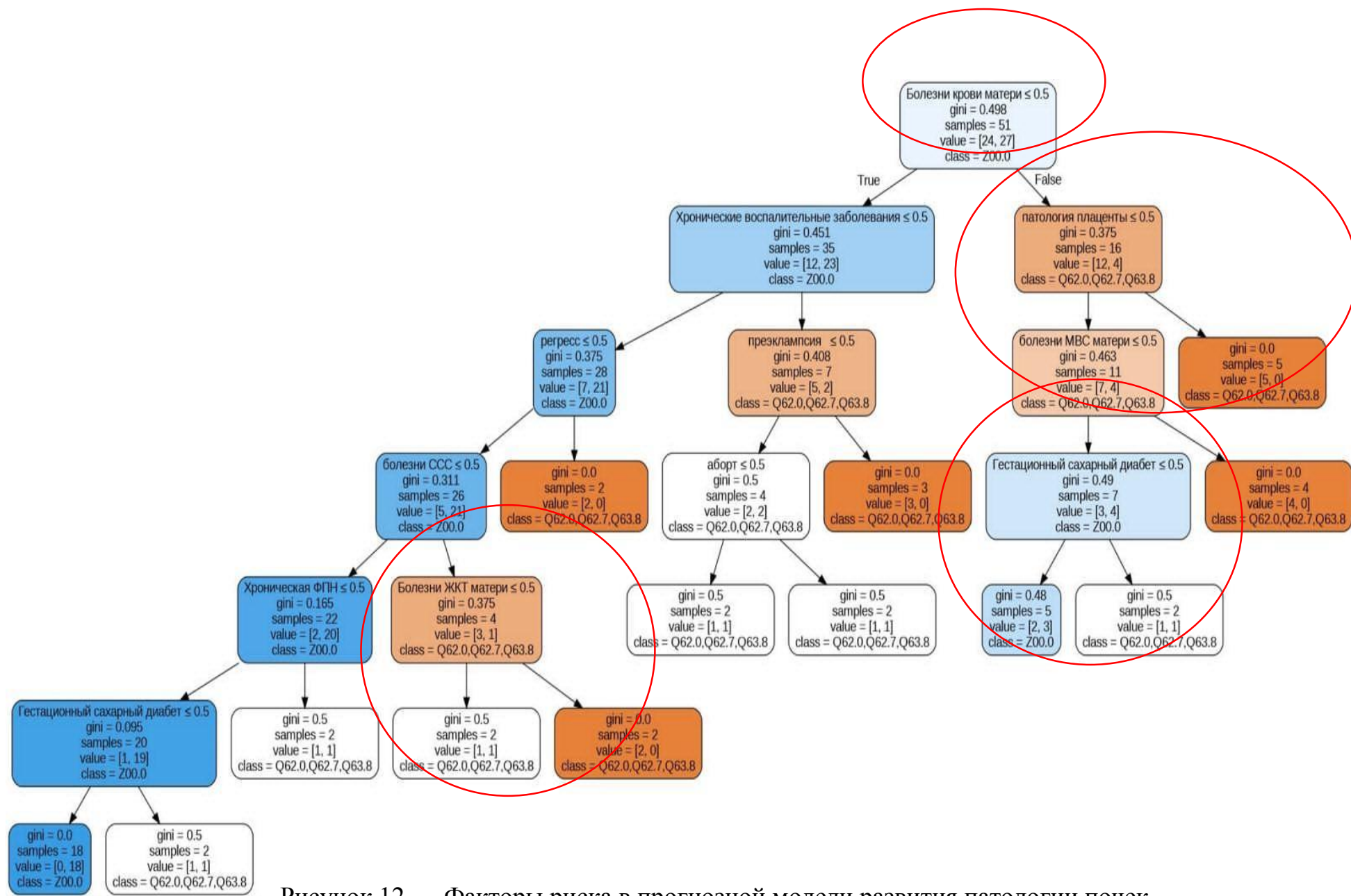


Рисунок 12 — Факторы риска в прогностной модели развития патологии почек у детей

4.3 Клинико-лабораторные и инструментальные маркеры структурно-функциональных нарушений и риска формирования хронической болезни почек у детей раннего возраста

4.3.1 Клинические маркеры нарушений и формирования риска

Обследование детей основной группы начиналось в период ремиссии, но для полноты описания клинического течения пиелонефрита был проведен анализ клинико-лабораторных данных в период дебюта, с выраженной интоксикацией и мочевым синдромом [30, 185]. Клинические синдромы микробно-воспалительных заболеваний почек имеют возрастные особенности и в периоде раннего детства [77], поэтому они анализировались в следующих подгруппах: 52,2 % детей 1-го года ($n = 36$), 27,5 % 2-го года ($n = 19$), и 14 детей 3-го года жизни (20,3 %) (Таблица 19).

Гипертермический синдром чаще наблюдался у детей первого года жизни в сравнении с детьми 2 и 3 года ($p < 0,05$), у 55,6 % детей была фебрильная лихорадка по несколько дней ($p < 0,001$). Интоксикационный синдром проявлялся бледностью, мраморным рисунком кожи, тахикардией, адинамией, снижением аппетита.

Болевой синдром встречался у детей в 3-х подгруппах с одинаковой частотой, он проявлялся беспокойством, нарушениями сна, капризами (100 %). Боли в животе отмечали у 58,3 %, в пояснице — у 75,0 %, при мочеиспускании — у 21,4 % пациентов.

Мочевой синдром — один из главных критериев постановки диагноза ИМВП, выявлен с одинаковой частотой в подгруппах ($p > 0,05$) и был представлен лейкоцитурией (100 %), бактериурией (87,0 %), протеинурией (50,7 %), микрогематурией (26,0 %). Диагностически значимую бактериурию отмечали у 69,6 % детей. Отечный синдром встречался с одинаковой частотой в подгруппах ($p > 0,05$) в виде пастозности век по утрам.

Дизурический синдром чаще наблюдался у детей 2-го (42,1 %) и 3-го года жизни (71,4 %), по сравнению с пациентами первого года жизни (16,6 %; $p < 0,05$).

Таблица 19 — Частота основных синдромов в дебюте заболеваний почек среди детей первого, второго и третьего года жизни в основной группе

Синдром, абс (%)	Дети 1-го года жизни; n = 36	Дети 2 года жизни; n = 19	Дети 3 года жизни; n = 14	χ^2 ; F; p
Гипертермический	29 (80,6 %)	10 (52,6 %)	5 (35,7 %)	t _{1,2} = 14,206; p < 0,001; t _{1,3} = 9,314; F = 0,005; p = 0,03; t _{2,3} = 0,930; F = 0,482; p = 0,335
Интоксикационный	32 (88,9 %)	12 (63,2 %)	6 (42,9 %)	t _{1,2} = 5,143; p = 0,024; t _{1,3} = 11,710; p < 0,001; t _{2,3} = 1,340; p = 0,248
Болевой (беспокойство)	24 (66,7 %)	12 (63,2 %)	10 (71,4 %)	t _{1,2} = 0,068; p = 0,795; t _{1,3} = 0,105; p = 0,746; t _{2,3} = 0,248; p = 0,619
Дизурический (расстройство мочеиспускания)	6 (16,6 %)	8 (42,1 %)	10 (71,4 %)	t _{1,2} = 4,241; p = 0,04; t _{1,3} = 4,602; p = 0,03; t _{2,3} = 0,001; p = 0,977
Мочевой	36 (100 %)	19 (100 %)	14 (100 %)	p > 0,05
Отечный (пастозность)	6	5	3	t _{1,2} = 1,981; p = 0,160; t _{1,3} = 0,122; F = 0,702; p = 0,727; t _{2,3} = 0,105; F = 1,000; p = 0,747

Повышение артериального давления является маркером прогнозирования тяжелого течения обструктивного пиелонефрита с исходом в ХБП [73, 211]. Цифры давления не имели достоверных отличий в группах сравнения (САД U = 1191,0; p = 0,909; ДАД U = 1206,0; p = 0,992) и не превышали 90 перцентили, медиана

систолического давления в основной группе была 95,0 мм рт. ст. (P_{25} -90,0; P_{75} -98,5), диастолического — 54,0 мм рт. ст. (P_{25} -52,0; P_{75} -55,0), в контрольной САД на уровне 94,0 мм рт. ст. (P_{25} -90,0; P_{75} -100,0), ДАД — 55,0 мм рт. ст. (P_{25} -50,0; P_{75} -55,0).

Таким образом, в дебюте микробно-воспалительных заболеваний ОМС у детей раннего возраста выражен болевой и умеренный отечный синдром, у детей 1-го года жизни превалирует интоксикационный и гипертермический синдром. Частота дизурического синдрома увеличивается после 2-х лет жизни. Мочевой синдром представлен лейкоцитурией, бактериурией, протеинурией микрогематурией, диагностически значимой бактериурией (69,6 %). Полученные результаты совпадают с литературными данными [75, 76, 110, 205, 254, 265].

4.3.2 Лабораторные маркеры нарушений и формирования риска

В основной группе детей проводился анализ лабораторных показателей вне острого периода заболевания.

В периоде ремиссии острого и хронического пиелонефрита среднее число лейкоцитов в крови было на уровне верхней границы нормы, но достоверно выше средних значений контрольной группы ($p < 0,001$). Исследователи описывают миграцию лейкоцитов в зону очага в периоде ремиссии пиелонефрита, что поддерживает воспаление без участия бактериальной составляющей. В результате отека паренхимы и повышенной проницаемости эндотелия сосудов перераспределяется кровоток с миграцией лизосомальных ферментов и активных форм кислорода к очагу в почечной ткани, которые усиливают адгезию эритроцитов и тромбоцитов к сосудистой стенке [253]. Тромбоз мелких сосудов и развитие субэндотелиальной соединительной ткани [180] приводят к повторной ишемии в очаге [232].

Эта гипотеза подтверждается превышением уровня тромбоцитов и эритроцитов у детей основной группы в сравнении с контрольной ($p < 0,05$). То есть даже в период ремиссии пиелонефрита у детей основной группы в почках

запускается механизм с вероятностью исхода в склероз [128], о чем свидетельствует снижение СКФ ($r_s = 0,27$, $p = 0,024$).

Анемия легкой степени ($Me = 100$ г/л, $P_{25} = 96,0$, $P_{75} = 102,0$) встречалась у 18,8 % детей основной группы. Среднетяжелая анемия наблюдалась у одного пациента (1,4 %) с ПМР в сочетании с гидронефрозом.

СКФ соотносилась с возрастными нормативами [234] и была снижена в основной группе по сравнению с контрольной ($p = 0,00$). Так, у 54,3 % детей ($n = 19$) с хроническим обструктивным пиелонефритом на фоне аномалий мочевой системы медиана показателя СКФ составила 63,1 мл/мин. (Me ; $P_{25} = 62,2$; $P_{75} = 63,3$), что соответствует ХБП 2 стадии уже в возрасте одного года ($Me = 12,0$) (Таблица 20).

Таблица 20 — Показатели периферической крови, мочи и скорости клубочковой фильтрации у детей основной и контрольной групп

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]	$U = 6,000,0$; $p = 0,035$

Примечание: * ВПЗ — в поле зрения.

При исследовании мочевого осадка в период ремиссии пиелонефрита у детей основной группы в сравнении с контрольной чаще выявлялась следовая протеинурия ($p < 0,05$). При пиелонефрите воспаление локализуется в мозговом слое почки и чашечно-лоханочном сегменте, протеинурия имеет канальцевый тип вследствие снижения реабсорбции в канальцах и отека ткани почки [243], что подтверждает тест на обнаружение $\beta 2$ -микроглобулина [110, 237].

Среднее значение относительной плотности мочи было одинаковым в группах ($p > 0,05$), но в сравнении с возрастной нормой показало следующие результаты: в основной группе нарушение концентрационной функции было у 27,5 % детей ($n = 19$): гипостенурия — у 10,5 % ($n = 2$), гиперстенурия — у 89,5 % ($n = 17$). Это свидетельствует о нарушении концентрационной функции.

Уровни лейкоцитурии и гематурии у детей основной группы значимо превышали таковые в контрольной группе ($p = 0,04$; $p = 0,035$ соответственно). У 28,9 % детей с пиелонефритом лейкоциты в моче варьировали от 8 до 25 в поле зрения ($Me = 15,0$; $P_{25} = 9,8$; $P_{75} = 20,0$). Гематурия наблюдалась у 5,8 % детей с обструктивными пиелонефритами ($Me = 12,0$; $P_{25} = 6,0$; $P_{75} = 18,8$). Морфология эритроцитов может изменяться в зависимости от осмолярности или pH мочи [57].

Полученные результаты позволяют отнести повышение лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов крови, лейкоцитурию и гематурию к маркерам прогрессирования воспаления в паренхиме почек у детей в периоде относительной ремиссии, даже без участия микробной составляющей [181, 237, 253].

Снижение СКФ является основным критерием неблагоприятного прогноза при пиелонефритах. Исследование показали, что при дебюте обструктивного пиелонефрита в первые месяцы жизни, у детей к году снижается СКФ. Обнаруженная следовая протеинурия в мочевом осадке, уровень которой значимо превысил таковой у детей группы сравнения, может трактоваться как канальцевая дисфункция при прогрессировании воспаления, однако по совокупности данных: нарушение концентрационной функции почек у трети пациентов, снижение СКФ, не исключается вариант клубочковой протеинурии в качестве маркера ХБП.

4.3.3 Биометрические и гемодинамические маркеры нарушений и формирования риска хронической болезни почек

Морфометрические показатели почек на момент обследования и почечного кровотока по данным УЗИ представлены в таблице 21.

Таблица 21 — Показатели УЗИ и УЗДГ ОМС в исследуемых группах

Признак	Основная группа; n = 69; Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	Контрольная группа; n = 12; Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	U, p
Морфометрические показатели почек и мочевых путей			
Длина RD*	61,7 [56,5; 64,2]	59,8 [57,5; 62,0]	744,5; 0,001
Ширина RD	26,2 [24,6; 28,4]	24,9 [24,5; 25,1]	755,5; 0,001
Паренхима RD	10,1 [9,3; 11,0]	11,04 [10,3; 12,0]	553,5; 0,001
Лоханка RD	8,0 [5,9; 8,9]	2,3 [1,65; 2,9]	1196,0; 0,000
Чашечка RD	2,3 [3,4; 5,8]	0 [0,0; 0,0]	359,0; 0,000
Ширина правого мочеточника, верхняя треть	3,3 [2,4; 3,0]	0,0 [0,0; 0,0]	300,0; 0,001
Длина RS*	63,5 [60,8; 68,4]	58,5 [57,0; 60,0]	840,5; 0,01
Ширина RS	27,4 [25,0; 29,8]	25,01 [24,0; 26,0]	811,0; 0,003
Паренхима RS	9,94 [8,9; 11,0]	10,5 [9,9; 11,0]	643,0; 0,001
Лоханка RS	9,2 [5,6; 10,6]	2,4 [1,9; 2,8]	1100,5; 0,000
Чашечка RS	6,3 [4,8; 7,2]	0 [0,0; 0,0]	346,0; 0,000
Ширина левого мочеточника, верхняя треть	3,5 [2,2; 3,4]	0,0 [0,0; 0,0]	581,0; 0,001
Объем мочевого пузыря	46,9 [20,0; 70,0]	29,8 [25,3; 32,5]	765,0; 0,001
Толщина стенки мочевого пузыря	1,6 [1,2; 1,9]	1,5 [1,2; 2,0]	695,5; 0,001
Допплерометрические показатели кровотока			
Устье RD			
VpS***, м/с	0,70 [0,60; 0,78]	0,70 [0,61; 0,75]	683,5; 0,001
RI****	0,69 [0,63; 0,72]	0,66 [0,64; 0,68]	788,5; 0,002
VeD* м/с	0,23 [0,17; 0,27]	0,23 [0,22; 0,24]	673,5; 0,001
Ворота RD			
Vps, м/с	0,58 [0,50; 0,65]	0,55 [0,51; 0,58]	679,0; 0,001
RI	0,68 [0,67; 0,71]	0,68 [0,66; 0,70]	785,5; 0,002
Ved м/с	0,18 [0,15; 0,21]	0,17 [0,16; 0,18]	690,0; 0,001
Паренхима RD			
Vps, м/с	0,21 [0,18; 0,24]	0,24 [0,22; 0,27]	616,5; 0,001

RI	0,61 [0,56; 0,67]	0,60 [0,56; 0,64]	736,5; 0,001
Ved м/с	0,07 [0,06; 0,08]	0,07 [0,06; 0,07]	740,0; 0,001
Устье RS			
Vps, м/с	0,74 [0,66; 0,82]	0,72 [0,65; 0,78]	668,5; 0,001
RI	0,71 [0,67; 0,75]	0,66 [0,64; 0,67]	881,0; 0,01
Ved м/с	0,21 [0,18; 0,24]	0,26 [0,21; 0,27]	518,5; 0,001
Ворота RS			
Vps, м/с	0,59 [0,53; 0,68]	0,62 [0,57; 0,65]	582,0; 0,001
RI	0,69 [0,67; 0,74]	0,67 [0,66; 0,68]	819,5; 0,004
Ved м/с	0,17 [0,15; 0,20]	0,20 [0,18; 0,21]	518,5; 0,001
Паренхима RS			
Vps, м/с	0,24 [0,17; 0,26]	0,21 [0,19; 0,22]	643,0; 0,001
RI	0,61 [0,59; 0,67]	0,64 [0,61; 0,66]	681,0; 0,001
Ved м/с	0,06 [0,05; 0,07]	0,07 [0,06; 0,07]	176,5; 0,02

Примечание: * RD — правая почка, ** RS — левая почка; *** VpS — максимальная систолическая скорость; **** RI — индекс резистентности; ***** VeD — конечная диастолическая скорость.

У детей основной группы найдены значимые отличия размеров почек: двустороннее увеличение длины (RD U = 744,5; p = 0,001; RS U = 840,5; p = 0,01) и ширины (RD U = 755,5; p = 0,001; RS U = 811,0; p = 0,003); снижение ширины паренхимы с обеих сторон (RD U = 553,5; p = 0,001; RS U = 643,0; p = 0,001); увеличенные размеры 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) обеих почек, а также двустороннее увеличение ширины верхней трети мочеточника (RD U = 300,0; p = 0,001; RS U = 581,0; p = 0,001), объема мочевого пузыря (U = 765,0; p = 0,001) и толщины его стенки (U = 695,5; p = 0,001).

У детей основной группы в сравнении с контрольной отмечено увеличение систолической и диастолической скорости кровотока (p < 0,05), повышение IR (p < 0,05) на уровне ворот, устья и паренхимы обеих почек.

Повышение скоростных показателей и индекса резистентности косвенно отражает явление отека и вазоконстрикции сосудов при воспалении, либо развитие склероза паренхимы почек [63, 241, 243, 273].

Таким образом, по данным УЗИ у детей основной группы регистрируется увеличение длины и ширины почек, что наряду с уменьшением размеров паренхимы может быть признаком отека почечной ткани и риска склероза. Увеличение размеров лоханок, чашечек и объема мочевого пузыря обусловлено продолжающимся воспалением и гипотонией мочевых путей, приводящих к обструктивным процессам и уродинамическим нарушениям, которые тоже могут привести к началу склеротических процессов в раннем возрасте детей.

Такое заключение подтверждается результатами УЗДГ, которое показало увеличение скоростных показателей кровотока и повышение IR сосудов на всех уровнях у детей в основной группе. Подобные изменения объясняет миогенная теория саморегуляции сосудов, так называемый путь компенсаторного механизма устранения внутриклубочковой гипертензии [26, 64, 182].

4.3.4 Прогнозирование риска формирования хронической болезни почек у детей раннего возраста

Для прогнозирования риска формирования ХБП у детей в раннем возрасте был применен дискриминантный анализ, с помощью которого исследованы 137 признаков. Наиболее информативными оказались следующие: отягощенность генеалогического анамнеза по заболеваниям МВС, наличие стигм дизэмбриогенеза мочевой системы, патологии ЖКТ ребенка, перевод на искусственное вскармливание до 3 месяцев, протеинурия при «мнимой» ремиссии, увеличение лоханки после микции по данным УЗИ, нарушение васкуляризации сосудов и повышение IR на любом из уровней сосудов, на основании которых выведено уравнения с вычислением дискриминантной функции по двум формулам (5, 6).

Дискриминантная функция А

$$F_A = 4,338 \times \chi_1 - 1,479 \times \chi_2 + 0,942 \times \chi_3 + 24,575 \times \chi_4 + 1,26 \times \chi_5 + 3,282 \times \chi_6 - 16,228 \quad (5)$$

где F_A — уравнение А;

χ_1 — наличие стигм ОМС (Да — 1; Нет — 0);

χ_2 — протеинурия (г/л);

χ_3 — увеличение лоханки после микции (Да — 1; Нет — 0);

χ_4 — наличие патологии ЖКТ (Да — 1; Нет — 0);

χ_5 — отягощенность генеалогического анамнеза (Да — 1; Нет — 0);

χ_6 — ранний перевод на искусственное вскармливание (Да — 1; Нет — 0);

константа — 16,228.

Дискриминантная функция В

$$F_B = 1,418 \times \chi_1 + 3,324 \times \chi_2 + 5,034 \times \chi_3 - 3,094 \times \chi_4 + 2,217 \times \chi_5 - 0,765 \times \chi_6 - 1,864 \times \chi_7 + 26,088 \times \chi_8 - 17,887 \quad (6)$$

где F_B — уравнение В;

χ_1 — отягощенность генеалогического анамнеза (Да — 1; Нет — 0);

χ_2 — ранний перевод на искусственное вскармливание (Да — 1; Нет — 0);

χ_3 — наличие стигм ОМС (Да — 1; Нет — 0);

χ_4 — протеинурия (г/л);

χ_5 — повышение индекса резистентности на любом уровне сосудов (Да — 1; Нет — 0);

χ_6 — увеличение лоханки после микции (Да — 1; Нет — 0);

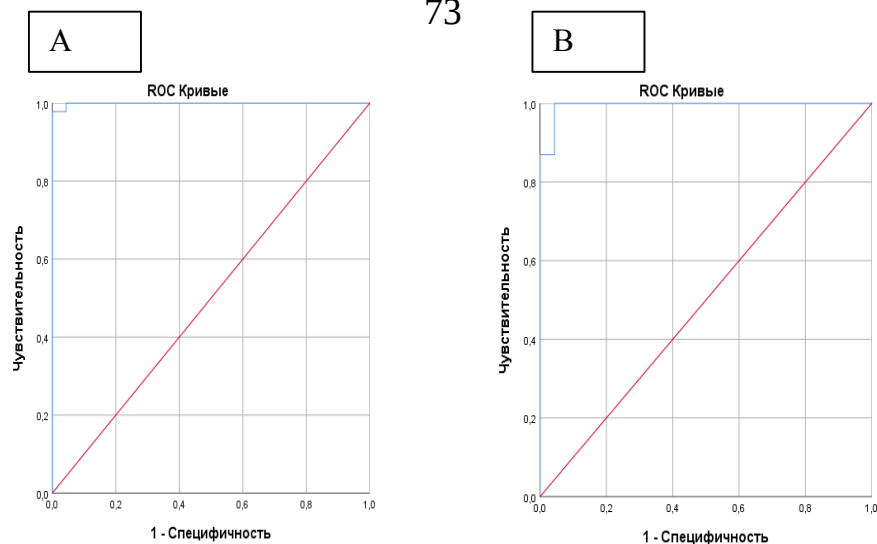
χ_7 — нарушение васкуляризации сосудов почек (Да — 1; Нет — 0);

χ_8 — наличие патологии ЖКТ (Да — 1; Нет — 0);

константа — 17,887.

При расчете показателей выделенных признаков дискриминантная функция показывает два значения: при $F < 0$ прогнозируется низкий риск, при $F \geq 0$ — высокий риск развития хронической болезни почек.

Проведение ROC-анализа (Рисунок 13) установило 93,5 % чувствительности и 100,0 % специфичности разработанной методики для обеих формул.



А	Область	Ст.ошибка	Асимп. зН-ТЬ	ДИн	ДИв	В	Область	Ст.ошибка	Асимп. зН-ТЬ	ДИн	ДИв
	0,999	0,002	0,000	0,996	1,000		0,994	0,006	0,000	0,982	1,000

Рисунок 13 — Кривые ROC- анализа дискриминантной функции F_A и F_B

Проверка прогностической формулы выполнена на реальных клинических случаях, нами была сформирована группа случайным выбором детей ($n = 36$) с хроническим течением патологии почек. При анализе полученных данных было установлено, что прогностическая формула предсказала формирование хронической патологии в 86,1 % случаев ($n = 31$). Это совпадает с расчетами дискриминантной функции и позволяет судить о высокой чувствительности и специфичности описанных уравнений для детей раннего возраста.

В зависимости от диагностических возможностей медицинской организации (МО) для МО 1 уровня можно использовать более простое уравнение А прогноза неблагоприятного исхода патологии МВС, а для МО 2–3 уровней — уравнение В с показателями гемодинамики сосудов почек.

В таблице 22 представлены примеры применения формул у пациентов с пиелонефритом с высоким ($F \geq 0$) и низким риском ($F < 0$) развития ХБП.

Таблица 22 — Примеры применения формул на клинических случаях

Признак	Пример					Константа
	№1	№2	№3	№4	№5	
Признаки, используемые в уравнении F _A						
Наличие стигм ОМС (χ ₁)	1	0	1	0	0	-16,228
Протеинурия(χ ₂)	0,065	0,145	0,172	0,058	0,072	
Увеличение лоханки после микции (χ ₃)	0	0	1	0	0	
Наличие патологии ЖКТ (χ ₄)	1	1	1	0	0	
Отягощенность генеалогического анамнеза (χ ₅)	1	1	1	0	0	
Ранний перевод на искусственное вскармливание (χ ₆)	1	0	0	1	0	
F	17,13	9,36	12,75	-13,03	-16,33	
Признаки, используемые в уравнении F _B						
Отягощенность генеалогического анамнеза (χ ₁)	1	1	1	0	0	-17,887
Ранний перевод на искусственное вскармливание (χ ₂)	1	0	0	1	0	
Наличие стигм ОМС (χ ₃)	1	0	1	0	0	
Протеинурия (χ ₄)	0,065	0,145	0,172	0,058	0,072	
Повышение индекса резистентности на любом уровне сосудов (χ ₅)	1	0	1	1	0,67	
Увеличение лоханки после микции (χ ₆)	0	0	1	0	0	
Нарушение васкуляризации сосудов почек (χ ₇)	1	1	1	1	0	
Наличие патологии ЖКТ (χ ₈)	1	1	1	0	0	
F	18,13	7,31	13,71	-14,39	-16,62	

4.4 Васкулоэндотелиальный фактор в механизмах нарушения ангиогенеза у детей с заболеваниями мочевыводящей системы

Найденные изменения при проведении УЗИ почек и почечного кровотока можно отнести к маркерам неблагоприятного развития патологии МВС. К

патофизиологическим механизмам повреждения почек относят нарушение микроциркуляции, эндотелиальную дисфункцию и процессы неоангиогенеза. Перспективным направлением является изучение VEGF-A у детей с патологией МВС, отражающим состояние сосудистой стенки и эндотелия [62, 194].

4.4.1 Определение чувствительности и специфичности васкулоэндотелиального фактора у детей с заболеваниями почек

Нами рассчитана специфичность и чувствительность метода определения васкулоэндотелиального фактора (VEGF-A) в крови и моче у детей с заболеваниями МВС. «Чувствительность» — это вероятность положительного результата у пациента, способность пробы выявлять признак (заболевание), а «специфичность» — это вероятность отрицательного результата у здорового, способность пробы выявлять отсутствие болезни.

Численные значения «нормального» VEGF-A в крови у детей с заболеваниями почек описаны и зарегистрированы в патенте на изобретение Аверченко М.В.: $43,3 \pm 19,21$, min 21, max 95, med 42, что является признаком нормального распределения значений показателя VEGF-A у группы контроля [113]. Деление выборки пополам охватывает все возможные варианты превышения среднего значения VEGF-A крови, или его приближения к max = 95 пг/мл. Это минимизирует вероятность ложноположительного результата.

При моделировании значения в выборке группы контроля специфичность определения VEGF-A крови меняется (99–55 %), уменьшая ложноположительный результат и увеличивая специфичность для диагностики заболевания почек. Чувствительность теста не изменяется (94,872 %) (Рисунок 14). Максимальная специфичность, качество, прогностическая ценность и индекс точности модели соответствуют экспертной шкале AUC 0,9–1,0 («отличное» качество модели).

По данным Морозова Д.А., повреждение паренхимы почек у детей с ПМР диагностируется при значениях VEGF-A в моче более 140 пг/мл [112]. Представленные результаты ($63,24 \pm 28,79$, min 25, max 140) подчиняются закону

нормального распределения, деление выборки пополам с максимальной долей вероятности выделяет в отдельную подгруппу часть детей группы контроля, показатель VEGF-A которых близок к $\max = 140$ пг/мл и отличен от среднего значения ($M = 63,24$ пг/мл).

При моделировании значения в выборке контроля специфичность определения VEGF-A в моче меняется от 60 % до 95 %. С уменьшением ложноположительных результатов увеличивается специфичность теста. Поскольку чувствительность теста остается неизменной — 76,923 % (Рисунок 15), максимальная специфичность, качество модели, прогностическая ценность и индекс точности соответствуют экспертной шкале AUC 0,7–0,8 («хорошее» качество модели).

Рассмотрев эффективность диагностического метода определения VEGF-A с помощью вероятностного способа обработки патентованных данных, сделано заключение, что значения фактора в крови и в моче в выборке группы контроля соответствуют качеству точной модели, которая может применяться в качестве маркера повреждения почечной ткани детей с заболеваниями МВС.



Рисунок 14 — Специфичность определения VEGF-A крови



Рисунок 15 — Специфичность определения VEGF-A мочи

4.4.2 Исследование васкулоэндотелиального фактора в группах

В России запатентованы способы ранней диагностики ХБП у детей при уровне VEGF-A в сыворотке крови выше 400 пг/мл [113]. При значении VEGF-A выше 140 пг/мл в моче у детей с ПМР диагностируют повреждение почечной паренхимы [112].

В нашем исследовании VEGF-A в крови и в моче детей определялся с целью подтверждения его роли в качестве маркера неблагоприятного развития патологии при структурно-функциональных нарушениях органов МВС.

VEGF-A определяли в крови и в моче 39 детей основной группы. Результаты сравнивались с запатентованными значениями нормальных показателей у 20 человек, взятых в качестве контрольной группы [112, 113].

Структура патологии исследуемой группы детей: обструктивный пиелонефрит — 89,7 % (n = 35) с изолированными ВПР (ПМР — 39,5 %; гидронефроз — 11,6 %, дистопия — 2,3 % (n = 1); диспластические нарушения — 9,3 % (мультикистоз односторонний — 7,0 % (n = 3); гипоплазия почки — 2,3 % (n = 1); комбинированные структурные нарушения — 18,6 % (n = 8): ПМР и гидронефротическая трансформация — 11,6 % (n = 5); гидронефроз, ПМР и гипоплазии почки — 2,3 % (n = 1); гидронефроз и подковообразная почка — 2,3 %

(n = 1); дистопия, ПМР и гипоплазия — 2,3 % (n = 1); не обструктивный пиелонефрит — 10,3 % случаев (n = 4).

Установлено, что у детей с пиелонефритами уровень VEGF-A был значимо выше как в крови ($p = 0,001$), так и в моче ($p = 0,03$) в сравнении с нормальными значениями в группе контроля (Таблица 23). Это является косвенным указанием на развитие механизма эндотелиальной дисфункции с возможным образованием коллатеральных сосудов на фоне гипоксического повреждения ткани почки при воспалении и наличии обструкции мочевых путей, что совпадает с данными литературы [23, 186, 210, 215, 239].

Таблица 23 — Уровень VEGF-A в крови и моче детей основной и контрольной групп

Показатель, пг/мл	Основная группа; n = 39	Группа контроля; n = 20	p
VEGF-A крови	687,69±527,49	43,3±19,2	$p = 0,001$
VEGF-A мочи	203,97±188,13	63,24±28,79	$p = 0,03$

Тест Краскела-Уоллиса применяли для анализа изменений лабораторно-инструментальных показателей в зависимости от уровня VEGF-A. Дети разделены на группы с острыми и хроническими пиелонефритами в соответствии с условиями использования критерия Краскела-Уоллиса, исключена малочисленная группа.

У детей с хроническим пиелонефритом VEGF-A был достоверно выше и составил Ме-836 пг/мл ($H = 7,723$; $p = 0,021$).

Выявлены взаимосвязи между уровнем VEGF-A крови с вариантами мочевого синдрома: бактериурия, уратурия, гематурия.

VEGF-A в крови у группы пациентов с острым пиелонефритом без бактериурии значимо ниже (Ме-140 пг/мл), чем у детей с бактериурией (Ме-640 пг/мл; $H = 7,61$; $p = 0,05$). Возрастающий уровень VEGF при бактериурии может являться маркером выраженного воспаления. У детей с хроническим пиелонефритом без бактериурии наблюдается дальнейшее повышение VEGF-A — 810 пг/мл (P25-250; P75-1100 пг/мл) (Рисунок 16).

Дети с хроническим пиелонефритом при наличии гематурии имели наиболее высокий уровень VEGF-A (Ме-1800 пг/мл), превышающий таковой у детей с

хроническим (Me-770,0 пг/мл) и острым (Me-416,0 пг/мл) пиелонефритом без гематурии ($H = 7,01$; $p = 0,03$). Уровень VEGF-A у детей с острым и хроническим пиелонефритом выше при наличии уратурии Me-1020 пг/мл (P_{25} -820; P_{75} -1360 пг/мл; $H = 6,94$; $p = 0,03$) (Me-420,0 пг/мл, Me-680,0 пг/мл соответственно) (Рисунок 17).

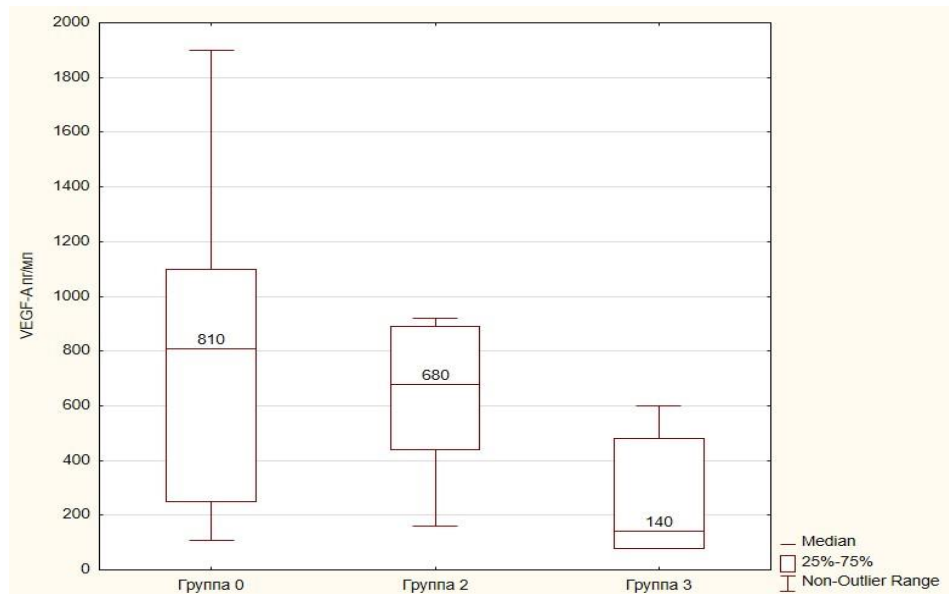


Рисунок 16 — Значение VEGF-A в группах детей с пиелонефритом при наличии (отсутствии) бактериурии (группа 0 — дети с хроническим течением без бактериурии; группа 2 — дети с острым течением с бактериурией; группа 3 — дети с острым течением без бактериурии)

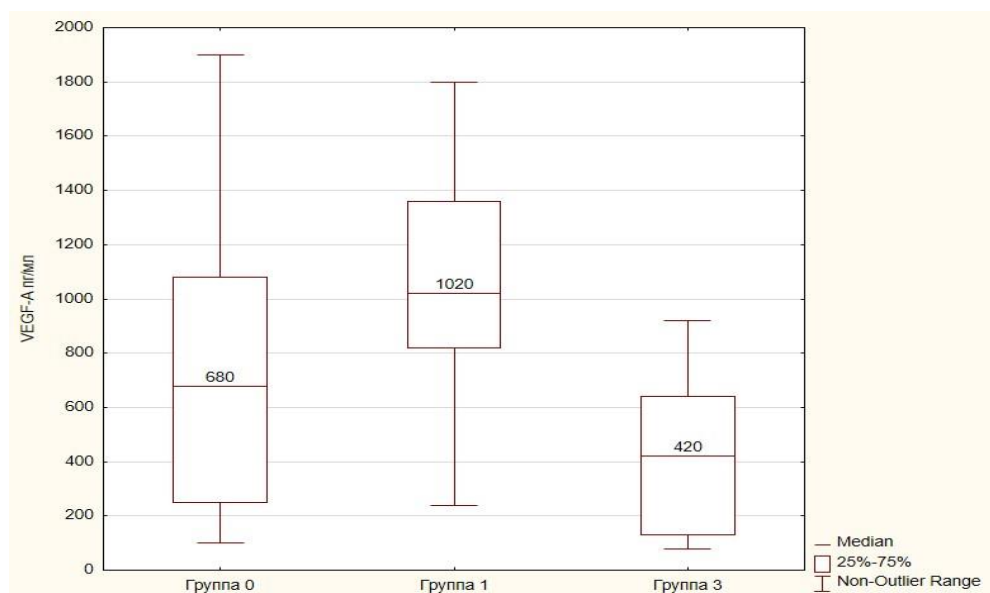


Рисунок 17 — Значение VEGF-A в группах детей с пиелонефритом при наличии (отсутствии) уратурии (группа 0 — дети с хроническим течением пиелонефрита без уратурии; группа 1 — дети с хроническим течением пиелонефрита с уратурией; группа 3 — дети с острым пиелонефритом без уратурии)

Исследование взаимосвязей VEGF-A крови с показателями почечного кровотока при проведении доплерографии показало следующие результаты.

Найдена взаимосвязь уровня VEGF-A с индексом резистентности. VEGF-A оказался выше ($H = 11,69$, $p = 0,003$) у детей с хр. пиелонефритом и нормальным IR, составив Me 1020 пг/мл (P_{25} -800, P_{75} -1320 пг/мл) в сравнении с 240 пг/мл (P_{25} -160, P_{75} -360 пг/мл) у детей с высоким IR (Рисунок 18). В данном случае повышение фактора может выступать в качестве маркера компенсации патологического процесса, а снижение VEGF-A наряду с высоким IR свидетельствует об истощении механизмов неоангиогенеза и риске формирования склероза почек.

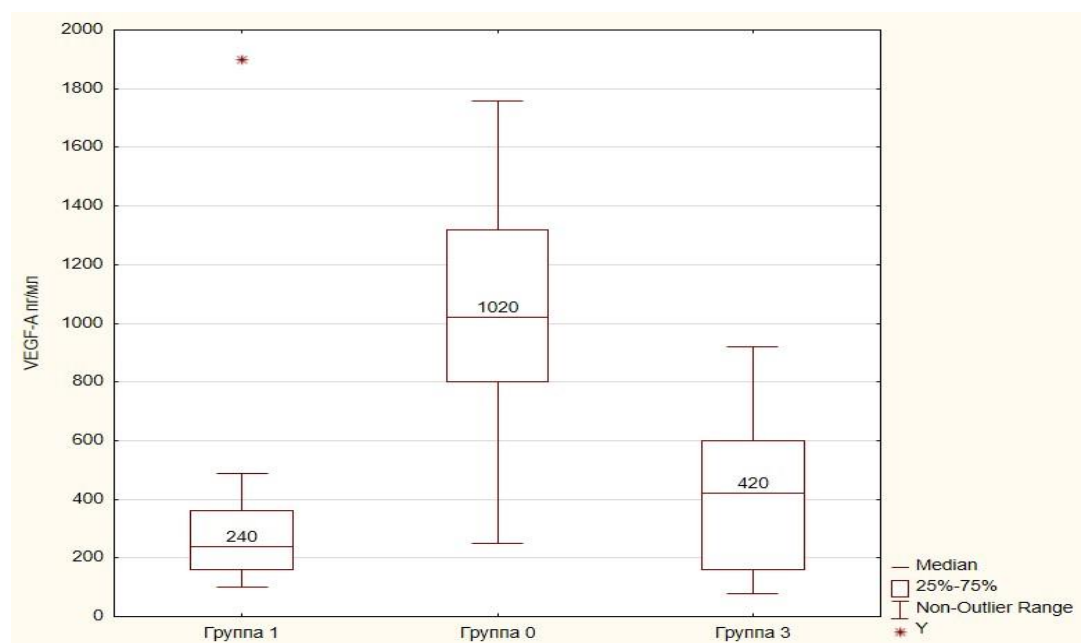


Рисунок 18 — Значение VEGF в группах детей с пиелонефритом и повышенным / нормальным индексом сопротивления (группа 0 — дети с хроническим течением с нормальным индексом сопротивления; группа 1 — дети с хроническим течением с повышенным индексом сопротивления; группа 3 — дети с острым течением нормальным индексом сопротивления)

Таким образом, для использования VEGF-A в качестве маркера риска неблагоприятного течения пиелонефрита у детей в раннем возрасте целесообразно оценивать его концентрацию в совокупности с показателями IR.

Анализ показателей доплерографии почек в основной группе показал, что при нарушении почечного кровотока на разных уровнях фиксировалось значимое

увеличение VEGF-A крови ($p < 0,05$) по сравнению с детьми, у которых таких нарушений не наблюдалось (Таблица 24).

Найдена связь увеличения VEGF-A в моче у детей с нарушением кровотока по стволу почечных артерий ($U = 2237,5$; $p < 0,001$; $U = 1900,0$; $p < 0,02$), что можно объяснить уродинамическими нарушениями.

Таблица 24 — Значения VEGF-A крови при УЗДГ сосудов почек

Признак	+	-	U; p
	Me, P ₂₅ ; P ₇₅	Me, P ₂₅ ; P ₇₅	
Взвесь мочевого пузыря	1144,0 P ₂₅ = 800,0; P ₇₅ = 1760,0	620,5 P ₂₅ = 177,5; P ₇₅ = 920,0	U = 1980,5; p < 0,04
Васкуляризация правой почки снижена или отсутствует	1284,0 P ₂₅ = 1080,0; P ₇₅ = 1760,0	600,1 P ₂₅ = 232,5; P ₇₅ = 912,5	U = 1978,5; p < 0,04
Кровоток по стволу правой почки снижен или отсутствует	1015,7 P ₂₅ = 585,0; P ₇₅ = 1500,0	615,9 P ₂₅ = 212,5; P ₇₅ = 897,5	U = 2237,5; p < 0,001
Кровоток в паренхиме правой почки отсутствует или снижен	953,3 P ₂₅ = 590,0; P ₇₅ = 1380,0	655,6 P ₂₅ = 237,5; P ₇₅ = 930,0	U = 1834,5; p < 0,01
Васкуляризация левой почки снижена/отсутствует	1330,0 P ₂₅ = 1010,0; P ₇₅ = 1700,0	614,3 P ₂₅ = 195,0; P ₇₅ = 920,0	U = 1906,5; p < 0,02
Кровоток по стволу левой почки снижен	1180,0 P ₂₅ = 890,0; P ₇₅ = 1410,0	631,4 P ₂₅ = 195,0; P ₇₅ = 940,0	U = 1900,0; p < 0,02
Кровоток в паренхиме левой почки отсутствует или снижен	1380,0 P ₂₅ = 1230,0; P ₇₅ = 1530,0	650,3 P ₂₅ = 230,0; P ₇₅ = 920,0	U = 1736,5; p < 0,003

Корреляционный анализ Спирмена показал, что у детей с увеличением размеров 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 повышается VEGF-A мочи ($r_s = 0,4$; $p = 0,05$), а в крови происходит его снижение ($r_s = 0,5$; $p = 0,004$). Вероятно, это обусловлено ишемией почечных сосудов за счет обструкции структур, что можно отнести к риску развития ХБП.

С другой стороны, нами обнаружены косвенные признаки компенсаторных механизмов гемодинамики почек в патологических условиях. При увеличении скоростных показателей кровотока в устье почечной артерии при пиелонефритах и/или в сочетании с ВПР в одной почке они снижаются на ее уровне паренхимы ($r_s = 0,35$; $p = 0,014$), но увеличиваются на уровне паренхимы почки с противоположной стороны ($r_s = 0,4$; $p = 0,002$), возможно, за счет образования новых сосудов.

Таким образом, получены убедительные доказательства того, что VEGF-A в крови и моче является значимым маркером неблагоприятного развития пиелонефритов у детей при оценке его уровня в совокупности с бактериурией, гематурией, уратурией, изменениями скоростных показателей кровотока. Также нами найдены признаки компенсации почечного кровотока по различиям уровня VEGF-A в крови у детей с наличием бактериурии или при ее отсутствии на фоне пиелонефрита, а также по увеличению кровотока в контралатеральной почке при его снижении на уровне паренхимы и устья почечной артерии.

Все это подтверждает рабочую гипотезу об эндотелиальной дисфункции и сосудистых повреждениях почек в качестве важного звена патогенеза структурно-функциональных нарушений ОМС у детей в раннем возрасте. Дальнейшие доказательства этому будут изложены в следующем разделе.

4.4.3 Неблагоприятные факторы анамнеза и васкулоэндотелиального фактора в формировании врожденных аномалий развития почек у детей

С целью изучения роли VEGF-A в механизмах формирования стойких структурных нарушений ОМС применялся тест Манна-Уитни для определения статистически значимых различий уровня VEGF-A у детей в раннем возрасте в зависимости от наличия или отсутствия фактора риска в анамнезе у матери (Таблица 25). Выявлено достоверное повышение его концентрации в крови и моче детей, в анамнезе матерей которых были предшествующие аборты ($p < 0,001$). Возможно, это обусловлено избыточной экспрессией VEGF-A, вызывающей рост aberrантных ангиомоподобных сосудистых структур в тканях [268].

При отсутствии в анамнезе матери патологии плаценты, урогенитального тракта, пре- и эклампсии, заболеваний крови во время беременности 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. Полученные результаты согласуются с опубликованными данными, в которых снижение VEGF-A в крови детей, родившихся от матерей с преэклампсией, патологией плаценты и хронической урогенитальной патологией в периоде беременности, отнесено к неблагоприятным прогностическим признакам, связанным с нарушением процессов ангиогенеза при включении антиангиогенных механизмов [138].

При наличии в анамнезе матери заболеваний крови (анемия, тромбофилия и пр.) и ОМС (инфекции, хронические пиелонефриты, циститы), VEGF-A в крови и моче детей достоверно ниже ($p < 0,05$). Это является доказательством значимости выделенных предикторов при повреждении ОМС на этапе внутриутробного развития детей, опосредованного нарушением васкуло- и ангиогенеза.

При самостоятельных родах VEGF-A крови у детей выше (Me-734,71 пг/мл, P_{25} -230,0, P_{75} -1080,0), чем у детей с оперативным родоразрешением (Me-651,36 пг/мл; P_{25} -242,5, P_{75} -920,0; $p < 0,001$), в моче VEGF-A оказался 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). Возможно, повреждение тканей при оперативных родах запускает гемокоагуляцию в организме матери и ребенка, что приводит к нарушению васкуло- и ангиогенеза, т.е., уровень VEGF-A у детей, рожденных от физиологических родов, можно считать оптимальным.

Концентрация VEGF-A снижается в крови у детей на естественном вскармливании к концу первого года жизни, а в моче становится выше, чем у детей на искусственном вскармливании ($p < 0,001$) (Рисунок 19).

Таблица 25 — Взаимосвязи VEGF-A крови и мочи детей с неблагоприятными факторами анамнеза матери

Признак	VEGF-A крови, пг/мл			VEGF-A мочи, пг/мл		
	⁺ Me, P ₂₅ ; P ₇₅	⁻ Me, P ₂₅ ; P ₇₅	U; p	⁺ Me, P ₂₅ ; P ₇₅	⁻ Me, P ₂₅ ; P ₇₅	U; p
Неблагоприятные факторы акушерско-гинекологического анамнеза матери						
Аборты	793,0 P ₂₅ = 422,5 P ₇₅ = 1080,0	576,8 P ₂₅ = 160,0 P ₇₅ = 800,0	U = 1374,5; p < 0,001	235,6 P ₂₅ = 102,5 P ₇₅ = 275,0	170,7 P ₂₅ = 63,0 P ₇₅ = 223,0	U = 1354; p < 0,001
Патология плаценты	548,2 P ₂₅ = 230,0 P ₇₅ = 820,0	795,5 P ₂₅ = 370,0 P ₇₅ = 1080,0	U = 1529,0; p < 0,001	195,9 P ₂₅ = 60,0 P ₇₅ = 240,0	210,2 P ₂₅ = 67,0 P ₇₅ = 300,0	U = 1570; p < 0,001
ХВЗ* уrogenитального тракта	555,7 P ₂₅ = 160,0 P ₇₅ = 890,0	761,6 P ₂₅ = 360,0 P ₇₅ = 1080,0	U = 1768,0; p < 0,005	163,0 P ₂₅ = 64,5 P ₇₅ = 239,5	226,9 P ₂₅ = 80,0 P ₇₅ = 250,0	U = 1787; p < 0,01
Преэклампсия	499,2 P ₂₅ = 160,0 P ₇₅ = 800,0	781,9 P ₂₅ = 380,0 P ₇₅ = 1050,0	U = 1893,0; p < 0,02	201,23 P ₂₅ = 80,0; P ₇₅ = 240,0	205,4 P ₂₅ = 63,0 P ₇₅ = 302,0	U = 1957; p < 0,04
Соматическая патология у матерей						
Болезни МВС	643,8 P ₂₅ = 250,0 P ₇₅ = 820,0	710,0 P ₂₅ = 232,5 P ₇₅ = 1050,0	U = 1964,0; p < 0,04	196,3 P ₂₅ = 64,0 P ₇₅ = 240	207,8 P ₂₅ = 67,0 P ₇₅ = 249,5	U = 1974; p < 0,04
Болезни ЖКТ	647,8 P ₂₅ = 440,0 P ₇₅ = 760,0	699,7 P ₂₅ = 180,0 P ₇₅ = 1050,0	U = 2291,0; p > 0,05	183,6 P ₂₅ = 60,0 P ₇₅ = 240	210,2 P ₂₅ = 67,0 P ₇₅ = 246,0	U = 2293; p > 0,05
Болезни крови	680,6 P ₂₅ = 240,0 P ₇₅ = 1080	693,2 P ₂₅ = 235,0 P ₇₅ = 950,0	U = 1964,0; p < 0,001	151,4 P ₂₅ = 66,0 P ₇₅ = 238	244,6 P ₂₅ = 65,5 P ₇₅ = 347,0	U = 1543; p < 0,001
Болезни ССС	491,7 P ₂₅ = 262,5 P ₇₅ = 570,0	723,3 P ₂₅ = 240,0 P ₇₅ = 960,0	U = 2149,5 p > 0,05	75,5 P ₂₅ = 60,0 P ₇₅ = 88,0	227,3 P ₂₅ = 80,0 P ₇₅ = 250,0	U = 2192 p > 0,05

Примечание: *ХВЗ — хронические воспалительные заболевания.

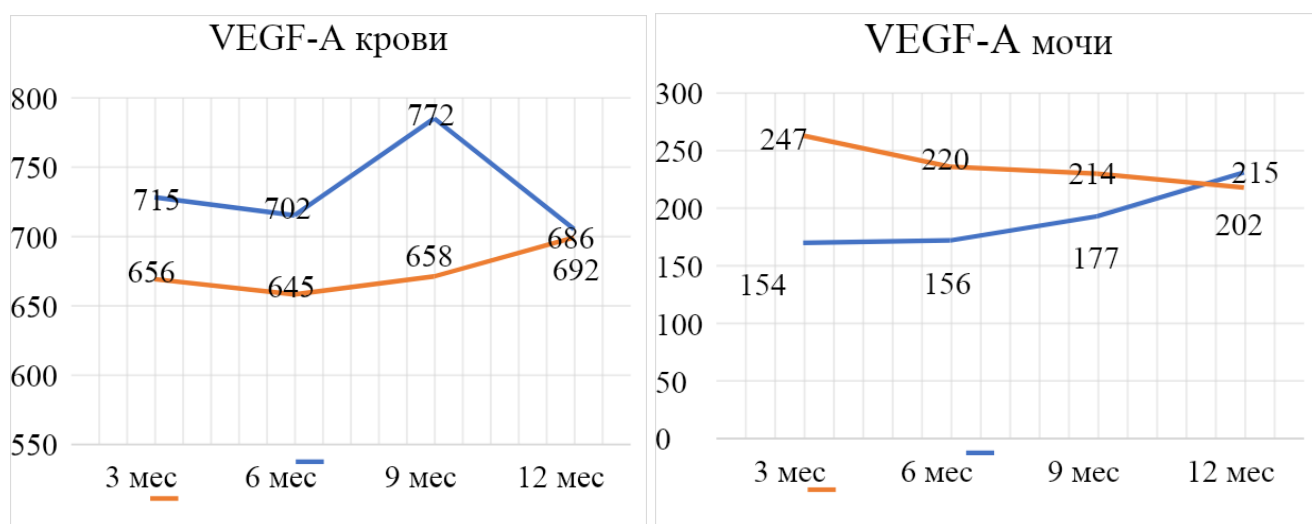


Рисунок 19 — Концентрация VEGF-A в крови и мочи детей
в зависимости от продолжительности грудного вскармливания

Можно предположить, что компоненты грудного молока, возможно, микроРНК, принимают участие в эпигенетических механизмах, способных повлиять на течение патологии почек. В разрезе концепции метаболического программирования питанием в течение 1000 дней развития ребенка от зачатия до 2-х лет жизни полученные нами данные о взаимосвязи продолжительности грудного вскармливания и концентрации VEGF-A в биосредах открывают перспективу дальнейших исследований в этом направлении [18], поскольку такой результат позволяет предположить возможность модификации процессов ангио- и васкулогенеза при помощи питания в первый год жизни ребенка, в частности, увеличивая продолжительность грудного вскармливания.

Все вышеизложенное еще раз подтверждает, что уровень VEGF-A в биосредах в качестве маркера структурно-функциональных нарушений ОМС у детей надо оценивать вместе с клинико-анамнестическими показателями.

Клинический пример 1

Девочка А., 1 год 7 мес., родилась от возрастных родителей 37–36 лет, от 2 беременности, 2 родов. Предыдущая беременность закончилась срочными оперативными родами, в настоящий момент ребенку 7 лет, со слов мамы, здоров.

Наблюдение в женской консультации с 7 недель гестации настоящей беременности, которая протекала на фоне кольпита в 11 недель (санирован), хронического пиелонефрита в стадии ремиссии. С 30 недели — анемия 1 степени, отеки беременной, с 32 недели — маловодие. Роды срочные оперативные из-за слабости родовой деятельности. Ребенок извлечен на 4 часу безводного периода. Масса тела — 3400 г, рост — 54 см, окружность головы — 36 см, груди — 35 см., оценка по шкале Апгар — 6/7 баллов. Максимальная убыль массы тела на 2-е сутки — 7,5 %. Вакцинирована в родильном доме согласно календарю прививок. Лактация достаточная, грудь сосала активно. Выписана на 4 сутки с диагнозом «транзиторное состояние новорожденного (неонатальная желтуха)». Пупочный остаток отпал на 7 сутки, нормальный темп заживления. Желтуха отмечалась еще 14 дней.

В возрасте 1 месяца проведено УЗИ почек: RD 40*17*9 мм, RS 48*20*9 мм. Положение и подвижность почек обычные. Лоханка слева 6,6 мм. Мочевой пузырь овальной формы, объем 26 мл. Заключение: «Пиелозктазия слева». Осмотрена педиатром. Масса — 4100 г, рост — 56,5 см, лактация у мамы достаточная. Неврологом установлен диагноз «перинатальная энцефалопатия». Назначен курс массажа, плавание, контроль нейросонографии в 3 месяца.

В возрасте 2-х мес. подъем t тела до фебрильных цифр несколько дней. Ребенок госпитализирован в педиатрическое отделение. Анализ периферической крови: лейкоцитоз — $15,6 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофилез — 79 %, моноциты — 6 %, лимфоциты — 15 %, СОЭ — 25 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий белок — 65 г/л, креатинин — 56 мкмоль/л, мочевины — 3,6 мкмоль /л, глюкоза крови — 4,5 ммоль/л. В анализе мочи протеинурия — 0,233 г/л (норма 0,094 г/л), относительная плотность — 1018, лейкоцитурия сплошь, гематурия — 3 в п.зр., бактериурия +++. Посев мочи — *E. coli* 10^8 , чувствительность к амоксициллину, цефтриаксону, нитроксолину. УЗИ почек и мочевого пузыря: RD 48,9*23,1*9 мм, RS 48,1*21,4*9 мм. Положение и подвижность обычные. Лоханка справа — 15,5 *10,3 *15,3 мм, слева — 9,4 *6,4*8,0 мм. Размеры чашечек: справа верхняя группа — 5,0 мм, нижняя группа — 4,5 мм, слева верхняя группа — 5,5 мм, нижняя — 4,8

мм; мочеточник справа в верхней трети — 3,4 мм, слева не лоцируются, взвесь в просвете лоханки справа. Мочевой пузырь овальной формы, объем — 22,9 мл, взвесь в мочевом пузыре. Заключение: двусторонняя пиелозкаликэктазия, расширение верхней трети мочеточника справа, взвесь в мочевом пузыре. Диагноз — «острый вторичный пиелонефрит, активная стадия, функции почек не уточнены». Проведен курс антибиотикотерапии с положительным эффектом. Учитывая изменения на УЗИ и мочевой синдром, ребенок в возрасте 4-х месяцев был обследован по схеме для пациентов нефрологического профиля.

Анализ периферической крови: лейкоциты — $7,2 \cdot 10^9$, эритроциты — $4,5 \cdot 10^{12}$, гемоглобин — 111 г/л, тромбоциты — $482 \cdot 10^9$, нейтрофилы — 34 %, моноциты — 8 %, лимфоциты — 58 %, СОЭ — 6 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий белок — 58 г/л, альбумины — 32 г/л, креатинин — 46 мкмоль /л, мочевины — 4,2 мкмоль /л, глюкоза — 4,0 ммоль /л, клиренс эндогенного креатинина — 67 мл /мин. Анализ мочи: pH 6,0, белок не обнаружен, уд. вес — 1030, лейкоциты — 20–40 в п. зр., эритроциты — 0 в п.зр. В посеве мочи выделена *Klebsiella pneumonia* 10^3 , чувствительность к амоксиклаву, цефоперазону, циклофлосацину.

УЗИ почек и мочевого пузыря: RD 44*16*6 мм, RS 51*36*10 мм, положение и подвижность обычные. Лоханка справа — 9,0 мм слева — 6,5 мм. Мочевой пузырь овальной формы, объем — 34,0 мл. Заключение: пиелозкаликэктазия обеих почек, вторично сморщенная почка слева?

Цистография мочевых путей: правосторонний смешанный пузырно-мочеточниковый рефлюкс справа 3–4 степени. Макроцистис (Рисунок 20).

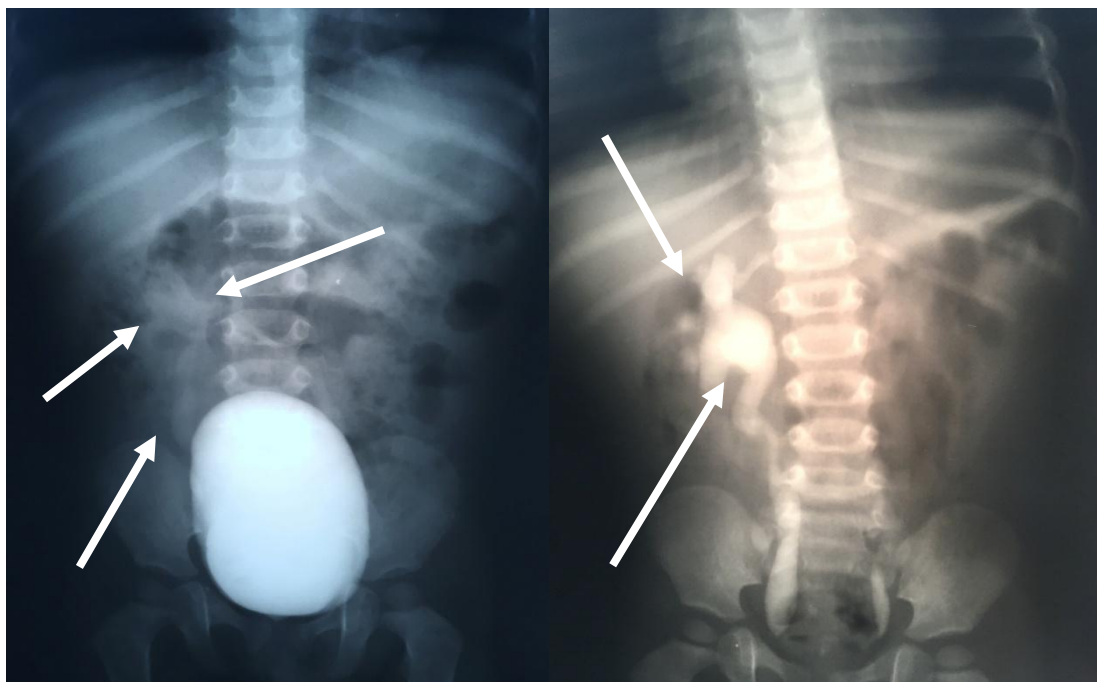


Рисунок 20 — Микционная цистография пациентки А

ДРСГ проведена с технемаг Тс – 99 м и определением канальцевой секреции (Рисунок 21). Почки типичной формы, на должном уровне. Правая почка уменьшена в размерах, контрастность снижена, накопление препарата 37 % от суммарного. Отмечается фиксация препарата в расширенной чашечно-лоханочной системе (ЧЛС) слева. Ренограмма левой почки обструктивного типа, правой почки — правильного. Экскреция правой почки самостоятельная, равномерная, замедленная. Очищение крови в пределах нормы. Заключение: дисплазия ткани правой почки (сморщивание), со среднетяжелым нарушением секреторно-выделительной функции (функциональный вклад 37 %). Левосторонний гидронефроз с нарушением уродинамики тяжелой степени, проба с лазиксом положительная. Суммарная секреторная функция канальцев почек в пределах нормы.

VEGF-A крови — 650 пг/мл, мочи — 240 пг/мл, что свидетельствует о прогрессировании склеротических изменений в ткани почек. Это подтверждается результатами УЗДГ: нарушение кровотока в правой почке на уровне паренхимы с повышением индекса резистентности до 0,78 (норма 0,7).

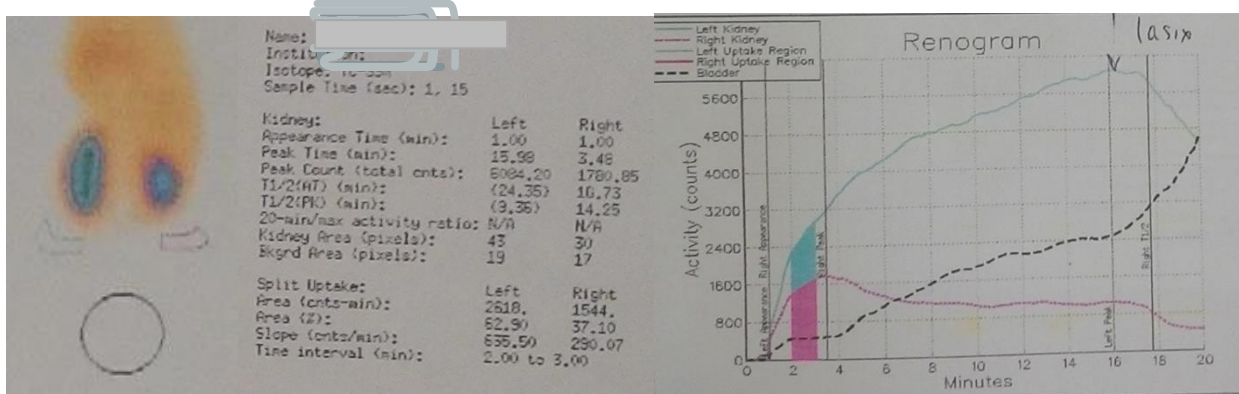


Рисунок 21 — Динамическая реносцинтиграфия пациентки А., 4 месяцев

Клинический диагноз: «Хронический обструктивный пиелонефрит на фоне смешанного правостороннего пузырно-мочеточникового рефлюкса 3–4 ст., уретерогидронефроза слева, неполная ремиссия, со среднетяжелым нарушением секреторно-выделительной функции (функциональный вклад 37 %). Вторично-сморщенная правая почка. Хроническая болезнь почек 2 стадии».

Учитывая степень рефлюкса, бессимптомную бактериурию, урологами проведено эндовезикальное хирургическое лечение с использованием биологически нестабильного имплантата — коллагена.

Девочка наблюдается нами в течение 2-х лет. Мочевое синдром за этот период не отмечалось. Контрольные исследования показывают сохранение имплантата в устье мочеточника справа, но СКФ несколько снижена — 74 мл/мин. Умеренно снижена концентрационная функция в пробе Зимницкого: 1006 – 1012, выделительная функция не страдает. Программа реабилитации включала курсы медикаментозного и физиотерапевтического лечения.

Клинический пример 2

Девочка К., 2 года 8 мес., родилась от 3 беременности, 2 родов, первая беременность — аборт в сроке 10 недель, вторая беременность завершилась срочными оперативными родами. Ребенку 8 лет, соматически здоров. Родители — действующие героиновые наркоманы. К моменту зачатия возраст матери — 31 год, отца — 27 лет. Настоящая беременность протекала на фоне ФПН, анемии II степени

(лечение препаратами железа), хронического кольпита, хронического пиелонефрита в стадии ремиссии. Женщина ВИЧ-инфицирована, антиретровирусную терапию не получала. Роды срочные оперативные, продолжительность 3 часа 40 минут, ребенок извлечен на 20 минуте безводного периода. Мекониальные околоплодные воды. Масса тела — 2650 г, рост — 46 см, окружность головы — 39 см, груди — 32 см., оценка по шкале Апгар — 6/7 баллов. Состояние среднетяжелое за счет неврологической симптоматики. На вторые сутки появилась неонатальная желтуха. Максимальная убыль массы тела на 3-и сутки — 1 %. В течение 3-х дней ребенок получал инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами, антиретровирусную терапию согласно протоколу. Клинические и биохимические анализы в пределах нормы. Вакцинирована в родильном доме против гепатита В, вакцинация БЦЖ противопоказана. Искусственное вскармливание с рождения по причине контакта по «В 20». На 4-е сутки в состоянии средней тяжести переведена в отделение патологии новорожденных, где находилась в течение 10 суток с диагнозом «Сочетанная гипоксия, острый период. ЗВУР I степени по гипотрофическому варианту. Перинатальный контакт по В 20. Транзиторная желтуха». Общеклинические анализы были в пределах возрастной нормы. Бактериологический анализ кала — обильный рост *Citrobacter diversus* (энтеробактерии). По данным нейросонографии (НСГ) патологии нет. Прибавка в весе 262 гр. за 10 дней. Лечение: инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами, рибоксин, глюконат кальция, магния сульфат, аскорбиновая кислота, пробиотики, антиретровирусная терапия согласно протоколу. Выписана на амбулаторное наблюдение с диагнозом «Перинатальная энцефалопатия гипоксического генеза средней степени тяжести, ранний восстановительный период. Синдром вегетативно-висцеральных дисфункций. Перинатальный контакт по В 20, НСВ». Синдром задержки развития плода I степени по гипотрофическому варианту».

Девочка продолжала получать препарат «Ретровир» по схеме до 1,5 мес. Вскармливание искусственное. Принято комиссионное решение вакцинировать по индивидуальному графику в связи с перинатальным контактом по В20.

В возрасте 3 мес. проведен неонатальный скрининг. УЗИ почек: RD 50*24*11,3 мм, RS 56*25*12,5 мм. Положение и подвижность почек обычные. Лоханка справа щелевидная, расширение верхней чашечки — 3,7 мм, слева расширение лоханки — 4,5 мм, верхней чашечки — 4,5 мм, средней — 4,0 мм. В паренхиме множественные гиперэхогенные точечные включения. Мочевой пузырь овальной формы, объем — 35 мл. Заключение: каликоз справа, пиелокаликэктазия слева, микрокальцинаты обеих почек.

Получала лечение у гинеколога по поводу синехий половых губ, наблюдалась у офтальмолога по поводу ангиопатии сетчатки обоих глаз.

На первом году жизни наблюдение у невролога, получала ноотропы, массаж, гимнастику. До 1,5 лет находилась на учете у инфекциониста по перинатальному контакту с В20. Хорошо прибывала в весе, к году установлена 2 группа здоровья. Вакцинирована по индивидуальному графику, в настоящий момент выполнены все прививки согласно календарю.

В возрасте 1 года 1 месяца отмечен мочевой синдром: протеинурия (0,270 г/л) и лейкоцитурия (15–17 в п. зр.) на фоне респираторной инфекции. Получила фитотерапию и противовирусные препараты. Анализы нормализовались. Инструментальные исследования не проводились. Периодически регистрируется лейкоцитурия — от 12–25 в п. зр. до «сплошь».

В 1 год 6 месяцев проведено УЗИ почек и мочевого пузыря: RD 64*26*12,4 мм, RS 73*29*10,4 мм. Положение и подвижность обычная. Лоханка справа — 6,1*6,3 *10,3 мм, слева — 16,5*14,1*20 мм. Размеры чашечек: справа верхняя группа — 4,1 мм, средняя группа — 5,2, нижняя группа — 4,8 мм, слева верхняя группа — 6,6 мм, средняя группа — 8,0 мм, нижняя — 5,2 мм; мочеточник справа и слева не лоцируется, синусы уплотнены, слоистые. Мочевой пузырь овальной формы, объем 56,8 мл. Заключение: пиелозкаликэктазия справа. Гидронефротическая трансформация слева. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс с обеих сторон?

В 1 года 8 мес. госпитализирована в урологическое отделение. Анализ крови: лейкоциты — $5,6 \cdot 10^9$, эритроциты — $4,65 \cdot 10^{12}$, Hb — 125 г/л, тромбоциты — 386

* 10^9 , нейтрофилы — 28 %, моноциты — 10 %, лимфоциты — 62 %, СОЭ — 5 мм/ч. Биохимия крови: общий белок — 66,2 г/л, альбумины — 32 г/л, креатинин — 46,7, мочеви́на — 5,5 мкмоль /л, глюкоза — 4,3 ммоль /л. СКФ — 65,3 мл/мин., КФ — 99,9 %, минутный диурез — 0,26 мл/ мин. Анализ мочи: pH 5,6, белок не обнаружен, уд. вес — 1010, лейкоциты — 1–2, эритроциты — 3–6 в п. зр. Анализ мочи по Зимницкому: уд. вес — 1002–1010, дневной диурез — 330,0 мл, ночной диурез — 260,0 мл. Посев мочи — микрофлоры не обнаружено.

УЗИ почек и мочевого пузыря: RD 68*26*13,5 мм, RS 70*25*13 мм, положение и подвижность обычные. Лоханка справа — 2,2 мм, слева — 12,6 мм, чашечка справа — 8,5 мм, слева — 2,2 мм. Мочеточники не лоцируются. Мочевой пузырь овальной формы, V — 75,0 мл, остаточная моча — 26 мл. Заключение: двусторонняя пиелозктазия. УЗДГ сосудов почек: гемодинамических нарушений не выявлено.

Внутривенная урография — выделительная функция почек не нарушена. Полостная система умеренно деформирована (Рисунок 22).

Цистоскопия: слизистая бледно-розовая, признаков цистита нет. Устье в пределах мочепузырного треугольника, мочевой пузырь сократился полностью.

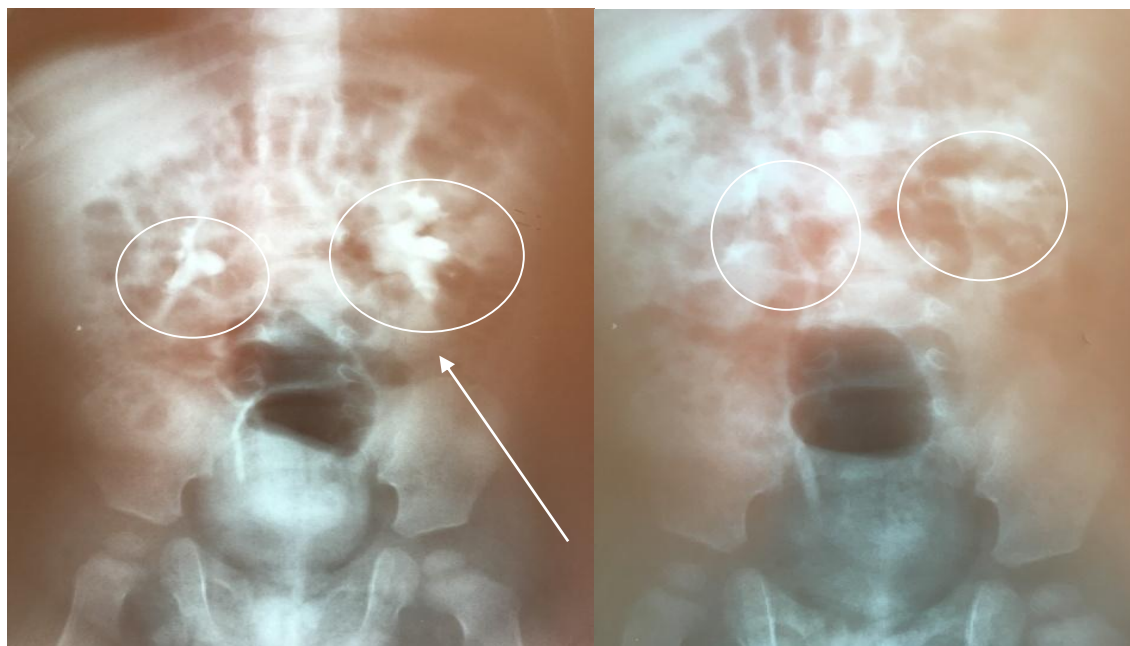


Рисунок 22 — Внутривенная урография пациентки К.

ДРСГ проведена с технемаг МАГ-Тс — 99 м и определением канальцевой секреции (Рисунок 23). Почки типичной формы, на должном уровне, контуры четкие, левая почка уменьшена в размерах, накопление РФП снижено до 33 %, отмечается задержка РФП в проекции лоханки, виден заброс РФП в левую лоханку. Ренограммы ассиметричны. Заключение: Пиелозктазия справа, секреторная функция в пределах нормы, нарушение экскреции легкой степени, экскреция неравномерная. Левосторонний рефлюкс, нарушение секреторной и экскреторной функций левой почки средней степени. Суммарная канальцевая секреция в пределах нормы.

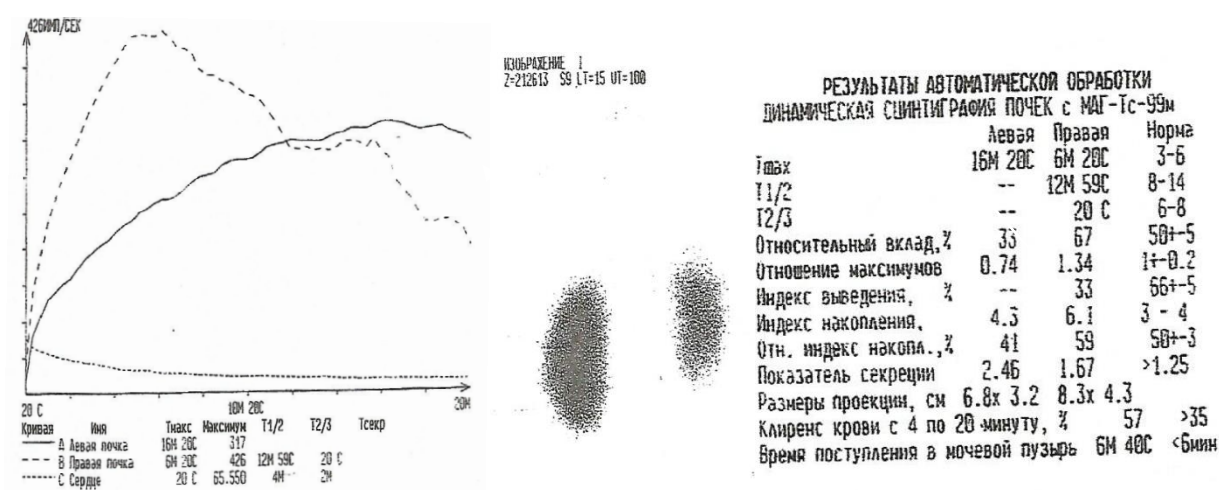


Рисунок 23 — Динамическая нефросцинтиграфия пациентки К., 1 год 8 месяцев

Цистография мочевых путей: левосторонний смешанный пузырно-мочеточниковый рефлюкс 3–4 степени (Рисунок 24).

Учитывая степень рефлюкса и бессимптомную бактериурию, урологами проведено эндовезикальное хирургическое лечение с использованием биологически нестабильного имплантата — коллагена.

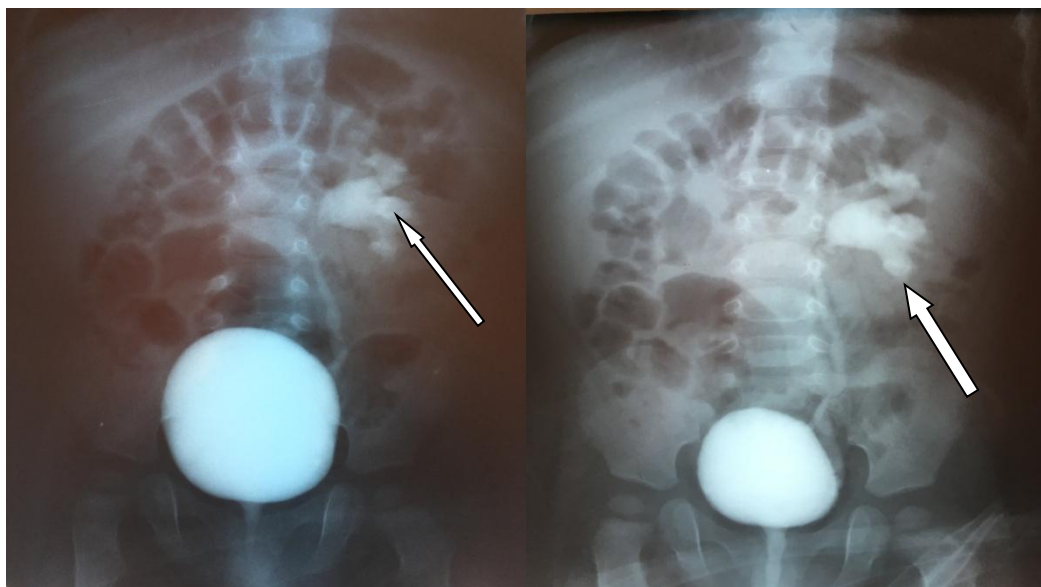


Рисунок 24 — Микционная цистография пациентки К.

Девочка наблюдается в течение года, за этот период было однократное обострение хронического пиелонефрита, в связи с чем проведен курс АБ-терапии. Контрольные исследования показывают сохранение имплантата в устье мочеточника справа, но СКФ снижена, по формуле Шварца — 63,1 мл/мин. Концентрационная функция в пробе Зимницкого: гипостенурия — 1002–1013, выделительная функция не страдает. VEGF-A крови — 540,0 пг/мл, мочи — 320 пг/мл, что выступает в пользу прогрессирования склеротических изменений в ткани почек. УЗДГ — нарушение васкуляризации и снижение кровотока в мозговом слое паренхимы левой почки. Показатели сосудистого сопротивления в норме.

Клинический диагноз: «Хронический обструктивный пиелонефрит на фоне левостороннего смешанного ПМР 3–4 степени, состояние после эндовезикальной хирургической коррекции с биологически нестабильным имплантатом — коллагеном, неполная ремиссия, нарушение секреторной и экскреторной функции левой почки средней степени. Хроническая болезнь почек 2 стадии».

Описанные клинические примеры демонстрируют дефекты наблюдения в поликлинике: дети не были выделены в группу риска по факторам анамнеза (возраст родителей, анемия у матери, хронический пиелонефрит, отеки беременной); проигнорированы результаты неонатального скрининга: уменьшение размеров правой почки не расценивается как патология, в заключении

фигурировала только пиелозктазия слева; несвоевременно назначены лабораторные исследования. В динамике дебют в возрасте 2-х месяцев сопровождался анатомическими изменениями в почках (пиелокаликэктазия, расширение мочеточников), свидетельствовавшими о выраженной обструкции мочевых путей, и как следствие, нарушением функций почек.

Во втором случае у ребенка присутствовали факторы риска (хроническая ФПН, кольпит и хронический пиелонефрит у матери, перинатальный контакт по В20, высокий социальный риск — наркотическая зависимость родителей), ребенок рождён с гипоксией средней степени тяжести, но УЗ-скрининг был проведен только в возрасте 3-х месяцев. Манифестация зафиксирована в 1 год 5 мес., хотя изменения были уже в возрасте 3 мес. (каликоз справа, пиелокаликэктазия слева, микрокальцинаты в обеих почках), что свидетельствует об обструкции мочевых путей. Только стойкий мочевой синдром заставил задуматься о генезе процесса у ребенка и изменить тактику.

Несмотря на то, что обе пациентки получили хирургическое лечение в раннем возрасте, остается проблема утраты функций почек: снижение СКФ и концентрационной функции, вероятно, в результате нарушения микроциркуляции, о чем свидетельствует нарушение кровотока, повышение IR как результат ускорения диастолического кровотока в сосудах паренхимы. Повышение VEGF-A в моче выступает маркером эндотелиальной дисфункции. После хирургической коррекции детям проведена реабилитация, направленная на снижение воспалительного процесса и устранение гемодинамических нарушений.

В результате комплексной оценки здоровья детей можно описать профиль пациента по наличию предикторов, многократно повышающих шансы раннего формирования патологии МВС. Они зачаты родителями со средним возрастом отца 31 год, матери — 28 лет и с множеством неблагоприятных факторов ее акушерско-гинекологического анамнеза, в семьях с высоким индексом отягощения генеалогического и биологического анамнеза. Самих детей отличает от контрольной группы неблагоприятный перинатальный анамнез, сниженная резистентность к острым респираторным и кишечным заболеваниям, которые

являются триггерами к манифестации мочевого синдрома, сопутствующая патология репродуктивной сферы, органов зрения и миотонический синдром. Повышенный уровень стигматизации у детей основной группы носит системный характер с объективными проявлениями со стороны нескольких систем организма, чаще — сердечно-сосудистой и мочевыделительной. Последнее объясняет вторичный характер пиелонефритов, которые манифестируют у 74 % детей в 2 месяца жизни на фоне изолированных и комбинированных ВПР. Описанные факторы риска прогрессирования патологии ОМС в основной группе реализуются уже в неонатальном периоде, что доказано результатами УЗ-скрининга: увеличение длины и ширины при снижении толщины паренхимы почек, отклонение от нормы размеров мочеточника и мочевого пузыря, пиелокаликоектазия. Прогностическая модель, построенная на совокупности предикторов в анамнезе детей основной и контрольной группы, с достоверностью 86 % обнаружила значимые взаимосвязи гестационного сахарного диабета, патологии плаценты, заболеваний крови и ЖКТ матери с наличием у ребенка гидронефроза, пиелоектазии и ПМР. В период ремиссии у них сохраняются признаки воспаления, что подтверждается превышением уровня лейкоцитов в крови и моче в сравнении с контрольной группой, даже при отсутствии бактериурии, а протеинурия, снижение СКФ, изменения удельного веса мочи указывают на нарушение функции почек.

Нарушение васкуляризации почек, а также повышение IR сосудов почек на всех уровнях, в отличие от детей контрольной группы, позволили предположить, что нарушение ангио- и васкулогенеза является важным звеном в патогенезе заболеваний МВС, в связи с чем исследование VEGF-A выбрано в качестве маркера эндотелиальной дисфункции. Рабочая гипотеза полностью подтвердилась выявленными взаимосвязями VEGF-A крови и мочи детей со значимыми предикторами в анамнезе матери: аборты, преэклампсия, патология плаценты, оперативные роды, патология ОМС и урогенитального тракта, что указывает на начало реализации патологического процесса в периоде внутриутробного развития. Выявлены взаимосвязи между VEGF-A крови и различными вариантами мочевого синдрома: бактериурией, уратурией, гематурией с показателями

структурных нарушений при проведении морфометрии почек, а также с увеличением диастолической скорости кровотока и повышением IR сосудов почек.

Клинические примеры показали, что хирургическое лечение обструктивных процессов ОМС в ранние сроки не решает проблему потери функции почек.

Вышеизложенное диктует необходимость внедрения диагностического мониторинга детей с заболеваниями ОМС в раннем возрасте для своевременной медикаментозной и хирургической коррекции с целью восстановления функции почек. Первым шагом к решению этих задач является разработка алгоритма действий врача. Внедрению универсального инструмента для оценки структурно-функциональных нарушений в доменах МКФ посвящается следующая глава.

Глава 5.

ОЦЕНКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННОГО МАРШРУТА ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В КАТЕГОРИЯХ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ, ОГРАНИЧЕНИЙ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ЗДОРОВЬЯ

5.1 Структурно-функциональные изменения мочевыделительной системы в категориях международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья

Нарушение структур и функций ОМС трактовались по определителю МКФ от ничтожных до абсолютных, что точно соответствовало отклонениям от нормы лабораторно-инструментальных параметров. Для характеристики структуры почек взяты возрастные нормативы ширины, длины почек, размеры лоханки и мочеточников [36]. Оценивалось как уменьшение, так и увеличение размеров по отношению к норме.

Структура лоханки отражает состояние мочевых путей и уродинимики. В соответствии с нормативом 3 мм для переднезаднего размера лоханки у детей до 3–4 лет разработана шкала оценки степени структурных нарушений по первому определителю кода МКФ. Структура мочевого пузыря кодировалась в категориях МКФ по показателю объема, определяемого при проведении УЗИ и микционной цистографии. Данные сопоставлялись с возрастным нормативом его емкости: для детей до 1 года — 30–50 мл, в возрасте 1–3 года — 50–120 мл [36]. Структуры сосудов почек оценивались по показателям УЗДГ для кровотока от общей почечной артерии и вены до междольковых сосудов, в том числе и паренхимы [38, 39, 136, 148, 158].

Характеристика фильтрационной функции почек проводилась по показателю СКФ и уровню протеинурии. Согласно референсным значениям норма протеинурии соответствовала уровню до 0,094 г/л.

Скорость клубочковой фильтрации — показатель фильтрационной функции почек. Возрастные нормы СКФ в диапазоне от 74 до 108 мл/мин. [36]. Основной показатель концентрационной функции почек — относительная плотность мочи. Нормальные значения показателя колеблются в зависимости от возраста ребенка: 0–2 года — 1002–1012, старше 2-х лет — 1010–1017 [36]. Функции сосудов почек соотносились с нормативами значений IR. Норма IR в области устьев и ворот в возрасте до 1 года — 0,73, с 1 до 3-х лет — 0,7; на уровне паренхимы у детей до 1 года — 0,7, от 1 до 3 лет — 0,68 [36].

По концентрации VEGF-A судили о степени эндотелиальной дисфункции по отношению к нормативам, запатентованным в РФ для детской нефрологии: 15–95 пг/мл — в крови [113], 25–140 пг/мл — в моче [112].

В результате интеграции в категории МКФ отклонений от нормы показателей лабораторных, ультразвуковых и радиоизотопных исследований нами был создан базовый набор кодов МКФ для детей с заболеваниями мочевыделительной системы в раннем возрасте (Таблицы 26–32).

Изменение длины почек выявлено у 75,3 % детей ($n = 52$), увеличение — у 64,3 %, во всех случаях трактовались как легкие нарушения по МКФ. Уменьшение длины регистрировалось у 35,7 % детей, из них у 66,7 % ($n = 15$) изменения соответствовали легким нарушениям структуры, у 20 % ($n = 3$) — умеренным и у 13,3 % ($n = 2$) — тяжелым. Изменение ширины почек выявлено у 62,3 % ($n = 43$) детей: уменьшение — 48,3 % ($n = 21$), из них легкие нарушения наблюдались у 57,4 %, умеренные — у 33,3 %, у 1 ребёнка с гипоплазией почек соответствовало тяжелым изменениям структуры. Увеличение ширины почек регистрировалось у 51,2 % детей, в виде лёгких нарушений — 86,4 %, умеренных — 13,6 %.

У 4-х детей исследуемой группы (5,8 %) было отмечено расширение правого мочеточника, из них у 20 % отклонения соответствовали легким нарушениям, у 20 % — умеренным, у 60 % — тяжелым нарушениям структуры. Расширение левого мочеточника — у 14,5 % ($n = 10$), в т.ч. по 10 % — легкие и умеренные, у 60 % — тяжелые структурные нарушения.

**Базовый набор кодов МКФ для детей с заболеваниями мочевыделительной системы в раннем возрасте
(собственные данные)**

Таблица 26 — Нарушения фильтрационной функции по показателю СКФ и протеинурии в кодах МКФ

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 27 — Нарушения концентрационной функции по показателю относительной плотности в кодах МКФ

Степень нарушений функции	Относительная плотность (дети 0–2 года)	Относительная плотность (старше 2 лет)
Повышение относительной плотности — гиперстенурия		
b6108.0 - 0-4 % - нет	1012–1013	1017–1018
b6108.1 - 5-24 % легкие	1014–1015	1019–1021
b6108.2 - 25–49 % умеренные	1016–1018	1022–1025
b6108.3 - 50-94 % тяжелые	1019–1023	1026–1033
b6108.4 - 96-100 % абсолютные	> 1024	> 1034
Снижение относительной плотности — гипостенурия		
b6108.0 - 0-4 % - нет	-	1009–1010
b6108.1 - 5-24 % легкие	-	1008–1007

Продолжение таблицы 27

b6108.2 - 25–49 % умеренные	-	1006–1005
b6108.3 - 50-94 % тяжелые	-	1004–1001
b6108.4 - 96-100 % абсолютные	-	< 1000

Таблица 28 — Нарушения функции сосудов почек по показателю IR в кодах МКФ

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
Степень нарушений функции	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 29 — Нарушения функциональных показателей по данным ДРСГ почек в кодах МКФ

Степень нарушений функции	Выделительная и секреторная функции, %	Экскреторная функция, минута
b6108.0 - 0-4 % - нет	45,0–38,0 %	12,0–11,52 мин.
b6108.1 - 5-24 % легкие	37,9–34,2 %	11,51–9,12 мин.
b6108.2 - 25–49 % умеренные	34,1–21,6 %	9,11–6,12 мин.
b6108.3 - 50-94 % тяжелые	21,5–2,25 %	6,11–0,6 мин.
b6108.4 - 96-100 % абсолютные	< 2,24 %	< 0,6 мин.
b6108.8 - невозможно определить	-	-
b6108.9 - невозможно применить	-	-

Таблица 30 — Нарушения размеров ширины и длины почек по показателям УЗ-исследования в кодах МКФ

Степень нарушений структуры	УЗ-размеры; ширина, мм			
	0–1 месяц	2–6 месяцев	7–11 месяцев	1–3 года
Уменьшение ширины почки от возрастной нормы				
s6100.0 - 0-4 % - нет	21,-20,2 мм	24,0–20,0 мм	26,0–25,0 мм	28,0–26,9 мм
s6100.1 - 5-24 % легкие	20,1–16,0 мм	19,9–18,2 мм	24,0–19,8 мм	26,8–19,8 мм
s6100.2 - 25-49 % умеренные	15,9–10,7 мм	18,1–12,2 мм	19,7–13,3 мм	19,7–14,3 мм
s6100.3 - 50-94 % тяжелые	10,6–1,3 мм	12,1–1,2 мм	13,2–1,3 мм	14,2–1,4 мм
s6100.4 - 96-100 % абсолютные	≤1,2 мм	≤1,1 мм	≤1,2 мм	≤1,3 мм
Увеличение ширины почки от возрастной нормы				
s6100.0 - 0-4 % - нет	27,0–28,1 мм	30,0–31,2 мм	32,0–33,3 мм	34,0–35,4 мм
s6100.1 - 5-24 % легкие	28,2–33,5 мм	31,3–37,2 мм	33,4–39,7 мм	35,5–42,2 мм
s6100.2 - 25-49 % умеренные	33,6–40,2 мм	37,3–44,7 мм	39,8–47,7 мм	42,3–50,7 мм

s6100.3 - 50-94 % тяжелые	40,3–52,7 мм	44,8–58,5 мм	47,8–62,4 мм	50,8–66,3 мм
s6100.4 - 96-100 % абсолютные	52,8–54,0 мм	58,5–60,0 мм	62,5–64,0 мм	66,4–68,0 мм
Уменьшение длины почек от возрастной нормы				
s6100.0 - 0-4 % - нет	45,0–43,2 мм	49,2–47,2 мм	56,0–53,8 мм	61,0–58,6 мм
s6100.1 - 5-24 % легкие	43,1–34,2 мм	47,1–37,4 мм	53,7–42,6 мм	58,5–46,4 мм
s6100.2 - 25-49 % умеренные	34,1–23,0 мм	37,3–25,1 мм	42,5–28,6 мм	46,3–31,1 мм
s6100.3 - 50-94 % тяжелые	22,9–2,3 мм	25,0–2,5 мм	28,5–2,8 мм	31,0–3,1 мм
s6100.4 - 96-100 % абсолютные	≤2,2 мм	≤2,4 мм	≤2,7 мм	≤3,0 мм
Увеличение длины почек от возрастной нормы				
s6100.0 - 0-4 % - нет	55,0–57,2мм	56,8–59,1 мм	64,0–65,6 мм	71,0–73,8 мм
s6100.1 - 5-24 % легкие	57,3–68,2 мм	59,2–70,4 мм	65,7–79,4 мм	73,9–88,0 мм
s6100.2 - 25-49 % умеренные	68,3–82,0 мм	70,5–84,3 мм	79,5–95,4 мм	88,1–105,8 мм
s6100.3 - 50-94 % тяжелые	82,1–107,3 мм	84,4–110,8 мм	95,5–124,8 мм	105,9–138,5 мм
s6100.4 - 96-100 % абсолютные	107,4–110,0 мм	110,9–113,6 мм	124,9–128,0 мм	138,6–142,0 мм

Таблица 31 — Нарушения размеров мочеточников и толщины лоханки по показателям УЗ-исследования в кодах МКФ

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

Таблица 32 — Нарушения размеров мочевого пузыря по показателям УЗ-исследования в кодах МКФ

Уменьшение размеров, гиперреактивность мочевого пузыря		
Степень нарушений структуры	V мочевого пузыря (мл) у детей до 1 года	V мочевого пузыря (мл) у детей 1–3 лет
s6102.0 - 0-4 % - нет	30,0–28,8 мл	50,0–48,8 мл
s6102.1 - 5-24 % легкие	28,7–22,8 мл	48,7–38,0 мл
s6102.2 - 25-49 % умеренные	22,7–15,3 мл	37,9–25,5 мл
s6102.3 - 50-94 % тяжелые	15,2–1,5 мл	25,4–2,5 мл
s6102.4 - 96-100 % абсолютные	≤1,4 мл	≤2,4 мл
Увеличение размеров, гипотония мочевого пузыря		
s6102.0 - 0-4 % - нет	50,0–52,0 мл	120,0–124,8 мл
s6102.1 - 5-24 % легкие	52,1–62,5 мл	124,9–148,8 мл
s6102.2 - 25-49 % умеренные	62,6–74,5 мл	148,9–178,8 мл
s6102.3 - 50-94 % тяжелые	74,6–97,5 мл	178,9–234,0 мл
s6102.4 - 96-100 % абсолютные	97,6–100 мл	234,1–240 мл

В 72,5 % (n = 50) случаев у детей пиелэктазия соответствовала тяжелым нарушениям структуры, из них 13,5 % (n = 7) — умеренным, 5,8 % (n = 5) — абсолютным, легкие нарушения не встречались (Рисунок 25).

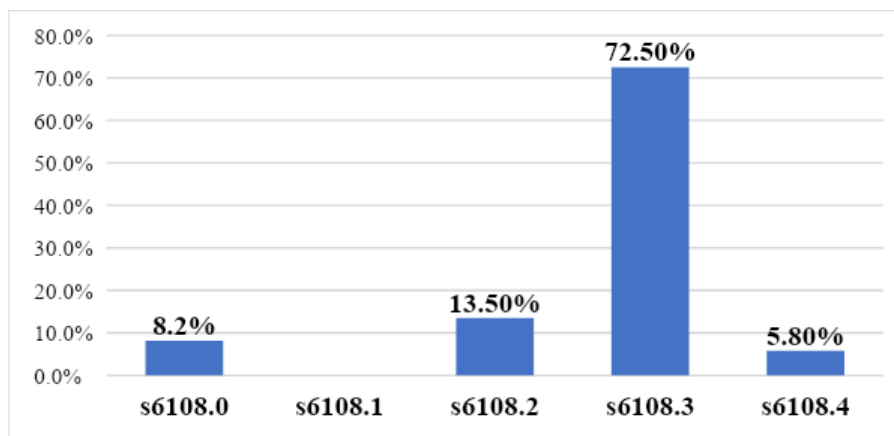


Рисунок 25 — Удельный вес детей с нарушениями структуры лоханок различной степени в категориях МКФ

Увеличение объема мочевого пузыря на фоне гипотонии регистрировалось у 27,5 % (n = 19), из них 13 % легкое, 10 % умеренное, и 5 % тяжелое (по МКФ). Васкуляризация почек была сохранена в 66 % случаев (код МКФ s4101.003/s4102.003), умеренные нарушения — у 6 %, тяжелые — у 23,4 %, абсолютные — у 4 % детей. В равных долях, по 9,7 %, наблюдалось нарушение васкуляризации левой почки, снижение в паренхиме (s4101.322) и выраженное нарушение кровотока в правой почке по стволу (s4101.321) (Рисунок 26).

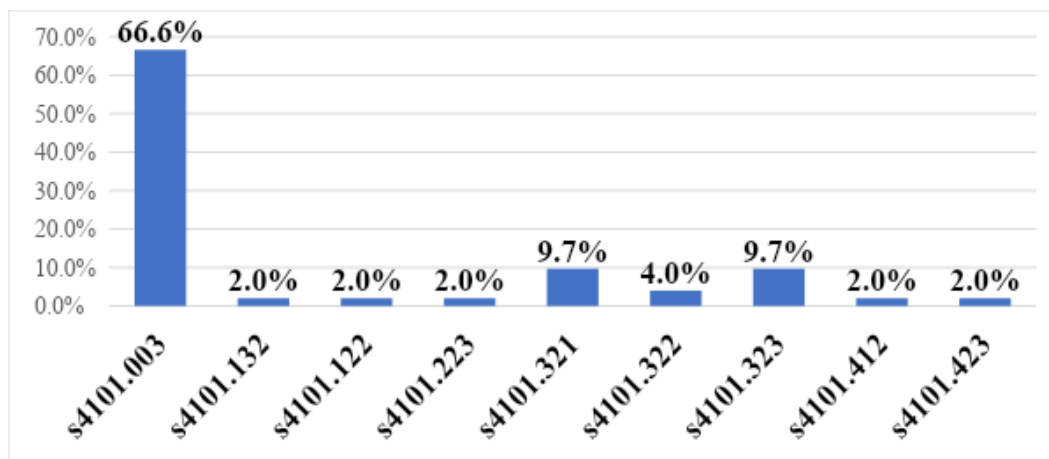


Рисунок 26 — Удельный вес детей в зависимости от степени нарушений структуры сосудов почек в категориях МКФ

В 4 % случаев зафиксировано снижение кровотока в мозговом слое паренхимы (код s6100 s4101.322/ s4101.322). Одинаково часто (по 2 %) встречались добавочная межполюсная артерия (код s6100 s4101.132), отсутствие кровотока в правой почке (код s6100 s4101.412), нарушение гемодинамики на уровне устья и ворот обеих почек (код s6100 s4101.423).

Нужно отметить, что у 3-х детей (11 %) нарушение кровотока было ввиду одностороннего мультикистоза почки и викарной гипертрофии контралатеральной почки, поэтому для описания этого случая мы применяли код структур почек, артерий и вен: s6100.442/s4101.412; s6100.371/s4101.001.

Стойкая протеинурия в основной группе на уровне следовых значений в период «мнимой ремиссии» встречалась у 36,2 % детей, из них 20 % имели легкие, 64 % — тяжелые, 16 % — абсолютные нарушения (Рисунок 27).

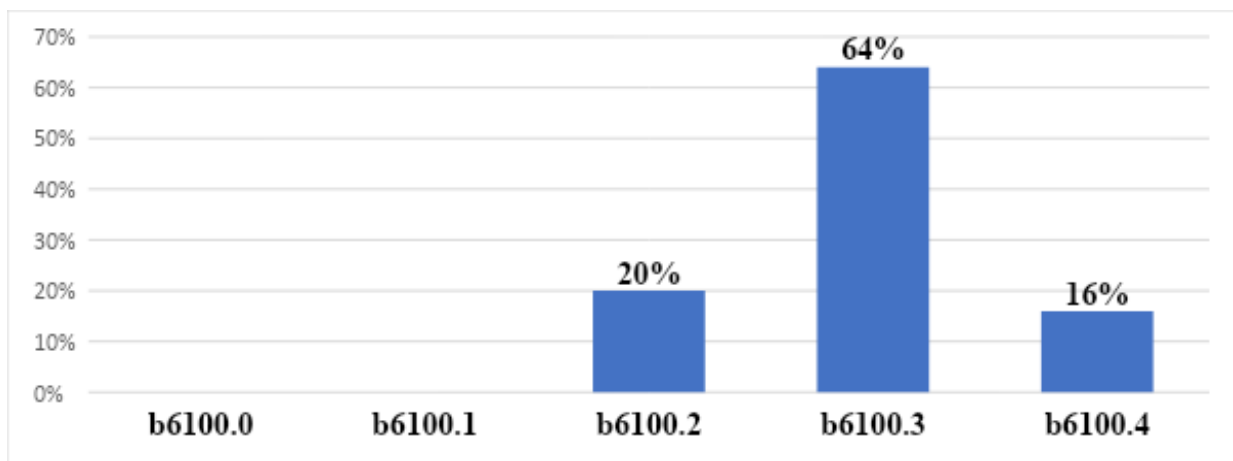


Рисунок 27 — Удельный вес детей в зависимости от степени нарушений функции фильтрации почек по уровню протеинурии в категориях МКФ

СКФ была снижена у 46,3 %, из них 65,6 % имели тяжелые, 34,4 % умеренные нарушения функции. Нужно отметить, что средний возраст дебюта заболевания составил 3 мес. (med — 3 мес., max — 28, min — 1 мес.), возраст на момент обследования 12 мес. (med — 12 мес., max — 30, min — 1 мес.). То есть снижение функции почек наблюдается у детей уже в течение первого года после манифестации заболевания.

В основной группе нарушение концентрационной функции имелось у 27,5 % (n = 19), из них гипостенурия отмечена у 10,5 % (n = 2), гиперстенурия — у 89,5 % (n = 17). Нарушения соответствовали легким в 52,9 % случаев, умеренным — в 29,4 %, тяжелым — в 5,9 % и в 11,8 % — абсолютным (Рисунок 28).

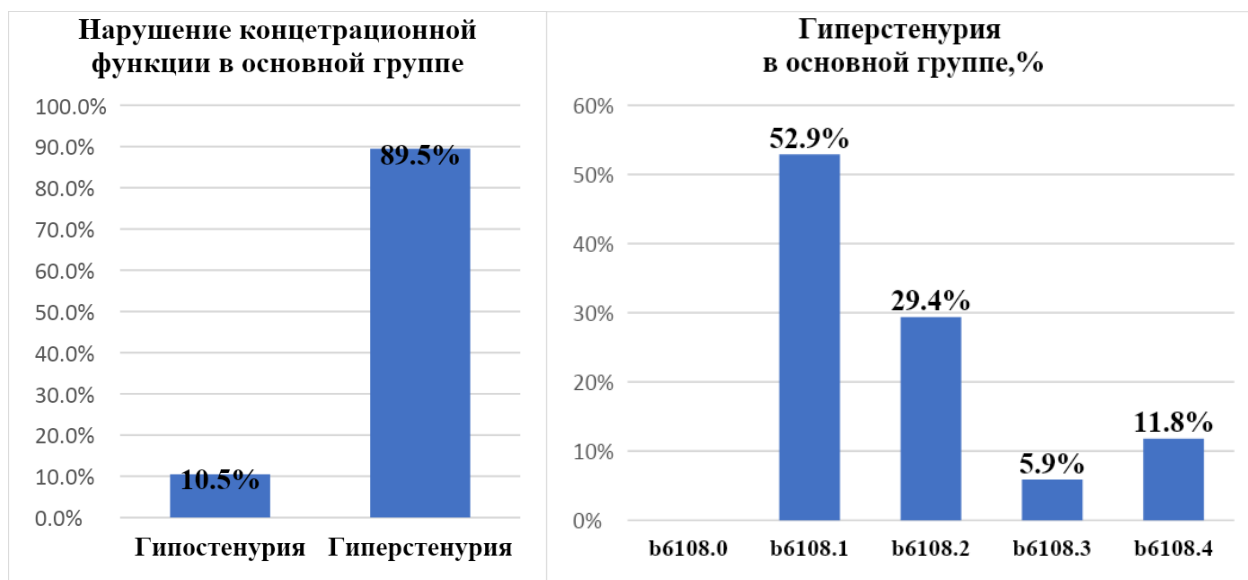


Рисунок 28 — Удельный вес детей в зависимости от степени нарушений концентрационной функции почек по показателю относительной плотности в категориях МКФ

Кодам нарушения функций мочеобразования должен предшествовать код структуры почек. Это позволяет определить, что причина нарушений связана со структурой почек, а не с гиперстенурией при других состояниях (сахарном диабете, олигоурия при шоке и пр.).

Динамическая нефросцинтиграфия была выполнена у 10,1 % детей. Одностороннее нарушение секреции отмечалось у 42,9 % детей (n = 3), из них легкие, среднетяжелые и тяжелые — по 14,3 % соответственно. Суммарный вклад в секреторную функцию не страдал ввиду одностороннего поражения в форме гидронефроза, вторично-сморщенной почки и врожденной дисплазии. Уродинамические нарушения отмечались у всех детей основной группы, из них 71,4 % (n = 5) — тяжелой степени, средней и легкой степени — по 14,3 %.

Нарушения экскреторной функции почек присутствовали в 100 % случаев, легкие — у 14,3 % ($n = 1$), средней и тяжелой степени — по 42,9 % соответственно.

Результаты интеграции показателей ДРСГ в систему МКФ показали, что уродинамические нарушения (выделение) тяжелой степени имели 5 чел., легкие и абсолютные — по одному ребенку; тяжелые секреторные нарушения — 4 пациента, умеренные — у одного, легкие — у 2-х детей; легкая и тяжелая степень нарушения экскреции — по одному случаю, умеренная — у 5 детей (Рисунок 29).

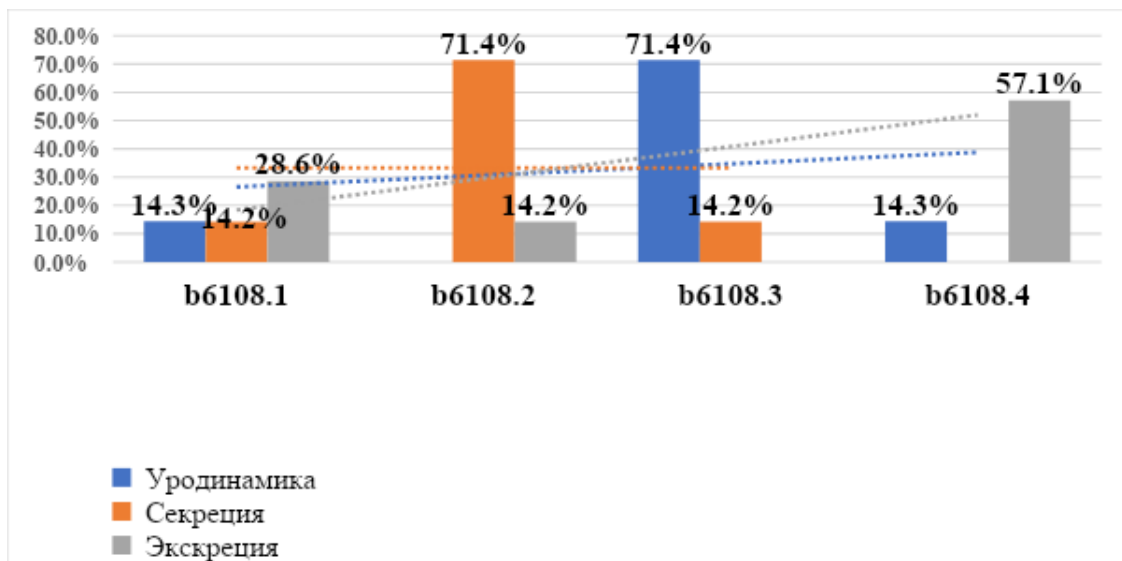


Рисунок 29 — Удельный вес детей в зависимости от степени нарушений функции по показателям ДРСГ в категориях МКФ

Необходимо отметить, что уже при проведении первого УЗ-скрининга (средний возраст — 5,8 недель, max — 8, min — 2 недели), у 1 ребенка пиелозктазия соответствовала тяжелым, у 4 детей — абсолютным нарушениям структуры. Нарушения фильтрационной функции по степени протеинурии соответствовали умеренным у 1 чел., тяжелым — у двух (28,6 %) из 7 детей; по показателю СКФ легкая степень наблюдалась у 3-х детей. Нарушения концентрационной функции почек в кодах МКФ были у 3-х (42,9 %) пациентов, по 1 случаю (14,3 %) — легкие, умеренные (гипостенурия), абсолютные (гиперстенурия). То есть результаты ДРСГ соотносятся с данными интерпретации рутинных лабораторных исследований, выраженных в кодах МКФ.

5.2 Функции сосудов почек в категориях международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья

В категориях МКФ повышение IR наблюдалось у 21 ребенка (40,4 %), у 95,2 % из них соответствовало легким нарушениям (Рисунок 30), у 4,8 % — тяжелым (Рисунок 30). У детей с гидронефротической трансформацией (3,8 %, $n = 2$) при отсутствии кровотока и сосудистого сопротивления в паренхиме повышение IR не регистрировалось («мнимые» нормальные значения гемодинамики почек).

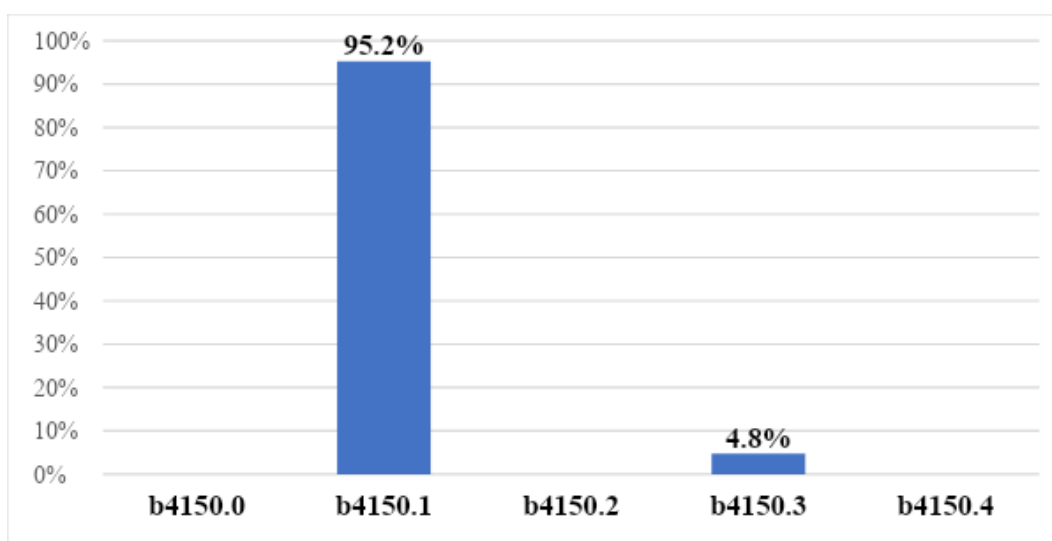


Рисунок 30 — Удельный вес детей в зависимости от степени функции артерий почек по IR сосудов почек в категориях МКФ

Выраженные в кодах МКФ показатели УЗДГ объективно отражают состояние гемодинамики, но кодирование по МКФ должно начинаться с описания нарушения структуры почек, затем структур и функций сосудов почек, что позволяет отличить локальные проявления от системных, а также не ошибиться, когда повышение IR не регистрируется при отсутствии кровотока и сосудистого сопротивления в паренхиме почки.

Концентрация VEGF-A крови и мочи оценивалась в качестве маркера эндотелиальной дисфункции сосудов почек (Таблица 33).

Таблица 33 — Нарушение функции сосудов по показателю VEGF-A крови и мочи в кодах МКФ (собственные данные)

Степень нарушений функции	VEGF-A крови	VEGF-A мочи
b5402.0 - 0-4 % - нет	95-99 пг/мл	140–146 пг/мл
b5402.1 - 5-24 % легкие	100–118 пг/мл	147–174 пг/мл
b5402.2-25–49 % умеренные	119–142 пг/мл	175–209 пг/мл
b5402.3 - 50-94 % тяжелые	143–185 пг/мл	210–273 пг/мл
b5402.4-96-100 % абсолютные	186–190 пг/мл	274-280 пг/мл

У 38 детей (55,1 %) отмечалось повышение уровня VEGF-A крови, из них 80 % имели тяжелые нарушения, по 7,5 % соответственно регистрировались умеренные и легкие нарушения. Повышение VEGF-A в моче наблюдалось у 52,5 % детей, из них 12,5 % — легкие, 17,5 % — умеренные, 22,5 % — тяжёлые нарушения (Рисунок 31).

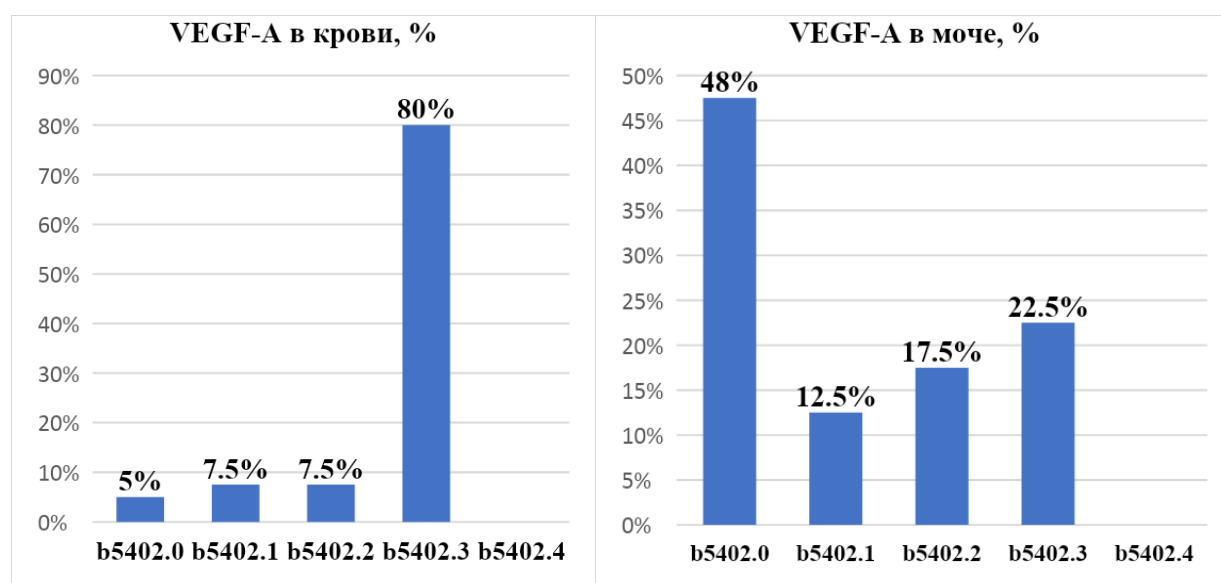


Рисунок 31 — Удельный вес детей в зависимости от степени нарушений VEGF-A в крови и моче в категориях МКФ

Применение категорий МКФ к параметрам лабораторно-инструментальных исследований позволяет объективно оценить тяжелую степень структурно-функциональных нарушений и риск формирования ХБП у детей с заболеваниями ОМС в раннем возрасте. К таковым относятся: размеры лоханки и мочеточника > 4,48 мм, снижение васкуляризации почек и повышение IR почечных артерий на

уровне ворот и устья 1,1–1,4 у детей 1–11 мес., 1,05–1,40 — у детей 12 мес. – 3 года; на уровне паренхимы 1,05–1,4 у детей 1–11 мес., 1,01–1,30 — у детей 12 мес. – 3 года; протеинурия $> 0,141$ г/л, снижение СКФ < 38 мл/мин; снижение относительной плотности мочи < 1005 и повышение > 1026 .

Таким образом, лабораторные показатели фильтрационной и концентрационной функции мочеобразования, интегрированные в систему МКФ, объективно отражают реальный объем функциональных нарушений, которые практические специалисты зачастую не рассматривают в качестве серьезной проблемы, не принимая попыток расширения диагностических исследований. А показатели ширины, длины, размеров лоханки и мочеточника, выраженные в кодах МКФ, объективно отражают степень структурных нарушений для выбора тактики, постановки целей, способов и сроков их достижения при разработке лечебно-реабилитационного маршрута, а также для оценки динамики восстановления.

5.3 Оценка эффективности оперативного, медикаментозного и физиотерапевтического лечения детей раннего возраста с заболеваниями мочевыделительной системы

Медикаментозное и физиотерапевтическое лечение проводили в соответствии с протоколами, принятыми в нашей стране [9, 101, 102]. Курсы противорецидивного лечения проводились 2–3 раза в год по 10–30 дней.

В острую фазу детям назначалась антибиотикотерапия (защищенные пенициллины, цефалоспорины 3 поколения, производные нитрофурана, препараты 8-оксихинолонового ряда) с продолжительностью курсов 10–14 дней и в дозировках согласно клиническим рекомендациям [69].

Медикаментозное лечение включало витамины с эффектом антиоксидантов (α -токоферола ацетат) в комплексе с микроэлементами (магния лактат дигидрат + пиридоксина гидрохлорид), препараты, регулирующие обмен кальция (этидроновая кислота), метаболические (левокарнитин) препараты и диуретики растительного происхождения.

В фазу ремиссии включалась физиотерапия по 2–3 курса в год 10–15 дней с чередованием курсов электрофореза аминофиллина (ингибитор фосфодиэстераз) и СМТ-терапии в стимулирующем режиме на область проекции почек.

Чтобы оценить эффекты медикаментозного и немедикаментозного лечения, был применен тест Манна-Уитни, который позволил найти значимые различия клинико-лабораторных маркеров между группами, получившими или нет определенный препарат или метод физиотерапии (приложение А).

У детей, получивших витамины группы Е, ниже количество лейкоцитов в крови ($U = 1105,5$; $p = 0,000$), эритроцитов в моче ($U = 917,0$; $p = 0,000$), размеры чашечек ($U = 1420,0$; $p = 0,000$) и мочеточника ($U = 1646,0$; $p = 0,000$), а также IR сосудов на уровне ворот ($U = 1614,5$; $p = 0,006$). Это можно объяснить антиоксидантными свойствами α -токоферола ацетата, его способностью уменьшать проницаемость сосудов и стимулировать синтез коллагена, пролиферацию клеток, тканевое дыхание [270] в том числе и на уровне почечных сосудов.

У детей, которым назначали препараты, восполняющие магний в сочетании с пиридоксином, были ниже уровень эритроцитурии ($U = 917,0$; $p = 0,000$), мочевины крови ($U = 1076,0$; $p = 0,000$), размеры мочеточника ($U = 1847,0$; $p = 0,000$), IR на уровне паренхимы почек ($U = 1476,5$; $p = 0,0001$). Фармакологическое действие препарата заключается в регуляции передачи нервных импульсов и в сокращении мышц, пиридоксин участвует в обменных процессах гладких мышц сосудов [270].

При применении препаратов этидроновой кислоты у детей были ниже VEGF-А мочи ($U = 1870,5$; $p = 0,02$), уровень лейкоцитов в крови ($U = 402,5$; $p = 0,000$) и протеинурии ($U = 333,5$; $p = 0,000$), а также размеры лоханок ($U = 1971,0$; $p = 0,02$), чашечек ($U = 1420,0$; $p = 0,000$) и ширина мочеточника ($U = 1736,5$; $p = 0,000$). Достоверное снижение IR на уровне устья сосудов почек ($U = 1448,5$; $p = 0,000$) косвенно свидетельствует об улучшении почечного кровотока, вероятно, связанного с воздействием этидроновой кислоты на обмен кальция, регулирующего проведение нервно-мышечного импульса. Препарат обладает

противовоспалительным действием в паренхиме почек, удерживает Ca^{2+} в растворенном состоянии, препятствуя образованию кристаллов в моче [270].

В группе детей, которые принимали левокарнитин, был ниже уровень VEGF-A крови ($U = 1472,5$; $p = 0,0001$) и мочи ($U = 1466,5$; $p = 0,0001$); размеры лоханок ($U = 1852,0$; $p = 0,01$), чашечек ($U = 832,5$; $p = 0,000$), ширина мочеточников ($U = 832,5$; $p = 0,000$); IR почечных сосудов на уровне устья ($U = 1873,0$; $p = 0,02$), ворот ($U = 1844,0$; $p = 0,01$) и паренхимы ($U = 1823,0$; $p = 0,01$). Левокарнитин подвергается процессу β -окисления с образованием АТФ и ацетил-КоА, улучшает белковый и жировой обмен, уменьшает образование кетокислот и анаэробный гликолиз, степень лактат-ацидоза, увеличивает запасы гликогена в мышцах и энергообмен в тканях в условиях гипоксии [270].

При назначении диуретического средства растительного происхождения оказались ниже уровень VEGF-A крови, тромбоцитов ($U = 704,5$; $p = 0,000$), концентрация мочевины ($U = 641,0$; $p = 0,0000$) и креатинина ($U = 705,0$; $p = 0,0000$), степень гематурии ($U = 794,5$; $p = 0,000$); достоверно меньшие ширина мочеточников ($U = 296,0$; $p = 0,000$), IR сосудов на уровне устья ($U = 630,0$; $p = 0,0000$) и ворот ($U = 611,5$; $p = 0,0000$). Нормализация структуры собирательной системы и функций сосудов почек, фильтрации связаны со спазмолитическим, диуретическим, противовоспалительным действием препарата [27, 72].

Дети, получившие курсы защищенных пенициллинов, имели значимо сниженные показатели VEGF-A крови и мочи ($U = 1004,5$ - $1091,0$; $p = 0,000$), лейкоцитов ($U = 997,0$; $p = 0,000$) и тромбоцитов ($U = 1500,0$; $p = 0,000$), креатинина ($U = 1403,0$; $p = 0,000$), мочевины в крови ($U = 1420,0$; $p = 0,000$), а также степень гематурии ($U = 1485,5,0$; $p = 0,000$) и протеинурии ($U = 1042,0$; $p = 0,000$), наряду с размерами лоханок и шириной мочеточника ($U = 383,0$; $p = 0,000$), IR на уровне паренхимы почек ($U = 1276,0$; $p = 0,000$).

У пациентов, которым назначали цефалоспорины, был ниже уровень VEGF-A крови ($U = 1101,0$; $p = 0,000$) и мочи ($U = 1139,0$; $p = 0,000$), размеры лоханок ($U = 1460,0$; $p = 0,000$), IR сосудов почек на уровне паренхимы ($U = 1878,5$; $p = 0,000$).

Назначение производных нитрофуранов показало снижение концентрации VEGF-A в моче ($U = 739,0$; $p = 0,000$), лейкоцитов ($U = 997,0$; $p = 0,000$), креатинина ($U = 1002,5$; $p = 0,000$) и мочевины в крови ($U = 1041,5$; $p = 0,000$); уменьшение размеров лоханки ($U = 488,5$; $p = 0,000$), IR на уровне паренхимы почек ($U = 879,0$; $p = 0,02$).

Эффективность антибактериальных препаратов обусловлена снижением степени воспалительной реакции благодаря широкому спектру противомикробного действия. Их высокая концентрация в почечной ткани сохраняется в течение 6–24 часов [270].

Проведенный анализ эффективности медикаментозных препаратов продемонстрировал возможность предотвращения тяжелых структурных, уродинамических и гемодинамических нарушений в почках.

Детям с обструктивными пиелонефритами назначали амплипульс-терапию в стимулирующем режиме на область проекции почек. У них были ниже уровни креатинина ($U = 986,5$; $p = 0,000$) и мочевины крови ($U = 1007,0$; $p = 0,000$), протеинурии ($U = 847,5$; $p = 0,000$), гематурии ($U = 770,5$; $p = 0,000$), ширина мочеточника ($U = 1256,5$; $p = 0,000$). Применение токов способствует сокращению мышечного слоя мочеточника с улучшением трофики тканей и тканевого дыхания [3], возможно, это реализуется на уровне канальцев, чем и объясняется уменьшение протеинурии.

Электрофорез аминофиллина на область проекции почек активирует гемодинамику с повышением биологически активных веществ (брадикинин, калликреин, простагландины), вазоактивных медиаторов (ацетилхолин, гистамин) с дилатацией сосудов, снижением мышечного тонуса и активацией обменно-трофических и нейрогуморальных процессов в тканях с увеличением почечного кровотока, умеренным диуретическим эффектом [120, 147, 270]. При назначении этого метода лечения мы обнаружили снижение лейкоцитов ($U = 697,5$; $p = 0,000$), креатинина ($U = 760,0$; $p = 0,000$) и мочевины крови ($U = 801,5$; $p = 0,000$); степени протеинурии ($U = 604,5$; $p = 0,000$), гематурии ($U = 614,5$; $p = 0,000$); ширины

мочеточника ($U = 1314,5$; $p = 0,000$); ИР сосудов на уровне ворот ($U = 1455,5$; $p = 0,000$) и паренхимы ($U = 1563,0$; $p = 0,000$).

Следующим этапом анализа было проспективное наблюдение за детьми основной группы в течение 24 месяцев с целью оценки эффективности лечения и реабилитации детей в категориях МКФ.

В группу было включено 24 ребенка с хроническим пиелонефритом, из них 20,8 % ($n = 5$) — с не обструктивным вариантом и 79,2 % ($n = 19$) — с пиелонефритом на фоне ВПР ОМС и уродинамических нарушений. Изолированные ВПР встречались у 84,2 % ($n = 16$) (в т.ч., ПМР — 75 %, гидронефроз — 18,7 %, дистопия почки — 6,3 %). У 3-х детей с хроническим пиелонефритом имелось сочетание ПМР и гидронефротической трансформации (10,5 %; $n = 2$), один ребенок наблюдался с гидронефрозом на фоне аномалии развития — подковообразной почки (5,3 %).

Нами оценивалось течение пиелонефрита, вид оперативного, медикаментозного лечения, реабилитационных мероприятий, функциональные показатели крови и мочи, а также параметры морфометрии почек.

Прооперированы 18 детей. 12 пациентам (85,7 %) с ПМР II–IV степени выполнена эндовезикальная коррекция рефлюкса гель-коллагеном: однократная — у 9 чел. (75 %), двукратная — у 3-х чел. (25 %). Антирефлюксную операцию по Коэну провели двум детям (14,3 %) по поводу ПМР V степени. Резекция лоханочно-мочеточникового сегмента с наложением широкого пилороуретрального анастомоза и стентированием выполнена 22,2 % детей с гидронефротической трансформацией почек. Консервативное лечение получили 5 детей.

Частота обострений пиелонефрита в группе достоверно снизилась после проведения оперативной коррекции и медикаментозного лечения, курсов противорецидивного медикаментозного и немедикаментозного лечения. До лечения обострения регистрировались у 66,7 % детей, а в течение 24 мес. наблюдения — только у 20,8 % ($\chi^2 = 15,104$; $p = 0,0001$).

Динамики лабораторных тестов и морфометрические показатели по данным УЗИ до и после лечения детей представлены в таблицах 34-35.

Таблица 34 — Динамика лабораторных показателей у детей после лечения

Признак	Уровень до начала лечения; n = 69 Me P ₂₅ ; P ₇₅	Уровень после лечения; n = 24; Me P ₂₅ ; P ₇₅	U; p
Лабораторные показатели			
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,3 [6,45; 9,55]	6,6 [6,1; 6,9]	U = 397,5; p = 0,000
Гемоглобин, г/л	120,0 [103,5; 124,5]	132,0 [126,5; 136,0]	U = 155,0; p = 0,000
СКФ, мл/мин	73,9 [64,3; 77,8]	85,6 [76,0; 98,9]	U = 285,0; p = 0,000
Креатинин, мкмоль/л	44,0 [38,5; 52,7]	50,2 [44,3; 59,1]	U = 572,5; p = 0,03
Протеинурия, г/л	0,087 [0,056; 0,137]	0,05 [0,04; 0,073]	U = 395,5; p = 0,000
Плотность мочи	1010 [1008; 1015]	1018 [1015; 1020]	U = 283,5; p = 0,000
Лейкоцитурия, впз	2,0 [2,0; 8,5]	2,0 [1,3; 3,0]	U = 595,0; p = 0,04

Таблица 35 — Динамика ультразвуковых показателей у детей после лечения

Морфометрические показатели МВС			
Признак	Уровень до начала лечения; n = 69	Уровень после лечения; n = 24	χ^2 , p
Длина, мм	42 (60,9 %)	7 (29,2 %)	$\chi^2 = 7,179$ p = 0,0009
Увеличение	27 (64,3 %)	4 (57,1 %)	
Уменьшение	15 (35,7 %)	3 (42,9 %)	
Ширина, мм	43 (62,3 %)	8 (33,3 %)	$\chi^2 = 6,041$ p = 0,014
Увеличение	22 (51,2 %)	4 (50 %)	
Уменьшение	21 (48,3 %)	4 (50 %)	
Лоханка, мм			$\chi^2 = 19,643$ p = 0,000
Увеличение	50 (72,5 %)	5 (20,8 %)	
Ширина мочеточника, мм	14 (20,3 %)	2 (8,3 %)	$\chi^2 = 1,787$ p = 0,225
Увеличение объема мочевого пузыря (мл)	19 (27,5 %)	3 (12,5 %)	$\chi^2 = 2,229$ p = 0,17

После лечения у детей отмечается повышение средней концентрации Hb (p = 0,000), показателя СКФ с 73,9 до 85,5 мл/мин. (p = 0,000), снижение уровня

протеинурии ($p = 0,000$), повышение относительной плотности мочи ($p = 0,000$) до возрастной нормы, а также нормализация уровня лейкоцитов ($p = 0,000$).

Полученные данные свидетельствуют о нормализации функций фильтрации, реабсорбции и концентрации в почечной ткани [17]. Уровень лейкоцитов мочи оставался в пределах референсных значений с тенденцией к снижению после лечения, что выступает в пользу ремиссии.

Увеличение или уменьшение ширины и длины почек отмечалось у 29,2 % детей после лечения, до лечения — у 60,9 % ($p < 0,05$). Также уменьшился размер лоханок, пиелозктазия встречалась только у 20,8 % пациентов с обструктивным пиелонефритом ($p = 0,014$). Различий в показателях ширины мочеточников и объема мочевого пузыря не получено, но после лечения гипотония встречалась вдвое реже.

Проведенный раздел работы показал, что детям с врожденными аномалиями и выраженными уродинамическими нарушениями необходима своевременная оперативная коррекция повреждений структуры МВС, однако хирургические мероприятия не позволяют в полной мере справиться с продолжающимся воспалением. Требуется диагностический мониторинг лабораторно-инструментальных показателей. Использование антибиотиков из группы пенициллинов и цефалоспоринов, растительных уросептиков, витаминно-метаболического комплекса, регуляторов обмена кальция, физиотерапии при динамическом наблюдении за детьми эффективно для предотвращения тяжелых структурных и уродинамических нарушений, улучшения кровообращения по показателю IR сосудов на уровне ворот, устья и паренхимы почек, а также для восстановления нарушенных функций по показателям VEGF-A, СКФ, протеинурии, креатинина и мочевины.

Таким образом, только мультидисциплинарный подход, преемственность и своевременность при проведении комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий способны предотвратить формирование ХБП у детей.

5.4 Разработка и оценка эффективности программы реабилитации детей раннего возраста с заболеваниями мочевыделительной системы в терминологии международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья

Целью кодирования по МКФ является выбор наиболее эффективных методов при составлении лечебно-реабилитационного маршрута. Совместно с родителями формулируется глобальная цель — это предотвращение инвалидности, достижение максимальной степени активности и уменьшение структурно-функциональных нарушений повреждений по отношению к исходному повреждению. Принимая во внимание результаты пролонгированного исследования, мы можем определить эту цель как реалистичную и достижимую за период 24 месяца (Рисунок 32).

Глобальная цель состоит из локальных целей по восстановлению структур и функций, принимаемых на минимально возможный для их осуществления период. Далее разрабатывается индивидуальная программа реабилитации, где определены цели и задачи для специалистов МРК, мониторинг целевых показателей для восстановления повреждённых структур ОМС (приложение Б).



Рисунок 32 — Цели и задачи медицинской реабилитации детей раннего возраста с заболеваниями МВС

Оценка достижения цели производится путем деления среднего значения выраженности нарушения (первая цифра определителя, которая ставится после точки в конце кода) до реабилитационного цикла на среднее значение выраженности нарушения после реабилитационного цикла. Если полученное частное меньше 1 — результаты реабилитации неудовлетворительные, $> 1 < 1,5$ — удовлетворительные, $1,5-2$ — хорошие, > 2 — отличные [161].

Категориальный профиль МКФ реализованной программы на входе и выходе показал отличные результаты по восстановлению структур (4,6), функций (6,5) в сочетании с активностью и участием — 18,75 (Таблица 36).

Таким образом, использование категорий МКФ позволяет объективно оценить степень структурно-функциональных нарушений при интерпретации рутинных лабораторных и инструментальных исследований органов ОМС у детей, разработать программу реабилитации и рассчитать ее эффективность как у одного ребенка, так и у группы пациентов.

Таблица 36 — Категориальный профиль МКФ до и после лечения в основной группе, n = 24 (собственные данные)

Признак	До лечения	Балл до лечения	После лечения	Балл после лечения
Функция фильтрации				
СКФ, мл/мин.	14 чел. b6100.0 0–4 %	0	18 чел. b6100.0 0–4 %	0
	8 чел. b6100.1 5–24 %	8	6 чел. b6100.1 5–24 %	6
	2чел. b6100.2 25–49 %	4	0 b6100.2 25–49 %	0
	0 b6100.3 50–95 %	0	0 b6100.3 50–95 %	0
	0 b6100.4 96–100 %	0	0 b6100.4 96–100 %	0
	0 b6100.5 > 100 %	0	0 b6100.5 > 100 %	0
12/6 = 2			6/6 = 1	
Канальцевые функции				
Плотность	20 чел. b6100.0 0–4 %	0	21 чел. b6100.0 0–4 %	0
	2 чел. b6100.1 5–24 %	2	0 b6100.1 5–24 %	0
	2чел. b6100.2 25–49 %	4	1 чел. b6100.2 25–49 %	2
	0 b6100.3 50–95 %	0	0 b6100.3 50–95 %	0
	0 b6100.4 96–100 %	0	2 чел. b6100.4 96–100 %	8
	0 b6100.5 > 100 %	0	0 b6100.5 > 100 %	0
6/6 = 1			10/6 = 1,7	
Протеинурия мг/л	20 чел. b6100.0 0–4 %	0	23 чел. b6100.0 0–4 %	0
	1 чел. b6100.1 5–24 %	1	1 чел. b6100.1 5–24 %	1
	2 чел. b6100.2 25–49 %	4	0 b6100.2 25–49 %	0
	1 чел. b6100.3 50–95 %	3	0 b6100.3 50–95 %	0
	0 b6100.4 96–100 %	0	0 b6100.4 96–100 %	0
	0 b6100.5 > 100 %	0	0 b6100.5 > 100 %	0
8/6 = 1,3			1/6 = 0,2	

Морфометрические показатели почек				
Длина, мм	6 чел. s6100.001/2 0-4 %	0	17 чел. s6100.001/2 0-4 %	0
	1 чел. s6100.171/2 5-24 %	1	6 чел. s6100.171/2 5-24 %	6
	3 чел. s6100.271/2 25-49 %	6	1 чел. s6100.271/2 25-49 %	2
	14 чел. s6100.371/2 50-95 %	42	0 s6100.371/2 50-95 %	0
	0 s6100.471/2 96-100 %	0	0 s6100.471/2 96-100 %	0
	0 s6100.571/2 > 100 %	0	0 s6100.571/2 > 100 %	0
49/6 = 8,2			8/6 = 1,3	
Ширина, мм	6 чел. s6100.001/2 0-4 %	0	17 чел. s6100.001/2 0-4 %	0
	2 чел. s6100.171/2 5-24 %	2	5 чел. s6100.171/2 5-24 %	5
	4 чел. s6100.271/2 25-49 %	8	3 чел. s6100.271/2 25-49 %	6
	12 чел. s6100.371/2 50-95 %	36	0 s6100.371/2 50-95 %	0
	0 s6100.471/2 96-100 %	0	0 s6100.471/2 96-100 %	0
	0 s6100.571/2 > 100 %	0	0 s6100.571/2 > 100 %	0
46/6 = 7,7			11/6 = 1,8	
Лоханка, мм	2 чел. s6100.001/2 0-4 %	0	19 чел. s6100.001/2 0-4 %	0
	2 чел. s6100.171/2 5-24 %	2	3 чел. s6100.171/2 5-24 %	3
	4 чел. s6100.271/2 25-49 %	8	1 чел. s6100.271/2 25-49 %	2
	14 чел. s6100.371/2 50-95 %	42	1 чел. s6100.371/2 50-96 %	3
	2 чел. s6100.471/2 96-100 %	8	0 s6100.471/2 96-100 %	0
	0 s6100.571/2 > 100 %	0	0 s6100.571/2 > 100 %	0
60/6 = 10			8/6 = 1,3	
Ширина мочеточника, мм	16 чел. s6100.001/2 0-4 %	0	22 чел. s6100.001/2 0-4 %	0
	2 чел. sb6100.1 5-24 %	2	2 чел. s6100.171/2 5-24 %	2
	2 чел. sb6100.2 25-49 %	4	0 s6100.271/2 25-49 %	0
	4 чел. sb6100.3 50-96 %	12	0 s6100.371/2 50-96 %	0
	0 s6100.471/2 96-100 %	0	0 s6100.471/2 96-100 %	0
	0 s6100.571/2 > 100 %	0	0 s6100.571/2 > 100 %	0
18/6 = 3			2/6 = 0,3	

Объем мочевого пузыря, мм	12 чел s6100.0 0-4 %	0	21 чел s6100.0 0-4 %	0
	6 чел s6100.1 5-24 %	6	2 чел s6100.1 5-24 %	2
	5 s6100.2 25-49 %	10	1 чел s6100.2 25-49 %	2
	1 s6100.3 50-96 %	3	0 s6100.3 50-96 %	0
	0 s6100.4 96-100 %	0	0 s6100.4 96-100 %	0
	0 s6100.5 > 100 %	0	0 s6100.5 > 100 %	0
19/6 = 3,2			4/6 = 0,7	
Восстановление активности и участия				
Поддержание здоровья (вакцинация)	6 детей d5702.0	0	24 чел. d5702.0 -вакцинация	0
	0 d5702.1	0	по национальному календарю	
	0 d5702.2		0 d5702.1	0
	18 чел. d5702.3	54	0 d5702.2	0
	(индивидуальный график, противопоказания)	0	0 d5702.3	0
	0 d5702.4	0	0 d5702.4	0
	0 d5702.5		0 d5702.5	0
54/6 = 9			0/6 = 0	
Поддержание здоровья (закаливание)	4 чел. d5702.0	0	24 чел. d5702.0	0
	0 d5702.1	0	0 d5702.1	0
	0 d5702.2	0	0 d5702.2	0
	20 детей d5702.3	60	0 d5702.3	0
	(противопоказания в большинстве методов)			
	0 d5702.4	0	0 d5702.4	0
0 d5702.5	0	0 d5702.5	0	
60/6 = 10 ИТОГО: 150,4/10 = 15,0			0/6 = 0 ИТОГО: 8,3/10 = 0,8	
Итог медицинской реабилитации: 15,0/0,8 = 18,8				

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отмечающееся в последние годы снижение показателя первичной заболеваемости в группе «Гломерулярные, тубулоинтерстициальные болезни почек, другие болезни почки и мочеточника» идет вразрез с ростом показателя впервые выявленной почечной недостаточности, что соответствует диагнозу ХБП III (А, Б), IV, V стадии, нередко с дебютом в раннем возрасте. Болезни почек остаются одной из причин, приводящих к инвалидизации детей [79].

По формам официальных статистических отчетов практически невозможно оценить динамику заболеваемости в возрастных группах детей по большинству нозологических форм заболеваний МВС.

Среди причин развития ХБП выделяют САКУТ-синдром [216, 236, 267], который встречается в 42,5 % случаев [84, 85] с проявлениями в форме пузырно-мочеточникового рефлюкса, гидронефроза, аномалий положения, количества [67, 137, 159, 227, 244], с частыми инфекционными осложнениями [35, 230, 244], также увеличивающими риск развития ХБП [248, 271]. До 90–100 % случаев у детей с пиелонефритами или в сочетании с САКУТ-синдромом регистрируется синдром дисплазии соединительной ткани [7, 8, 82, 114, 118, 134, 274].

Неблагоприятные факторы биологического анамнеза матери, гестационный пиелонефрит, сахарный диабет, анемия, преэклампсия, инфекционные заболевания в периоде беременности приводят к ФПН и гипоксии плода с нарушением органогенеза [15, 92, 228, 233, 240] и присоединением микробно-воспалительных заболеваний мочевой системы в раннем возрасте [60, 89, 137, 184, 214, 247, 256].

К ведущим маркерам воспаления почечной ткани при пиелонефрите относится мочевой синдром с бактериурией, лейкоцитурией и гематурией [164], к маркерам ХБП — нарушение фильтрационной функции по показателю СКФ [252].

В научных исследованиях васкулоэндотелиальный фактор рассматривают в разрезе механизмов нарушения процессов ангиогенеза в условиях ишемии при заболеваниях почек с формированием склероза паренхимы [210, 215, 259]. Вычислен диагностически значимый уровень VEGF-A в моче и плазме крови у

детей с ПМР и хроническим пиелонефритом [113, 116, 186], превышение которого свидетельствует о высоком риске нефросклероза из-за нарушений гемодинамики.

У детей с пиелонефритом, в т.ч. в сочетании с САКУТ-синдромом, зарегистрированы изменения скоростных показателей кровотока и повышение индекса резистентности, что может отражать компенсаторную реакцию почечных сосудов для снижения внутриклубочковой гипертензии [26], либо патологическое уменьшение толщины паренхимы на стороне выраженных уродинамических расстройств [82] вследствие отека периваскулярного пространства, обеднения кровотока в корковом веществе и флестаста в мозговом слое почек [26, 64].

Отсутствие протоколов ведения и реабилитации детей, страдающих пиелонефритами в сочетании с аномалиями развития почек, повышает риск утраты их функции [105]. Принцип мультидисциплинарного подхода поможет нефрологам, урологам и педиатрам в выборе тактики ведения пациентов.

Изучение региональных особенностей показало неравномерную динамику первичной заболеваемости по отдельным классам болезней ОМС в субъектах УрФО и рост показателя впервые выявленной почечной недостаточности у детей. Этим можно объяснить динамику болезней МПС в структуре детской инвалидности: темпы снижения числа таких детей замедлились на уровне РФ и сменились ростом в УрФО и Свердловской области в период с 2015 по 2019 гг. В структуре детской инвалидности в последние годы ВАР занимают третье место, но официально опубликованные данные не позволяют оценить структуру врожденных пороков среди детей инвалидов, поскольку современные статистические формы не выделяют их по системам [104, 106, 107]. У детей регистрируется только основная патология. Несмотря на сочетание форм патологии ОМС у детей, они не входят в показатели официальной статистики.

Анализ 1585 статистических форм N 025–1/у, заполненных врачом — детским нефрологом в 2019 году в одном из районов г. Екатеринбурга, показал, что 70 % первичных обращений представлены микробно-воспалительными заболеваниями (пиелонефриты, циститы), в т.ч. на фоне метаболических нарушений. У 12 % детей регистрируются нарушения уродинамики

(гидронефрозы, ПМР, пороки развития МВС), у 9 % — метаболические нарушения, тубулярные (4 %), гломерулярные (3 %) и диспластические (2 %) заболевания. Пик микробно-воспалительных, тубулярных, гломерулярных, метаболических заболеваний приходится на 5–9 лет, в то время как пик уродинамических и диспластических болезней — на грудной и ранний возраст.

Проведено лонгитюдное когортное исследование детей раннего возраста с заболеваниями МВС. Отбор в основную группу проводился с 2018 по 2021 гг. в несколько этапов с дальнейшим диспансерным наблюдением до 2023 г.

На первом этапе выполнен ретроспективный анализ УЗ-скрининга 2502 детей в возрасте $6,3 \pm 1,4$ нед. (mediana 2, min 2, max 8). Анализ показал наличие аномалий ОМС у 26,5 %. На втором этапе нефрологом отобраны 302 ребенка в возрасте 3–36 мес., направленных с амбулаторных приемов, из дневного или круглосуточного стационара ГАУЗ СО ДГБ № 8 г. Екатеринбурга, где им был верифицирован острый, хронический пиелонефрит или ТИН. Дальнейший отбор детей основной группы ($n = 69$) производился по следующим критериям: возраст — от 3 до 36 мес. (медиана 12 мес., $P_{25} - 7,0$, $P_{75} - 21,0$), изменения органов ОМС по результатам УЗИ, мочевого синдром. Критерии не включения в основную группу: недоношенность, врожденные TORCH-инфекции, органическое поражение ЦНС, генетические и хромосомные болезни, наследственные первичные обменные нефропатии. Медиана возраста детей в группе сравнения ($n = 35$) — 12 мес. ($P_{25} - 9,0$, $P_{75} - 12,0$). Включены дети I–II группы здоровья, не имеющие заболеваний МВС. Соотношение полов: в основной группе Д : М = 1,6:1, в контрольной — Д : М = 1,3:1.

Структура заболеваний ОМС в основной группе: острый пиелонефрит — 33,3 % ($n = 23$); хронический пиелонефрит — 62,3 % ($n = 43$); хронический ТИН — 4,3 % ($n = 3$). Острые пиелонефриты были представлены необструктивными, в т. ч. дисметаболическими вариантами. У детей с хроническим пиелонефритом преобладали вторичные формы, обусловленные пороками почек и уродинамическими нарушениями (76,1 %; $n = 35$), включая изолированные: ПМР — у 39,5 % ($n = 17$), гидронефрозы — 11,6 % ($n = 5$), дистопии — 2,3 % ($n = 1$).

Диспластические нарушения выявлены у 9,3 % детей: мультикистоз односторонний — 7,0 % ($n = 3$); гипоплазия почки — 2,3 % ($n = 1$). У 18,6 % детей ($n = 8$) имелась сочетанная патология: ПМР и гидронефротическая трансформация (11,6 %, $n = 5$), по 2,3 % — гидронефроз, ПМР и гипоплазии почки; гидронефроз и подковообразная почка; дистопии, ПМР и гипоплазии.

Хроническому течению патологии почек в раннем возрасте способствуют ВПР МВС, которые являются органическим фоном для микробно-воспалительных процессов с развитием склероза почечной ткани в перспективе [255].

Дети с пиелонефритом на фоне врожденных пороков и грубых нарушений уродинамики ($n = 35$, 50,7 %) имели ранние клинико-лабораторные проявления (медиана возраста манифестации процесса 2,0 месяца [P_{25} -1,0; P_{75} -7,0]). Надо отметить, что у детей с заболеваниями ОМС при отсутствии ВПР мочевой системы, но при наличии указаний на неблагоприятные факторы в период внутриутробного развития, также достаточно рано появляется мочевой синдром (Ме — 4 месяца, $p = 0,004$). У 30,4 % детей дебют патологии проявлялся уже к окончанию неонатального периода. Это может быть обусловлено гипоксическим повреждением ткани почки [117] и нарушениями уродинамики.

Только в основной группе отмечался высокий индекс отягощенности генеалогического и биологического анамнеза, и чаще, чем в группе контроля, — выраженный индекс ($p < 0,05$). Низкий индекс (0–0,2) отягощенности генеалогического анамнеза встречался у 91,4 % у семей контрольной группы ($\chi^2 = 12,536$; $p = 0,006$).

Дети основной группы имели меньшие рост и массу при рождении ($p < 0,05$) и дальнейшее отставание в росте на 1–2 см по сравнению с контрольной группой. Все различия массы и роста нивелировались на втором году жизни. Большинство детей основной группы имели своевременный темп нервно-психического развития.

Хороший уровень резистентности отмечался у 80,0 % детей контрольной и только у 55,1 % основной группы ($p = 0,013$). Эпизоды острой инфекции являлись триггером к началу мочевого синдрома у 30,4 % детей ($n = 21$). 62,3 % детей основной группы имели заболевания ЖКТ (гастроинтестинальная аллергия,

дисбиоз и кандидоз кишечника, функциональные заболевания кишечника, острые кишечные инфекции ($\chi^2 = 5,858$; $p = 0,019$). Наряду с заболеваниями почек в основной группе у 26,1 % детей ($n = 18$) регистрировались заболевания половой системы (вульвиты, синехии половых губ у девочек, крипторхизм, гидроцеле, гипоспадия полового члена у мальчиков ($\chi^2 = 7,287$; $F = 0,016$; $p = 0,007$)). По поводу различных синдромов перинатальной энцефалопатии наблюдались 90 % детей основной и 51,4 % контрольной группы ($\chi^2 = 19,360$; $p < 0,001$). Максимальное количество симптомов НДСТ в основной группе было выявлено в мочевыделительной системе (73,9 %), в ССС — у 59,4 %, в мышечной системе — у 53,6 % детей, в контрольной группе детей значительно реже ($p < 0,005$). Это свидетельствует о полисистемном поражении, которое способствует реализации патологии ОМС уже в первые годы жизни [134].

Средний возраст матерей к моменту зачатия ребенка в основной группе был на 2,1 года, отцов — на 2,6 года выше, чем в контрольной ($p < 0,05$).

К факторам риска возникновения патологии ОМС в раннем возрасте относится соматическая патология у матерей, в первую очередь заболевания МВС, которые могут быть генетически детерминированы [256]. Заболевания ЖКТ и сердечно-сосудистой системы, болезни крови осложняют течение беременности и приводят к морфофункциональным нарушениям плаценты [31, 188, 247].

Исследование показало, что вероятность формирования патологии ОМС у детей раннего возраста повышается при наличии в анамнезе матери фетоплацентарной недостаточности (ОШ = 9,444; ДИН–ДИВ = 1,193–74,790; $p = 0,01027$), заболеваний репродуктивных органов (ОШ = 10,607; ДИН–ДИВ = 2,350–47,870; $p = 0,00019$), патологии плаценты (ОШ = 17,000; ДИН–ДИВ = 2,187–132,139; $p = 0,00036$) на фоне беременности, при наличии сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, аритмия) (ОШ = 10,264; ДИН–ДИВ = 1,301–80,994; $p = 0,00973$), болезней крови (ОШ = 6,938; ДИН–ДИВ = 2,407–19,99; $p = 0,00390$), мочевыделительной (ОШ = 4,993; ДИН–ДИВ = 1,378–18,088; $p = 0,00813$) и пищеварительной системы (ОШ = 3,765; ДИН–ДИВ = 1,026–13,810; $p = 0,04055$).

Наиболее информативными признаками для прогнозирования высокого или низкого риска хронической болезни почек у детей раннего возраста в уравнениях с вычислением дискриминантной функции являются: отягощенность генеалогического анамнеза по заболеваниям МВС, стигмы мочевой системы, патология ЖКТ у ребенка, перевод на искусственное вскармливание до 3 мес., протеинурия в период ремиссии, пиелозктазия после микции, нарушение васкуляризации и повышение IR на любом из уровней сосудов почек.

Была рассчитана математическая прогнозная модель при помощи метода «деревья решений» в совокупности данных детей основной и контрольной группы. Для построения модели прогноза риска заболеваемости использован алгоритм 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 пиелокаликотктазии (Q63.8) и ПМР (Q62.7) у детей с предикторами в анамнезе матери: болезни крови и ЖКТ, патология плаценты, гестационный сахарный диабет.

Отклонения здоровья детей основной группы соотносятся с характером вскармливания: к 3 месяцу жизни на естественном вскармливании находилась 50,7 % из них, в контрольной группе — 74,3 % (ОШ = 2,806). К 6 мес. удельный вес детей на грудном вскармливании составил 36,2 % и 62,9 % соответственно ($p = 0,01$). К году 15,9 % детей основной группы получали грудное молоко (в контрольной группе — 45,7 % (ОШ = 4,440; ДИН–ДИВ = 1,759–11,211). Перевод на искусственное вскармливание совпадал с появлением мочевого синдрома, вероятно, в связи с напряжением метаболических процессов и снижением иммунитета [22, 29, 58].

Анализ особенностей клинических проявлений заболевания 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 %). Манифестация патологии ОМС у детей появлялась на 1-м году лихорадкой, интоксикацией и болевым синдромом, к 2-3 годам присоединились дизурические проявления. Мочевой синдром в остром

периоде характеризуется лейкоцитурией, гематурией и диагностически значимой бактериурией. Такие результаты согласуются с литературными данными [75].

В периоде ремиссии острого и хронического пиелонефрита у детей основной группы число лейкоцитов в моче было выше, чем в контрольной ($p = 0,04$).

Гематурия наблюдалась у 5,8 % детей с обструктивными пиелонефритами ($Me = 12,0$; $P_{25} = 6,0$; $P_{75} = 18,8$). Средний уровень лейкоцитов крови был достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Ряд исследователей описывают миграцию лейкоцитов и цитотоксических ферментов в зону очага в почечной ткани [253] в периоде ремиссии пиелонефрита, поддерживающую процесс воспаления без участия бактериальной составляющей, усилением адгезии эритроцитов и тромбоцитов к сосудистой стенке и повторной ишемии [232] из-за тромбоза мелких сосудов с разрастанием соединительной ткани [180]. В нашем исследовании это подтверждается повышенным уровнем тромбоцитов и эритроцитов у детей основной группы в сравнении с контрольной ($p < 0,05$). То есть даже в период ремиссии хронического процесса в почках запускается данный механизм с вероятностью исхода в склероз [128], со снижением СКФ ($rs = 0,27$, $p = 0,024$) и большей частотой следовой протеинурии ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. В половине случаев с хроническим обструктивным пиелонефритом (54,3 %) СКФ определялась как 2-я стадия ХПБ с дебютом в первые месяцы жизни [234]. Нарушение концентрационной функции было у 27,5 % детей основной группы ($n = 19$), в т. ч. гипостенурия — 10,5 %, гиперстенурия — 89,5 %.

При изучении морфометрических показателей почек у детей основной группы в сравнении с контрольной было найдено статистически значимое увеличение размеров: обеих 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 ($RD\ U = 300,0$; $p = 0,001$; $RS\ U = 581,0$; $p = 0,001$), объема мочевого пузыря ($U = 765,0$; $p = 0,001$) и толщины его стенки ($U = 695,5$; $p = 0,001$). Ширина паренхимы почек у детей основной группы была больше, чем в группе контроля ($RD\ U = 553,5$; $p = 0,001$; $RS\ U = 643,0$;

$p = 0,001$). Подобные изменения объясняются физиологической гипотонией, а также течением воспалительных и обструктивных процессов мочевых путей [12]. По данным УЗДГ у детей основной группы зафиксировано увеличение систолической, диастолической скорости кровотока ($p < 0,05$) и повышение IR ($p < 0,05$) на уровне ворот, устья и паренхимы почек с обеих сторон. Повышение скоростных показателей и IR на всех уровнях сосудов почек указывают на отек и вазоконстрикцию при воспалении, либо на развитие склероза паренхимы почек [2, 63] и запуск компенсаторных механизмов устранения внутри клубочковой гипертензии [26, 64, 182].

Васкулоэндотелиальный фактор (VEGF-A) отражает состояние сосудистой стенки и эндотелия у детей с патологией почек. Рассмотрев эффективность диагностического метода — определение VEGF-A с помощью вероятного способа обработки патентованных данных Аверченко М.В. [113] и Морозова Д.В. [114] — было сделано заключение о высокой специфичности и чувствительности обоих методов, позволяющее говорить о качественной и точной модели с возможностью использования уровня VEGF-A детей в качестве контроля с детьми с заболеваниями почек в качестве маркера повреждения почечной ткани [112]. В связи с этим VEGF-A у детей основной группы ($n = 39$) был значительно выше как в крови ($p = 0,001$), так и в моче ($p = 0,03$) в сравнении с нормальными значениями в группе контроля ($n = 20$), что косвенно указывает на развитие механизма эндотелиальной дисфункции в результате гипоксического повреждения ткани почки при воспалении и наличии обструкции мочевых путей [24, 186, 200, 210, 215, 239]. Установлено, что VEGF-A в крови у пациентов с острым пиелонефритом без бактериурии (Ме-140 пг/мл) ниже, чем с бактериурией (Ме-640 пг/мл), достоверно выше у детей с хроническим пиелонефритом (836 пг/мл, $H = 7,723$; $p = 0,021$). У последних при наличии гематурии был наиболее высокий уровень VEGF-A (Ме-1800 пг/мл) и значимо выше, чем у детей с хроническим (Ме-770,0 пг/мл) и острым (Ме-416,0 пг/мл) пиелонефритом без гематурии ($H = 7,01$; $p = 0,03$). Уровень VEGF-A увеличивается при наличии уратурии (Ме-1020 пг/мл ($H = 6,94$; $p = 0,03$)) как в

группе детей с острым (420,0 пг/мл), так и с хроническим пиелонефритом (680,0 пг/мл).

VEGF-A оказался выше ($H = 11,69$; $p = 0,003$) у детей с хроническим течением 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 в случае снижения свидетельствует об истощении компенсаторных механизмов неоангиогенеза, риске формирования необратимых структурных изменений в почках [10, 40, 91, 96, 186, 168, 269].

Достоверное увеличение VEGF-A в моче найдено у детей с нарушением кровотока по стволу почечной артерии (Me-246,0; $U = 1932,0$; $p < 0,03$), что может быть связано с выделением VEGF-A с мочой в результате уродинамических нарушений. У детей с увеличением размеров 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 ($r_s = 0,5$; $p = 0,004$).

Таким образом, получены убедительные доказательства того, что VEGF-A в крови и моче является маркером неблагоприятного развития пиелонефритов у детей при оценке изменений его уровня в совокупности с бактериурией, гематурией, уратурией, а также со скоростными показателями кровотока. Также нами найдены признаки компенсации почечного кровотока по различиям уровня VEGF-A в крови у детей с наличием бактериурии или при ее отсутствии на фоне пиелонефрита, а также по увеличению кровотока в контралатеральной почке при его снижении на уровне паренхимы и устья почечной артерии.

Вышеизложенное подтверждает важную роль эндотелиальной дисфункции и сосудистых повреждений почек в патогенезе заболеваний МВС. Дальнейшие доказательства получены при исследовании уровня VEGF-A у детей с наличием предикторов, для которых установлены взаимосвязи с формированием врожденных аномалий развития и стойких структурных нарушений МВС.

Получены различия уровней VEGF-A в биосредах детей при наличии у матери заболеваний крови и ОМС ($p < 0,05$). Найдено повышение VEGF-A в крови

и моче детей при указании на предшествующие аборт у матери ($p < 0,001$). Это может быть обусловлено избыточной экспрессией VEGF-A, что вызывает рост aberrантных ангиомоподобных сосудистых структур в тканях [268].

При отсутствии указаний со стороны матери на патологию плаценты, урогенитального тракта, пре- и эклампсии, заболеваний крови во время беременности отмечен более высокий уровень VEGF-A в крови и моче детей ($p < 0,05$), чем в группе, в которой фактор присутствует. Возможно, уровень VEGF-A у детей без отягощенного анамнеза является оптимальным для васкуло- и ангиогенеза в процессе органогенеза. Эти данные согласуются с опубликованными результатами исследований, в которых значительное снижение VEGF-A в крови детей, родившихся от матерей с преэклампсией, патологией плаценты, хронической соматической и урогенитальной патологией в периоде беременности, относят к неблагоприятным прогностическим признакам, связанным с включением антиангиогенных механизмов [138]. Это еще раз подтверждает, что уровень VEGF-A в биосредах в качестве предиктора ХБП у детей раннего возраста следует оценивать в сочетании с клинико-анамнестическими маркерами.

Установлено, что уровень VEGF-A в крови пациентов от физиологических родов был выше (734,71 пг/мл; $p < 0,001$), чем у детей с оперативным родоразрешением в анамнезе (651,36, $p < 0,001$); в моче, напротив, VEGF-A оказался ниже (174,0 пг/мл; $p < 0,001$) при самостоятельных, чем у детей после оперативных родов (227,14 пг/мл). Можно предположить, что концентрация VEGF-A у детей от физиологических родов является оптимальной и способствует нормальному васкуло- и ангиогенезу ребенка.

Концентрация VEGF-A снижается в крови у детей на естественном вскармливании к концу первого года жизни, а в моче становится выше, чем у детей на искусственном вскармливании ($p < 0,001$). Предполагается, что компоненты грудного молока, возможно, микроРНК, принимают участие в эпигенетических механизмах, способных повлиять на течение патологии почек. В разрезе концепции метаболического программирования питанием в течение 1000 дней развития ребенка, полученные нами данные о взаимосвязи продолжительности грудного

вскармливания и концентрации VEGF-A в биосредах открывают перспективу дальнейших исследований в этом направлении [18].

Нами была проведена оценка структурно-функциональных нарушений мочевыделительной системы и эффективность лечебно-реабилитационного маршрута детей раннего возраста с заболеваниями почек в категориях МКФ.

Коды структурных нарушений мочевыделительной системы по МКФ проводились по разделам s6-структуры, относящимся к урогенитальной и репродуктивной системам): s610 — структура МВС, s6100 — почки, s6101 — мочеточник, s6102 — мочевой пузырь, s6108 — структура МВС, другая уточненная (лоханки, чашечки); и по разделу s4-структуры сердечно-сосудистой, иммунной и дыхательной систем: s4101 — артерии, s4102 — вены.

Код функции мочеобразования — b610. Функции почечной фильтрации обозначаются кодом b6100 (фильтрация), концентрационная функция — код b6108 (функции мочеобразования, другие уточненные). Функции кровеносных сосудов обозначаются кодом b415, функции артерий — b 4150. Для оценки VEGF-A использовался код b5402 — белковый обмен.

Оценка изменений структур и функций в МКФ осуществлялась при помощи определителя, который имеет 4 степени от ничтожных до абсолютных. Мы отталкивались от возрастных нормативов для выбранных параметров при проведении рутинных лабораторных исследований, УЗИ почек, мочеточников, мочевого пузыря и УЗДГ сосудов почек [37, 38, 136, 148].

Применение категорий МКФ к параметрам лабораторно-инструментальных исследований позволяет объективно оценить тяжелую степень структурно-функциональных нарушений и риск формирования ХБП у детей с заболеваниями ОМС в раннем возрасте. К таким параметрам относятся: размеры лоханки и мочеточника > 4,48 мм, снижение васкуляризации почек и повышение IR почечных артерий на уровне ворот и устья 1,1–1,4 у детей 1–11 мес., 1,05–1,40 у детей 12 мес. – 3 года; на уровне паренхимы — 1,05–1,4 у детей 1–11 мес., 1,01–1,30 у детей 12мес. – 3 года; протеинурия — > 0,141 г/л, снижение СКФ — < 38 мл/мин.; снижение относительной плотности мочи — < 1005 и повышение — > 1026.

Таким образом, показатели ширины, длины, размеров лоханки и мочеточника, лабораторные показатели фильтрационной и концентрационной функции мочеобразования, интегрированные в систему МКФ, объективно отражают реальный объем структурно-функциональных нарушений, которые практические специалисты зачастую не рассматривают в качестве серьезной проблемы, не принимая попыток расширения диагностических исследований.

МКФ является оптимальным инструментом для обоснования плана лечения и реабилитации детей с заболеваниями мочевыделительной системы.

Первоначально проведен анализ эффективности медикаментозного и физиотерапевтического лечения. В острую фазу пиелонефрита и при обострении хронического пиелонефрита детям назначалась антибактериальная терапия (защищенные пенициллины), цефалоспорины 2–3 поколения, производные нитрофурана, препараты 8-оксихинолонового ряда с продолжительностью курсов 10–14 дней и в дозировках согласно клиническим рекомендациям.

В комплекс медикаментозного лечения входили: витамины с эффектом антиоксидантов (α -токоферола ацетат) и с микроэлементами (препараты магния), препараты, регулирующие обмен кальция (этидроновая кислота), метаболические (левокарнитин) и диуретические средства растительного происхождения. В программу реабилитации в фазе ремиссии включалась физиотерапия 2–3 курса в год длительностью 10–15 дней, с чередованием методик: курсы электрофореза аминифиллина и СМТ-терапия в стимулирующем режиме на область почек.

Найдены различия клинико-лабораторных маркеров между группами, получившими / или нет определенный препарат или метод физиотерапии.

Более низкими оказались количество лейкоцитов в крови в группе детей, получивших защищенные пенициллины, нитроксолин, токоферола ацетат, препараты этидроновой кислоты, диуретические средства растительного происхождения, электрофорез аминифиллина на область почек ($p = 0,000$); количество тромбоцитов в крови в группе детей, получивших защищенные пенициллины, диуретические средства растительного происхождения ($p = 0,000$); степень гематурии у пациентов, получивших защищенные пенициллины,

токоферола ацетат, препараты, восполняющие магний в сочетании с пиридоксином, диуретические средства растительного происхождения, амплипульс в стимулирующем режиме или электрофорез аминофиллина на область почек ($p = 0,000$); концентрация мочевины крови у детей, получивших препараты, восполняющие магний в сочетании с пиридоксином, защищенные пенициллины, нитроксолин, диуретические средства растительного происхождения, амплипульс в стимулирующем режиме или электрофорез аминофиллина на область почек ($p = 0,000$); концентрация креатинина крови у детей, получивших защищенные пенициллины, препараты 8-оксихинолонового ряда, диуретические средства растительного происхождения, электрофорез аминофиллина на область почек ($p = 0,000$); VEGF-A крови у детей, получивших левокарнитин ($p = 0,0001$), защищенные пенициллины, цефалоспорины, диуретические средства растительного происхождения, амплипульс в стимулирующем режиме на почки ($p = 0,0000$); VEGF мочи у детей, получивших препараты этидроновой кислоты ($p = 0,02$), левокарнитин ($p = 0,0001$), защищенные пенициллины, цефалоспорины, препараты 8-оксихинолонового ряда ($p = 0,000$); уровень протеинурии у детей, получивших препараты этидроновой кислоты, защищенные пенициллины, амплипульс в стимулирующем режиме или электрофорез аминофиллина на область почек ($p = 0,000$).

Достоверно выше была СКФ у пациентов, получивших курсы токоферола ацетата и препаратов группы нитрофурана ($p = 0,000$).

Были значимо меньше морфометрические показатели: размеры лоханок у детей, получивших препараты этидроновой кислоты ($p = 0,02$), левокарнитин ($p = 0,01$), защищенные пенициллины, цефалоспорины, препараты 8-оксихинолонового ряда ($p = 0,000$); размеры чашечек у детей, получивших токоферола ацетат, препараты этидроновой кислоты, левокарнитин ($p = 0,000$); ширина мочеточника у пациентов, получивших токоферола ацетат, препараты, восполняющие магний в сочетании с пиридоксином, препараты этидроновой кислоты, левокарнитин, диуретические средства растительного происхождения, защищенные

пенициллины, амплипульс в стимулирующем режиме или электрофорез аминофиллина на область почек ($p = 0,000$).

Достоверно ниже был IR сосудов на уровне ворот у детей, получивших токоферола ацетат ($p = 0,006$), левокарнитин ($p = 0,01$), на уровне паренхимы у получивших препараты, восполняющие магний в сочетании с пиридоксином ($p = 0,0001$), электрофорез аминофиллина на область почек ($p = 0,000$), защищенные пенициллины, цефалоспорины, препараты 8-оксихинолонового ряда ($p = 0,02$), левокарнитин ($p = 0,01$), на уровне устья сосудов почек у получивших препараты этидроновой кислоты ($p = 0,000$), левокарнитин ($p = 0,02$).

На следующем этапе у 24 детей основной группы с хроническим пиелонефритом на протяжении 24 месяцев оценивалась эффективность оперативного, медикаментозного и физиотерапевтического лечения. Из них оперативное лечение получили 18 человек, которым проведены: эндовезикальная коррекция рефлюкса гелем-коллагеном (12 чел. с ПМР II–IV степени: 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).

Курсы противорецидивного медикаментозного и физиотерапевтического лечения продолжительностью 10–30 дней проводились по 2–3 раза в год.

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

Динамика лабораторных показателей показала снижение воспалительного синдрома по уровню лейкоцитов в крови ($p = 0,000$), улучшение функции фильтрации по повышению СКФ к исходному уровню (73,9 мл/мин. и 85,5 мл/мин. соответственно; $p = 0,000$) и снижению протеинурии ($p = 0,000$), а также повышение концентрационной функции почек по показателю относительной плотности мочи ($p = 0,000$).

Анализ морфометрических показателей по данным УЗИ-исследования почек до и после лечения показал, что увеличение или уменьшение ширины и длины

почек отмечалось у 29,2 % детей после лечения, тогда как до лечения — у 60,9 % ($p < 0,05$), пиелозктазия встречалась только у 20,8 % пациентов с обструктивным пиелонефритом ($p = 0,014$). Различий в показателях ширины мочеточников и объема мочевого пузыря не получено, но после лечения гипотония встречалась вдвое реже.

Таким образом, хирургическая коррекция, курсы медикаментов и физиотерапии при динамическом наблюдении за детьми показали высокую эффективность в предотвращении тяжелых структурных, уродинамических, циркуляторных нарушений и восстановлении функций почек, что выражено в нормализации размеров лоханки и ширины мочеточников, IR сосудов на уровне ворот, устья и паренхимы почек, VEGF, креатинина и мочевины, а также в снятии ограничений активности по коду d5702.0 (поддержание здоровья — вакцинация и закаливание). Получены отличные результаты реабилитации по категориальному профилю МКФ [161], по восстановлению структур (4,6), функций (6,5), в сочетании с активностью и участием — 18,75 у детей с заболеваниями ОМС в раннем возрасте.

ВЫВОДЫ

1. Микробно-воспалительные заболевания мочевых путей составляют 70 % первичных обращений детей к врачу-нефрологу. В структуре патологии основной группы 76,1 % хронических пиелонефритов представлен 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 (Ме 1020, 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 (Ме 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 (приложение В, Г), 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 33) и нефрологического (Рисунок 34) 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 вместе с прилагаемой интерпретацией структурно-функциональных нарушений в терминологии МКФ облегчит процесс оценки исходного реабилитационного статуса и реабилитационного 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 (Таблица 37).

Тактика ведения пациентов амбулаторного и стационарного звена общепедиатрического профиля

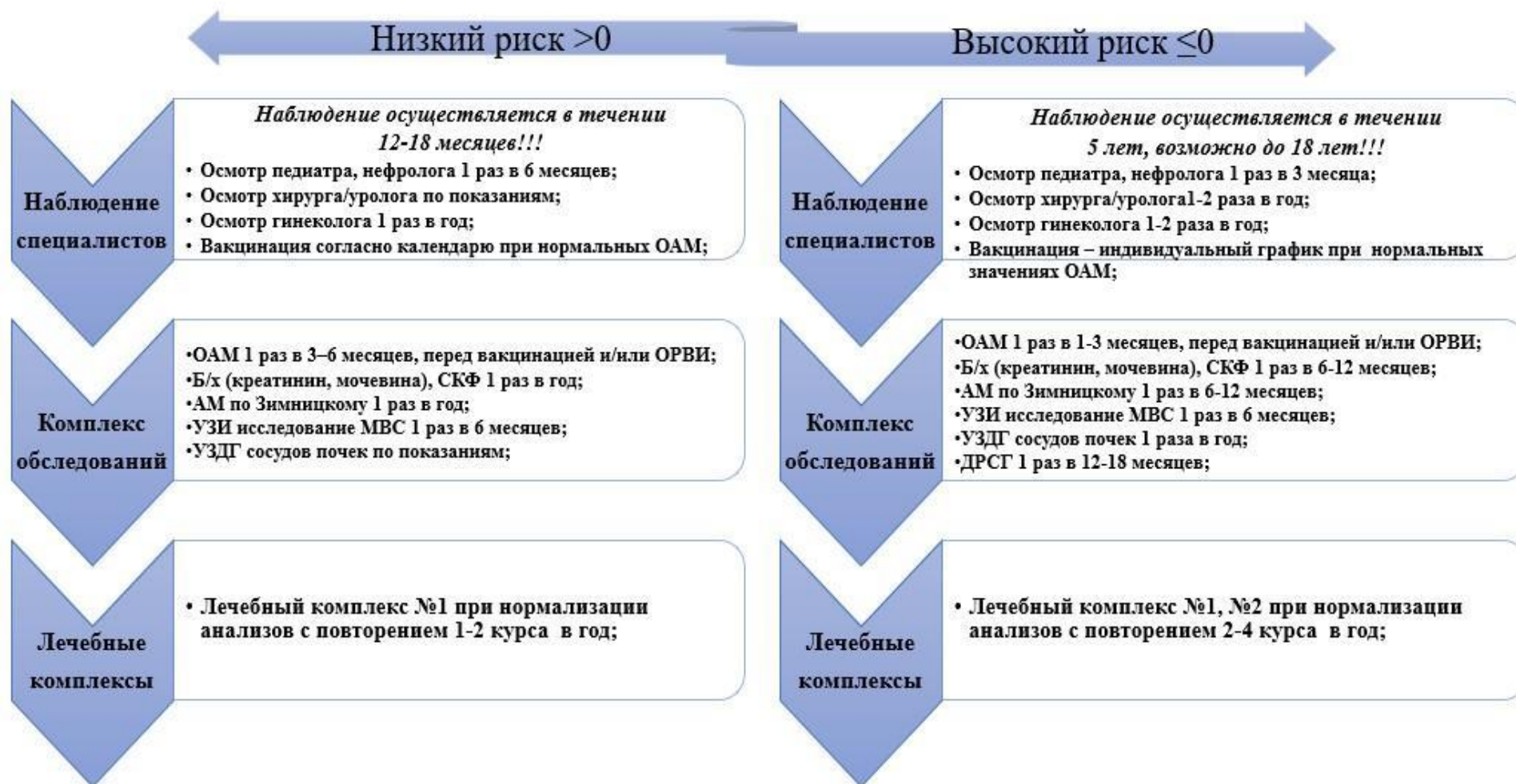


Рисунок 33 — Лечебно-диагностический алгоритм наблюдения детей с патологией ОМС в МО I уровня / педиатрического профиля (собственные данные)

Тактика ведения пациентов амбулаторного и стационарного звена нефрологического профиля

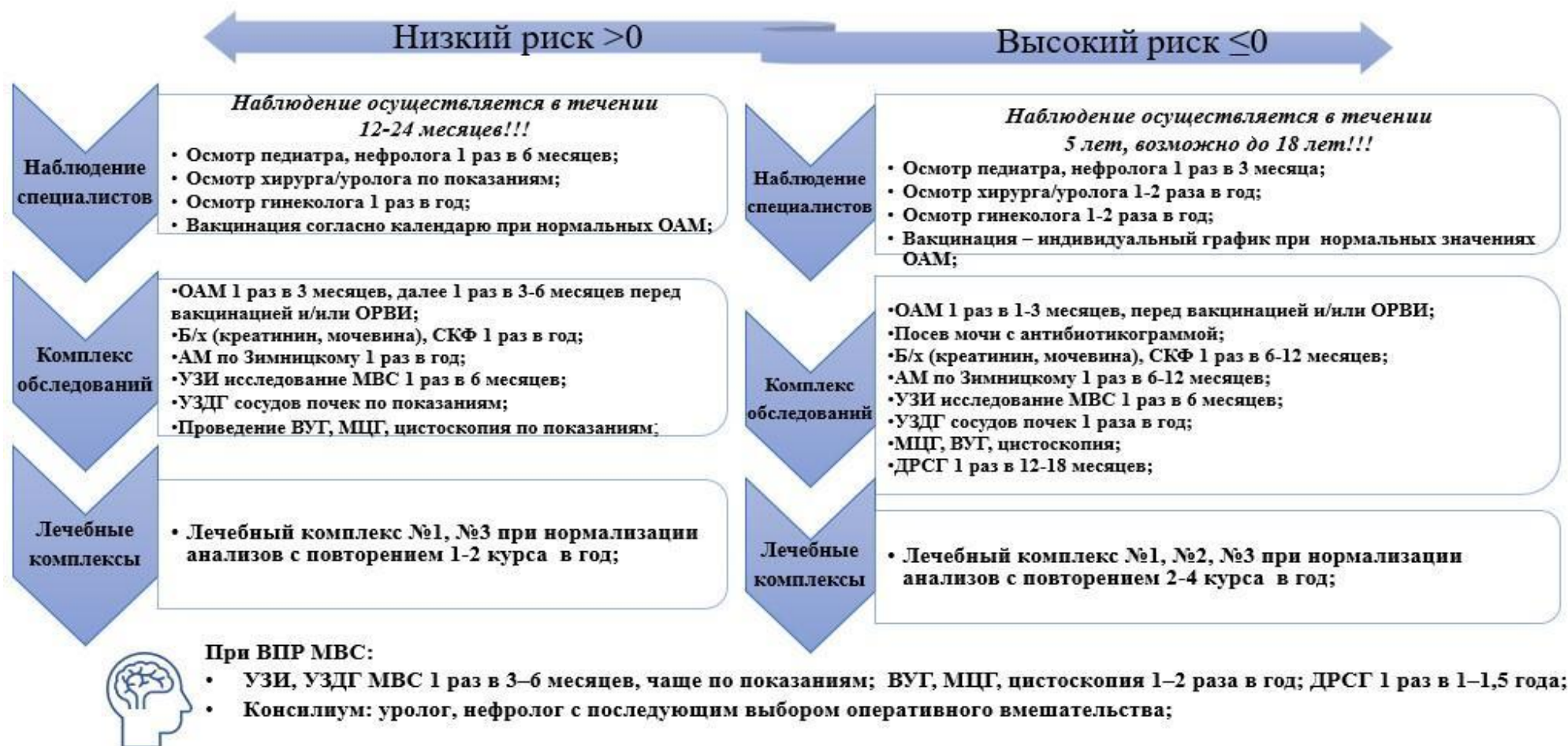


Рисунок 34 — Лечебно-диагностический алгоритм наблюдения детей с патологией ОМС
в МО II-III уровня / нефрологического профиля (собственные данные)

Таблица 37 — 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	– 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	– 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	– 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

Примечание: * при наличии показаний.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАР	– врожденные аномалии развития
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВПР МВС	– врожденные пороки развития мочевыделительной системы
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДРСГ	– динамическая реносцинтиграфия
ДЦП	– детский церебральный паралич
ЖКТ	– желудочно–кишечные заболевания
ЗВУР	– задержка внутриутробного развития
ИМВП	– инфекция мочевыводящих путей
ЛФК	– лечебная физкультура
ОМС	– органы мочевой системы
МПС	– мочеполовая система
МКБ	– мочекаменная болезнь
МКБ Х	– международная классификация болезней Х пересмотра
МКФ	– международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья
МО	– медицинская организация
МР	– медицинская реабилитация
МРК	– мультидисциплинарная реабилитационная команда
НДСТ	– недифференцированная дисплазия соединительной ткани
ОШ	– отношение шансов
ПиН	– пиелонефрит
ПМР	– пузырно-мочеточниковый рефлюкс
ПЭ	– пиелозктазия
РФ	– Российская Федерация
РФП	– радиофармпрепарат
САД	– систолическое артериальное давление
СВВД	– синдром висцеро-висцеральной дисфункции

СД	– сахарный диабет
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СМТ	– синусоидальные модулированные токи
СМУ	– средний многолетний уровень
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
ССС	– сердечно-сосудистая система
ССТД	– синдром соединительно-тканной дисплазии
ТИН	– тубулоинтерстициальный нефрит
УЗДГ	– ультразвуковая доплерография
УЗИ	– ультразвуковое исследование
УрФО	– Уральский федеральный округ
ФПН	– фетоплацентарная недостаточность
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХВЗ	– хронические воспалительные заболевания
ХМАО	– Ханты-Мансийский автономный округ
ЧЛС	– чашечно-лоханочная система
ЦДК	– цветное доплеровское картирование
ЦМВИ	– цитомегаловирусная инфекция
ЯНАО	– Ямало-Ненецкий автономный округ
BCG / БЦЖ	– Bacillus Calmette-Gurin / Бацилла Кальмета-Герена
CAKUT	– congenital anomalies kidney and urinary tract / врожденные аномалии почек и мочевого тракта
IR	– индекс резистентности сосудов почек
VEGF-A	– васкулоэндотелиальный фактор роста А

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдукадирова, Н. Б. Роль дисплазий соединительной ткани в развитии патологии различных систем организма / Н. Б. Абдукадирова, Д. Т. Раббимова, З. Б. Хаятова. – DOI 10.31549/2542-1174-2020-3-126-135 // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2020. – № 3. – С. 126–135.
2. Аверченко, М. В. Эхографические критерии механизмов прогрессирования хронической болезни почек у детей / М. В. Аверченко // Трансляционная медицина. – 2016. – Т. 3, № 6. – С. 46–58.
3. Аверьянова, Н. И. Основы физиотерапии : учебное пособие для студентов, обучающихся по специальности "Педиатрия" / Н. И. Аверьянова, И. А. Шипулина. – Изд. 2-е, доп. и перераб. – Ростов-на-Дону : Феникс, 2010. – 213 с. – (Высшее медицинское образование. Медицина). – ISBN 978-5-222-17309-1.
4. Албакова, М. Х. Нефротоксический эффект тяжелых металлов / М. Х. Албакова, Х. А. Албакова, Ф. Х. Б. Аушева // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2016. – № 42–43. – С. 50–57.
5. Алешин, И. В. Фитотерапия в лечении инфекции мочевыводящих путей у детей / И. В. Алешин, Ю. Е. Зайцев. – Текст : электронный // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 5. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_20866348_94046456.pdf (дата обращения: 16.10.2023).
6. Анализ уронефрологической заболеваемости детей в Российской Федерации за период 2000-2017 гг. / А. А. Никушина, А. В. Сивков, Е. В. Касатонova, О. И. Аполихин. – DOI 10.29188/2222-8543-2020-12-2-4-12 // Экспериментальная и клиническая урология. – 2020. – № 2. – С. 4–12.
7. Арсентьев, В. Г. Наследственные нарушения соединительной ткани как конституциональная основа полиорганной патологии у детей / В. Г. Арсентьев, В. С. Баранов, Н. П. Шабалов. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2019. – 239 с. – ISBN 978-5-299-00970-5.
8. Ассоциированная патология у детей с дисплазией соединительной ткани

/ Э. А. Юрьева, В. С. Сухоруков, Е. С. Воздвиженская [и др.] // Практика педиатра. – 2019. – № 3. – С. 32–38.

9. Аухадеев, Э. И. Новый методологический подход к реабилитации пациентов на основе международной классификации функционирования / Э. И. Аухадеев, Р. А. Бодрова // Вестник восстановительной медицины. – 2014. – №1. – С. 6–10.

10. Базарный, В. В. Клинико-диагностическое значение определения васкулоэндотелиального фактора роста в оценке прогрессирования пиелонефрита у детей / В. В. Базарный, М. В. Аверченко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – Т. 59, № 2. – С. 26–40.

11. Байко, С. В. Хроническая болезнь почек у детей: определение, классификация и диагностика / С. В. Байко. – DOI 10.28996/2618-9801-2020-1-53-70 // Нефрология и диализ. – 2020. – Т. 22, № 1. – С. 53–70.

12. Балльная система оценки нарушений уродинамики верхних мочевых путей у детей первых трех лет жизни с врожденным гидронефрозом / В. В. Ростовская, Н. А. Хватынец, Г. И. Кузовлева, К. М. Матюшина. – DOI 10.15690/vgramn1136 // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2020. – Т. 75, № 6. – С. 617–630.

13. Барскова, Э. Г. Медико-социальная экспертиза у пациентов с хронической почечной недостаточностью / Э. Г. Барскова, Л. Р. Гинятуллина // Вестник современной клинической медицины. – 2012. – Т. 5, № 3. – С. 26–28.

14. Бета-2-микроглобулин как биомаркер при хронической болезни почек / И. Т. Муркамилов, К. А. Айтбаев, Ж. А. Муркамилова [и др.]. – DOI 10.24412/9215-0365-2021-59-2-45-55 // The Scientific Heritage. – 2021. – № 59-2(59). – С. 45–55.

15. Брагина, Т. В. Особенности течения беременности, состояния плода и новорожденного у матерей с железодефицитной анемией / Т. В. Брагина, Ю. А. Петров // Главный врач Юга России. – 2021. – № 2(77). – С. 46–48.

16. Бурэ, Н. П. Гидрокинезиотерапия в комплексной медицинской реабилитации детей 1 года жизни (лечебно-оздоровительная программа «Умные

рыбки») / Н. П. Бурэ, Г. А. Сулова // Педиатр. – 2017. – Т. 8, спецвыпуск. – С. М68-69.

17. Васильев, А. О. Эмбриональные аспекты врожденных аномалий почек и мочевых путей (sakut-синдром) / А. О. Васильев, А. В. Говоров, Д. Ю. Пушкарь // Вестник урологии. – 2015. – № 2. – С. 47–60.

18. Васкуло-эндотелиальный фактор роста в грудном молоке / Ю. Н. Дементьева, А. П. Черданцев, Д. Р. Долгова [и др.]. – DOI 10.21508/1027-4065-2022-67-3-61-65 // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67, № 3. – С. 61–65.

19. Власов, Т. Д. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? / Т. Д. Власов, Н. Н. Петрищев, О. А. Лазовская. – DOI 10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 76–84.

20. Влияние алкоголя на пренатальное развитие плода / А. М. Зиганшин, А. Г. Ящук, А. Р. Мулюков [и др.]. – DOI 10.20333/25000136-2022-4-5-12 // Сибирское медицинское обозрение. – 2022. – № 4 (136). – С. 5–12.

21. Влияние загрязненного атмосферного воздуха на частоту врожденных пороков развития (на примере региона) / В. А. Кирюшин, Н. А. Боботина, М. А. Демченко, Т. В. Моталова. – DOI 10.17816/PAVLOVJ109333. – Текст : электронный // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2023. – Т. 31, № 1. – URL: <https://journals.eco-vector.com/pavlovj/article/view/109333/113038> (дата обращения: 16.10.2023).

22. Влияние различных видов вскармливания на соматическую и инфекционную заболеваемость детей первого года жизни / Е. В. Матвеева, Т. И. Легонькова, О. В. Войтенкова, О. Н. Штыкова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 32–35.

23. Влияние социально-экономических показателей на заболеваемость детского населения Республики Башкортостан / Л. Р. Рахматуллина, Р. А. Сулейманов, Т. К. Валеев [и др.]. – DOI 10.47470/0044-197X-2021-65-6-565-572 // Здравоохранение Российской Федерации. – 2021. – Т. 65, № 6. – С. 565–572.

24. Влияние транскрипционных факторов, VEGF и протеиназ на прогрессирование рака почки / Л. В. Спирина, И. В. Кондакова, Е. А. Усынин [и др.]. – DOI 10.21294/1814-4861-2018-17-4-67-74 // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 67–74.

25. Внутриутробные инфекции: диагностика, лечение, профилактика / А. Л. Заплатников, Н. А. Коровина, М. Ю. Корнева, А. В. Чебуркин // Медицина неотложных состояний. – 2013. – № 1 (48). – С. 25–33.

26. Возможности доплерографического исследования почечных сосудов для оптимизации нефропротективной терапии у детей с аномалиями почек и коррегированными обструктивными уропатиями / О. Б. Кольбе, А. Б. Моисеев, А. В. Труфанова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2011. – Т. 90, № 3. – С. 29–34.

27. Вознесенская, Т. С. Фитотерапия в лечении инфекции мочевой системы у детей / Т. С. Вознесенская, Е. К. Кутафина // Педиатрическая фармакология. – 2007. – Т. 4, № 5. – С. 38–40.

28. Восстановительное лечение детей с хроническим пиелонефритом / М. А. Хан, Е. В. Новикова, А. Б. Моисеев [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2011. – Т. 90, № 3. – С. 128–131.

29. Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей у детей - актуальная проблема педиатрии / Г. А. Маковецкая, Л. И. Мазур, М. В. Куршина [и др.] // Практическая медицина. – 2021. – Т. 19, № 6. – С. 38–42.

30. Вялкова, А. А. Современные подходы к диагностике и лечению ренальной инфекции у детей / А. А. Вялкова, В. А. Гриценко. – DOI 10.24884/1561-6274-2018-22-3-72-87 // Нефрология. – 2018. – Т. 22, № 3. – С. 72–87.

31. Генетические предикторы хронической болезни почек у детей / Б. Е. Искендерова, Ж. А. Мусабекова, А. Ж. Кабдрахманова [и др.] // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2022. – № 2. – С. 12–15.

32. ГОСТ Р 57960-2017. Реабилитация инвалидов. Оценка результатов реабилитационных услуг. Основные положения = Rehabilitation of disabled people. Evaluation of rehabilitation services outcomes. Fundamentals: национальный стандарт

Российской Федерации : утвержден и введен в действие Приказом Росстандарта от 17.11.2017 N 1778-ст : введен впервые : дата введения 2019-01-01 / подготовлен ФГБУ «Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта» ; Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, ФГУП «Российский научно-технический центр информации по стандартизации, метрологии и оценке соответствия». – Москва : Стандартинформ, 2017. – 14 с. – Текст : непосредственный.

33. Гудков, Р. А. Причины и факторы риска сочетанной патологии у детей / Р. А. Гудков, О. Е. Коновалов // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2016. – Т. 24, № 2. – С. 144–152.

34. Даминова, М. А. Хроническая болезнь почек у детей: этиология, классификация и факторы прогрессирования / М. А. Даминова. – DOI 10.20969/VSKM.2016.9(2).36-41 // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, № 2. – С. 36–41.

35. Детская нефрология : руководство для врачей / Т. Ю. Абасеева, Е. Г. Агапов, Н. Н. Бабенко [и др.]. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2011. – 696 с. – ISBN 978-5-89481-867-2.

36. Детская нефрология: учебник / под ред. П. В. Шумилова, Э. К. Петросян, О. Л. Чугуновой. – Москва : МЕДпресс-информ, 2018. – 616 с. – ISBN 9785000305850.

37. Детская ультразвуковая диагностика : учебник. / под общ. ред. М. И. Пыкова, К. В. Ватолина. – Москва : Видар, 2001. – 668 с. – ISBN: 5-88429-057-8.

38. Детская ультразвуковая диагностика : учебник. В 5 томах. Т. 2. Уронефрология / М. И. Пыков, А. И. Гуревич, Н. А. Кошечкина [и др.]. – Москва : Видар, 2014. – 240 с. – ISBN 978-5-88429-214-7.

39. Дисплазия соединительной ткани и нервно-мышечная дисфункция мочевого пузыря у детей (обзор литературы) / Д. Ю. Латышев, Н. А. Текутьева, Ю. Ф. Лобанов [и др.] // Нефрология. – 2016. – Т. 20, № 2. – С. 39–47.

40. Дисфункция эндотелия при экспериментальной гипергомоцистеинемии / Н. Н. Цыбилов, Е. В. Фелелова, П. П. Терешков, С. В. Измествев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2016. – Т. 60, № 3. – С. 42–46.

41. Дорофиев, Н. Н. Роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности (обзор литературы) / Н. Н. Дорофиев. – DOI 10.12737/article_5b1a0351210298.18315210 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – № 68. – С. 107–116.

42. Дремина, Н. Н. Эндотелины в норме и патологии / Н. Н. Дремина, М. Г. Шурыгин, И. А. Шурыгина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 10-2. – С. 210-214.

43. Заболеваемость детского населения России (0-14 лет) в 2011 году: статистические материалы. Часть V / Г. А. Александрова, Г. С. Лебедев, Е. В. Огрызко [и др.]. – Москва, 2012. – 144 с. – Текст : электронный // Министерство здравоохранения Российской Федерации : официальный сайт. – 2023. – URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/6686-statisticheskaya-informatsiya> (дата обращения: 16.10.2023).

44. Заболеваемость детского населения России (0-14 лет) в 2012 году: статистические материалы. Часть V / Г. А. Александрова, Г. С. Лебедев, Е. В. Огрызко [и др.]. – Москва, 2013. – 144 с. – Текст : электронный // Министерство здравоохранения Российской Федерации : официальный сайт. – 2023. – URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/8029-statisticheskaya-informatsiya-2012> (дата обращения: 16.10.2023).

45. Заболеваемость детского населения России (0-14 лет) в 2014 году : статистические материалы. Часть V / Г. А. Александрова, А. В. Поликарпов, Е. В. Огрызко [и др.]. – Москва, 2015. – 145 с. – Текст : электронный // Министерство здравоохранения Российской Федерации : официальный сайт. – 2023. – URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9479-statisticheskaya-informatsiya-za-2014> (дата обращения: 16.10.2023).

46. Заболеваемость детского населения России (0-14 лет) в 2015 году : статистические материалы. Часть V / Г. А. Александрова, А. В. Поликарпов, Н. А.

Голубев [и др.]. – Москва, 2016. – 143 с. – Текст : электронный // Министерство здравоохранения Российской Федерации : официальный сайт. – 2023. – URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskii-sbornik-2015-god> (дата обращения: 16.10.2023).

47. Заболеваемость детского населения России (0-14 лет) в 2016 году : статистические материалы. Часть V / Г. А. Александрова, А. В. Поликарпов, Н. А. Голубев [и др.]. – Москва, 2017. – 144 с. – Текст : электронный // Министерство здравоохранения Российской Федерации : официальный сайт. – 2023. – URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskii-sbornik-2016-god> (дата обращения: 16.10.2023).

48. Заболеваемость детского населения России (0-14 лет) в 2017 году : статистические материалы. Часть V / А. В. Поликарпов, Г. А. Александрова, Н. А. Голубев [и др.]. – Москва, 2018. – 144 с. – Текст : электронный // Министерство здравоохранения Российской Федерации : официальный сайт. – 2023. – URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskii-sbornik-2017-god> (дата обращения: 16.10.2023).

49. Заболеваемость детского населения России (0-14 лет) в 2020 году с диагнозом, установленным впервые в жизни : статистические материалы. Часть V / Е. Г. Котова, О. С. Кобякова, В. И. Стародубов [и др.]. – Москва : Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, 2021. – 147 с. – ISBN 978-5-94116-042-6. – DOI 10.21045/978-5-94116-042-6. – Текст : электронный. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_50218739_23655679.pdf (дата обращения: 16.10.2023).

50. Заболеваемость детского населения России (15-17 лет) в 2012 году : статистические материалы. Часть IX / Г. А. Александрова, Г. С. Лебедев, Е. В. Огрызко [и др.]. – Москва, 2013. – 148 с. – Текст : электронный // Министерство здравоохранения Российской Федерации : официальный сайт. – 2023. – URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/8029-statisticheskaya-informatsiya-2012> (дата обращения: 16.10.2023).

51. Заболеваемость детского населения России (15-17 лет) в 2014 году : статистические материалы. Часть IX / Г. А. Александрова, А. В. Поликарпов, Е. В. Огрызко [и др.]. – Москва, 2015. – 147 с. – Текст : электронный // Министерство здравоохранения Российской Федерации : официальный сайт. – 2023. – URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9479-statisticheskaya-informatsiya-za-2014> (дата обращения: 16.10.2023).

52. Заболеваемость детского населения России (15-17 лет) в 2015 году : статистические материалы. Часть IX / Г. А. Александрова, А. В. Поликарпов, Н. А. Голубев [и др.]. – Москва, 2016. – 147 с. – Текст : электронный // Министерство здравоохранения Российской Федерации : официальный сайт. – 2023. – URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskije-i-informatsionnye-materialy/statisticheskij-sbornik-2015-god> (дата обращения: 16.10.2023).

53. Заболеваемость детского населения России (15–17 лет) в 2016 году : статистические материалы. Часть IX / Г. А. Александрова, А. В. Поликарпов, Н. А. Голубев [и др.]. – Москва, 2017. – 148 с. – Текст : электронный // Министерство здравоохранения Российской Федерации : официальный сайт. – 2023. – URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskije-i-informatsionnye-materialy/statisticheskij-sbornik-2016-god> (дата обращения: 16.10.2023).

54. Заболеваемость детского населения России (15-17 лет) в 2017 году : статистические материалы. Часть IX / А. В. Поликарпов, Г. А. Александрова, Н. А. Голубев [и др.]. – Москва, 2018. – 148 с. – Текст : электронный // Министерство здравоохранения Российской Федерации : официальный сайт. – 2023. – URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskije-i-informatsionnye-materialy/statisticheskij-sbornik-2017-god> (дата обращения: 16.10.2023).

55. Заболеваемость детского населения России (15-17 лет) в 2020 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы / Е. Г. Котова, О. С. Кобякова, В. И. Стародубов [и др.]. – Москва : Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, 2021. – 151 с. – ISBN 978-5-94116-044-0. – DOI 10.21045/978-5-94116-044-0. – Текст : электронный. – URL:

https://www.elibrary.ru/download/elibrary_50218820_69861428.pdf (дата обращения: 16.10.2023).

56. Заболеваемость населения России в 2009 году : статистические материалы. Часть III / Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Департамент развития медицинской помощи и курортного дела ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Росздрав. – Москва : ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2010. – 128 с. – Текст : электронный // Министерство здравоохранения Российской Федерации : официальный сайт. – 2023. – URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7559-statisticheskaya-informatsiya> (дата обращения: 16.10.2023).

57. Зайденварг, Г. Е. Исследование дисморфизма эритроцитов с помощью фазово-контрастной микроскопии, рН, осмолярности мочи у детей с гематурией / Г. Е. Зайденварг // Педиатр. – 2016. – Т. 7, № 2. – С. 193–194.

58. Захарова, И. Н. Совершенствование детских молочных смесей - на пути приближения к женскому молоку / И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева, Е. А. Гордеева // Медицинский совет. – 2016. – № 1. – С. 90–97.

59. Здравоохранение в России, 2021 : статистический сборник / Федеральная служба государственной статистики (Росстат). – Москва, 2021. – 171 с. – Текст : электронный. – URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf> (дата обращения: 16.10.2023).

60. Зеленцова, В. Л. Гипоксия плода - риск развития врожденных пороков органов мочевого выделения / В. Л. Зеленцова, О. И. Мышинская // Вестник УГМУ. – 2015. – № 2–3. – С. 198–201.

61. Значение дисплазии соединительной ткани при вторичном пиелонефрите у детей пубертатного возраста / О. В. Сидорович, В. И. Горемыкин, С. Ю. Елизарова [и др.]. – DOI 10.17513/srms.1116 // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2020. – № 3. – С. 59–63.

62. Значение эндотелия сосудов в регуляции местного кровотока / Г. А. Жумаева, М. Р. Рахматова, В. З. Жалолова, Н. М. Юлдашева // Биология и интегративная медицина. – 2020. – № 4 (44). – С. 44–57.

63. Зорин, И. В. Значение нарушений внутрипочечной гемодинамики в формировании и прогрессировании тубулоинтерстициального поражения почек у детей / И. В. Зорин, А. А. Вялкова, Л. В. Ванюшина // Лечащий врач. – 2016. – № 1. – С. 63–65.

64. Зорин, И. В. Изменения параметров внутрипочечной гемодинамики у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и рефлюкс-нефропатией / И. В. Зорин, А. А. Вялкова // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2013. – № 4. – С. 1–14.

65. Иванов, В. В. Фармакоэкономическая эффективность фитотерапии в комплексном лечении пиелонефрита / В. В. Иванов, В. П. Саганов // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2015. – № 2 (102). – С. 12–14.

66. Иванова, И. Е. Эколого-биогеохимические аспекты распространенности вариантов развития почек у детей / И. Е. Иванова, А. А. Трефилов, В. А. Родионов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2011. – № 1. – С. 25–32.

67. Игнатова, М. С. Sakut-синдром у детей / М. С. Игнатова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91, № 6. – С. 141–144.

68. Инфекция мочевой системы у детей. Руководство для врачей / под ред. В. В. Длина [и др.]. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – Москва : Оверлей, 2017. – 422 с. – ISBN 978-5-85493-201-1.

69. Инфекция мочевыводящих путей у детей: клинические рекомендации / разработчики Союз педиатров России, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. – Текст : электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/281_2 (дата обращения: 28.08.2023).

70. Исследование ассоциации полиморфных маркеров генов семейства IL1 (IL1B И ILRA) с клиническими вариантами пиелонефрита / Е. И. Кондратьева, А. А. Терентьева, Н. В. Тарасенко [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 60–64.

71. Калинина, И. Н. Международная классификация функционирования, как инструмент оценки реабилитационного потенциала в спортивной медицине / И. Н. Калинина // Актуальные вопросы современной медицины. – 2021. – С. 23–29.

72. Канефрон Н в купировании недиабетической глюкозурии у пациентов с рецидивирующим течением инфекции верхних мочевыводящих путей / Б. А. Бердичевский, В. Б. Бердичевский, В. А. Шидин [и др.]. – DOI 10.18565/urology.2021.3.28-32 // Урология. – 2021. – № 3. – С. 28–32.

73. Каримджанов, И. А. Хроническая болезнь почек у детей: проблемы артериальной гипертензии / И. А. Каримджанов, Г. Х. Исканова, Н. А. Исраилова // Нефрология. – 2019. – Т. 23, № 5. – С. 47–55.

74. Кирилина, С. А. Инфекции мочевыводящих путей в практике педиатра / С. А. Кирилина, И. М. Османов // Практика педиатра. – 2020. – № 2. – С. 24–32.

75. Клинико-лабораторные особенности течения инфекции мочевыводящих путей у детей первых трех лет жизни на современном этапе / А. Ни, Е. В. Сергеева, О. Г. Быкова, О. В. Семешина. – DOI 10.34215/1609-1175-2021-4-41-45 // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2021. – № 4 (86). – С. 41–45.

76. Клинико-эпидемические особенности инфекции мочевыводящих путей у детей Приморского края / А. Ни, Е. В. Сергеева, О. Г. Быкова, О. В. Семешина. – DOI 10.34215/1609-1175-2019-4-10-13 // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2019. – № 4. – С. 10–14.

77. Клинические «маски» пиелонефрита у детей (случаи из практики) / Г. Р. Сагитова, А. А. Антонова, В. М. Середа, М. Г. Гернер. – DOI 10.29039/1992-6499-2023-1-116-120 // Астраханский медицинский журнал. – 2023. – Т. 18, № 1. – С. 116–120.

78. Клинические рекомендации : [раздел сайта]. – Текст : электронный // Cardio-rus.ru : [сайт Ассоциации детских кардиологов России]. – URL: <https://cardio-rus.ru/recommendations/all/?page=1> (дата обращения: 16.10.2023).

79. Кондакова, Н. А. Инвалидность детского населения как медико-социальная проблема / Н. А. Кондакова, Л. Н. Нацун. – Текст : электронный // Здоровье человека, теория и методика физической культуры и спорта. – 2019. – № 4(15). – С. 285–296. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_41540226_11313912.pdf (дата обращения: 28.08.2023).

80. Кочкина, С. С. Актуальные вопросы патогенеза, клинического течения и диагностики цитомегаловирусной инфекции / С. С. Кочкина, Е. П. Ситникова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2016. – № 3. – С. 57–67.

81. Кочкина, С. С. Цитомегаловирусная инфекция у детей / С. С. Кочкина, Е. П. Ситникова // Детские инфекции. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 39–44.

82. Крыганова, Т. А. Частота аномалий органов мочевой системы и функциональное состояние почек в зависимости от степени выраженности дисплазии соединительной ткани у детей / Т. А. Крыганова, В. В. Длин. – DOI 10.21508/1027-4065-2016-61-3-81-86 // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 3. – С. 81–86.

83. Кузьмин, В. Н. Место и роль микоплазменной инфекции в структуре воспалительных заболеваний органов малого таза / В. Н. Кузьмин // Гинекология. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 21–26.

84. Кутырло, И. Э. САКУТ - синдром у детей / И. Э. Кутырло, Н. Д. Савенкова. – DOI 10.24884/1561-6274-2017-3-18-24 // Нефрология. – 2017. – Т. 21, № 3. – С. 18–24.

85. Лысова, Е. В. Частота САКУТ-синдрома в этиологической структуре хронической болезни почек (ХБП) у детей и подростков / Е. В. Лысова, Н. Д. Савенкова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 4. – С. 212–213.

86. Любчик, В. Н. Лечебное применение натуральных минеральных питьевых вод Крыма у взрослых и детей: метод. рекомендации / В. Н. Любчик, Н. П. Буглак, Н. Н. Каладзе. – Евпатория : [б. и.], 2013. – 22 с.

87. Медицинская реабилитация детей, оперированных по поводу гидронефроза / И. В. Погонченкова, М. А. Хан, Е. В. Новикова, Н. А. Микитченко. – DOI 10.32687/0869-866X-2019-27-si1-667-670 // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2019. – Т. 27, № S. – С. 667–670.

88. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) / Всемирная Организация Здравоохранения. – Текст : электронный // ЗдравМедИнформ : онлайн справочник здравоохранения и медицины. – URL: <https://zdravmedinform.ru/icf.html?ysclid=lo441rz896108428562> (дата обращения: 16.10.2023).

89. Мирошниченко, М. С. Влияние хронической внутриутробной гипоксии на морфофункциональные особенности органов мочевыделительной системы плодов и новорожденных / М. С. Мирошниченко, В. Д. Марковский, И. В. Сорокина. – DOI 10.26641/1997-9665.2013.2.57-60 // Морфология. – 2013. – Т. 7, № 2. – С. 57–60.

90. МКБ-11 для ведения статистики смертности и заболеваемости: версия 01/2023. – Текст : электронный // МКБ-11 : Международная классификация болезней 11 пересмотра / Всемирная организация здравоохранения. – URL: <https://icd.who.int/browse11/l-m/ru> (дата обращения: 28.08.2023).

91. Молекулярные маркеры эндотелиальной дисфункции / Т. В. Степанова, А. Н. Иванов, Э. Б. Попыхова, Д. Д. Лагутина. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 1. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_37031896_21333444.pdf (дата обращения: 16.10.2023).

92. Морфометрическая оценка состояния почек плодов и новорожденных, развивавшихся в условиях материнской железодефицитной анемии / И. В. Сорокина, М. С. Мирошниченко, Н. В. Капустник [и др.] // Wiadomości Lekarskie. – 2018. – Vol, 71, iss. 7. – Pp. 1222–1230.

93. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. алгоритмы диагностики. тактика ведения. российские рекомендации / Л. Н. Аббакумова, В. Г. Арсентьев, С. Ф. Гнусаев [и др.]. – DOI 10.17816/PED725-39 // Педиатр. – 2016. – Т. 7, № 2. – С. 5–39.

94. Нефедьева, Д. Л. Организация мультидисциплинарной реабилитации и абилитации недоношенных детей на основе определения реабилитационного потенциала / Д. Л. Нефедьева, И. Г. Горюнова // Практическая медицина. – 2016. – № 7 (99). – С. 81–85.

95. Нефросцинтиграфия в диагностике повреждения почек при обструктивных уропатиях у детей: обзор литературы / А. В. Сиденко, С. П. Яцык, Н. П. Герасимова [и др.]. – DOI 10.26442/26586630.2019.3.190618 // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2019. – № 3. – С. 69–77.

96. Никифорова, А. В. Функция эндотелинов в организме человека в норме и при патологии / А. В. Никифорова. – Текст : электронный // Международный студенческий научный вестник. – 2019. – № 3. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_38318060_71979043.pdf (дата обращения: 16.10.2023).

97. О внесении изменений в раздел II "Номенклатура медицинских услуг" номенклатуры медицинских услуг, утвержденной приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13 октября 2017 г. N 804н : Приказ Минздрава России от 05.03.2020 N 148н : зарегистрировано в Минюсте России 07.04.2020 N 57990. – Текст : электронный // Контур Норматив : справочный сервис. – URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId = 1&documentId = 358827> (дата обращения: 19.10.2023).

98. О Порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних : приказ Минздрава России от 10 августа 2017 года N 514н : ред. от 19.11.2020. – Текст : электронный // КонсультантПлюс : справочная правовая система. – URL: <https://cloud.consultant.ru/cloud/cgi/online.cgi?req = doc&ts = 7yql7tTyiRB6O6V21&cacheid = 6DC11EEEA3BB5ABEF3EE5E6782C384C8&mode =>

splus&rnd = PiNoiQ&base = LAW&n = 370075#f3s58tT6ZVSa6758 (дата обращения: 19.10.2023). – Режим доступа: по подписке.

99. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Свердловской области в 2020 году : государственный доклад / Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Свердловской области, Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области»). – Текст : электронный // Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Свердловской области: [официальный сайт]. – URL: [https://www.66.rospotrebnadzor.ru/c/document_library/get_file?uuid = 32274f9a-4934-4a9f-b1a7-3f9d04cf9f18&groupId = 10156](https://www.66.rospotrebnadzor.ru/c/document_library/get_file?uuid=32274f9a-4934-4a9f-b1a7-3f9d04cf9f18&groupId=10156). – Дата публикации: 16.08.2021.

100. Об утверждении номенклатуры медицинских услуг : приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 октября 2017 г. N 804н : с изменениями и дополнениями. – Текст : электронный // ГАРАНТ.РУ: информационно-правовой портал. – URL: <https://base.garant.ru/71805302/> (дата обращения: 19.10.2023).

101. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "нефрология» : приказ Минздравсоцразвития России от 18.01.2012 N 17н : зарегистрировано в Минюсте России 12 марта 2012 г. N 23446. – Текст : электронный // КонсультантПлюс : справочная правовая система. – URL: [https://cloud.consultant.ru/cloud/cgi/online.cgi?req = doc&ts = 7yql7tTyiRB6O6V21&cacheid = 0AEB0A69D89D814E50047FD9BE38F692&mode = splus&rnd = PiNoiQ&base = LAW&n = 358692#hTG88tTuMqfrFolG](https://cloud.consultant.ru/cloud/cgi/online.cgi?req=doc&ts=7yql7tTyiRB6O6V21&cacheid=0AEB0A69D89D814E50047FD9BE38F692&mode=splus&rnd=PiNoiQ&base=LAW&n=358692#hTG88tTuMqfrFolG) (дата обращения: 19.10.2023). – Режим доступа: по подписке.

102. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "детская урология-андрология» : Приказ Минздрава России от 31.10.2012 N 561н : зарегистрировано в Минюсте России 21.12.2012 N 26269. – Текст : электронный // КонсультантПлюс : справочная правовая система. – Режим доступа: по подписке. – URL: [https://cloud.consultant.ru/cloud/cgi/online.cgi?req = doc&ts = 7yql7tTyiRB6O6V21&cacheid = 874A36BC323F9BE41E995BDFB1A5A73B&mode](https://cloud.consultant.ru/cloud/cgi/online.cgi?req=doc&ts=7yql7tTyiRB6O6V21&cacheid=874A36BC323F9BE41E995BDFB1A5A73B&mode)

= splus&rnd = PiNoiQ&base = LAW&n = 358682#0wkG8tTFbA75DzC9 (дата обращения: 19.10.2023).

103. Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации детей: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23.10.2019 № 878н : зарегистрировано в Минюсте России 23 декабря 2019 г. N 56954. – Текст : электронный // КонсультантПлюс : справочная правовая система. – URL: <https://cloud.consultant.ru/cloud/cgi/online.cgi?req=doc&ts=7yql7tTyiRB6O6V21&cacheid=6210BDA97A2500647462E5062C9EE52C&mode=splus&rnd=PiNoiQ&base=LAW&n=341304#Y2xl7tTf54vVLywK> (дата обращения: 19.10.2023). – Режим доступа: по подписке.

104. Об утверждении форм федерального статистического наблюдения с указаниями по их заполнению для организации министерством здравоохранения российской федерации федерального статистического наблюдения в сфере охраны здоровья : Росстата от 18.12.2020 N 812: ред. от 20.12.2021. – Текст : электронный // КонсультантПлюс : справочная правовая система. – URL: <https://cloud.consultant.ru/cloud/cgi/online.cgi?req=doc&ts=7yql7tTyiRB6O6V21&cacheid=DD344E7DC5A596271AFA2A27F8719F63&mode=splus&rnd=PiNoiQ&base=LAW&n=404401#9hXt7tT5DeJPzWxe> (дата обращения: 19.10.2023). – Режим доступа: по подписке.

105. Определение скорости клубочковой фильтрации у детей: история и современные подходы / С. Н. Аверьянов, В. Г. Амчеславский, В. Г. Багаев, Р. Ф. Тепаев. – DOI 10.15690/pf.v15i3.1901 // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 218–223.

106. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации / Е. В. Гусева, Г. А. Александрова, И. М. Сон [и др.]. – Москва, 2012. – 170 с. – Текст : электронный // Министерство здравоохранения Российской Федерации : официальный сайт. – 2023. – URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/6686-statisticheskaya-informatsiya> (дата обращения: 16.10.2023).

107. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы

охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации / Г. А. Александрова, Н. А. Голубев, Е. М. Тюрина [и др.]. – Москва, 2019. – 169 с. – Текст : электронный // Министерство здравоохранения Российской Федерации : официальный сайт. – 2023. – URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god> (дата обращения: 16.10.2023).

108. Основы здоровья детей и подростков: руководство для врачей. Часть I. Комплексная оценка здоровья детей и подростков / Т. В. Бородулина, Н. Е. Санникова, Л. В. Левчук [и др.]. – Екатеринбург : УГМУ, 2017. – 125, [1] с. – <http://elib.usma.ru/handle/usma/1080> (дата обращения: 28.08.2023). – Текст : электронный.

109. Особенности течения нефропатий в сочетании с САКУТ-синдромом у детей раннего возраста / Е. В. Сафина, В. Л. Зеленцова, О. И. Мышинская, Ю. В. Милорадова. – DOI 10.15690/grj.v1i3.2175. – Текст : электронный // Российский педиатрический журнал. – 2020. – Т. 1, № 3. – С. 24–32. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_46526044_13181588.pdf (дата обращения: 28.08.2023).

110. Особенности течения острого пиелонефрита у детей на современном этапе / А. Н. Ни, О. Г. Быкова, Е. В. Рябухина, О. В. Семешина. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22348> (дата обращения: 16.10.2023).

111. Оценка реабилитационного потенциала новорожденных и детей грудного возраста в условиях стационара / Н. П. Бурэ, Г. А. Сусллова, О. С. Олина [и др.] // Детская медицина Северо-Запада. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 48-49.

112. Патент № 2442982 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/48. Способ диагностики повреждения почечной паренхимы у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом : № 2011111882/15 : заявл. 29.03.2011 : опубл. 20.02.2012 / Д. А. Морозов, О. Л. Морозова, Н. Б. Захарова, Д. Ю. Лаконова. – 9 с.

113. Патент № 2485519 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/53. Способ диагностики хронической почечной недостаточности у детей и подростков : №

2012108263/15 : заявл. 05.03.2012 : опубл. 20.06.2013 / М. В. Аверченко, В. В. Базарный, О. П. Ковтун. – 9 с.

114. Патология почек при дисплазии соединительной ткани: междисциплинарный подход / Г. И. Нечаева, Е. Н. Логинова, А. Ю. Цуканов [и др.] // Лечащий врач. – 2016. – № 1. – С. 54–57.

115. Патофизиология плаценты и плода при сахарном диабете / Р. В. Капустин, А. Р. Оноприйчук, О. Н. Аржанова [и др.]. – DOI 10.17816/JOWD67679-92 // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67, № 6. – С. 79–92.

116. Перспективные мочевые маркеры повреждения почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом / О. Л. Морозова, Д. Ю. Лаконова, Д. А. Морозов, Н. Б. Захарова. – Текст : электронный // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2016. – Т. 6, № 11. – С. 1578. – URL: <https://medconfer.com/node/9925> (дата обращения: 28.08.2023).

117. Петров, Ю. А. Особенности гестационного периода и его исходы при сахарном диабете / Ю. А. Петров, И. М. Б. Оздоева, Л. А. Султыгова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – № 5. – С. 93–97.

118. Плешкова, Е. М. Прогностическое значение дисплазии соединительной ткани у детей с инфекцией мочевой системы / Е. М. Плешкова, В. В. Длин. – DOI 10.21508/1027-4065-2019-64-6-68-72 // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 6. – С. 68–72.

119. Плотникова, И. А. Комплексный подход к оценке состояния здоровья и эффективности реабилитационных мероприятий у детей, проживающих в условиях воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Плотникова Инга Альбертовна. – Екатеринбург, 2011. – 53 с.

120. Пономаренко, Г. Н. Общая физиотерапия: учебник / Г. Н. Пономаренко. – 5-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 365 с. – ISBN 978-5-9704-2205-2.

121. Применение Канефрона с профилактической целью при беременности с заболеванием мочевыделительной системы (пиелонефрит) / Е. С. Сафронова, Я. С. Соколова, И. А. Лишик [и др.] // Достижения науки и образования. – 2019. – № 5(46). – С. 98–103.

122. Применение Международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья детей и подростков в оценке реабилитационных мероприятий у пациентов с детским церебральным параличом / Г. Е. Шейко, А. Н. Белова, А. Н. Кузнецов [и др.]. – <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-99-5-38-45> // Вестник восстановительной медицины. – 2020. – Т 5, № 99. – С. 38-45.

123. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации : методические рекомендации : информационные материалы / ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. – Москва : б. и., 2019 – 112 с. – ISBN 978-5-6042256-5-3.

124. Протеинурия у детей и подростков: генез, диагностический алгоритм, принципы терапии / Т. Л. Настаушева, В. П. Ситникова, А. П. Швырев [и др.] // Нефрология. – 2011. – Т. 15, № 2. – С. 70–76.

125. Пугачева, Т. В. Социологический анализ факторов риска по развитию врожденных пороков / Т. В. Пугачева, Н. Н. Курьянова // Наука и современность. – 2010. – № 3–1. – С. 196–200.

126. Разумов, А. Н. Санаторно-курортное лечение : национальное руководство / под ред. А. Н. Разумова, В. И. Стародубова, Г. Н. Пономаренко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 752 с. – ISBN 978-5-9704-6022-1. – Текст : электронный // URL : <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970460221.html> (дата обращения: 28.05.2024). – Режим доступа : по подписке.

127. Реабилитация/абилитация детей грудного и младшего возраста в условиях специализированного медицинского центра для пациентов с заболеваниями крови и злокачественными новообразованиями / Е. В. Жуковская, М. В. Литвиненко, А. Ф. Карелин [и др.]. – DOI 10.17650/2311-1267-2017-4-3-81-84

// Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2017. – Т. 4, № 3. – С. 81–84.

128. Роль тромбоцитов в воспалении и иммунитете / С. П. Свиридова, О. В. Соимова, Ш. Р. Кашия [и др.]. – DOI 10.17709/2409-2231-2018-5-3-4 // Исследования и практика в медицине. – 2018. – Т. 5, № 3. – С. 40–52.

129. Ростачева, Е. А. Роль определений рефлексотерапии в понятиях системы международной классификации функционирования (МКФ) при мультидисциплинарном подходе / Е. А. Ростачева, Г. А. Суслова, А. А. Ростачева // Forcipe : Материалы VI Национального конгресса с международным участием «Здоровые дети — будущее страны». – 2022. – Т. 5, спецвыпуск 2. – С. 443.

130. Рудиченко, Е. В. Комплексное восстановительное лечение больных хроническим пиелонефритом / Е. В. Рудиченко, Т. А. Гвозденко, М. В. Антонюк // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 2006. – № 3. – С. 16–19.

131. Руководство по перинатологии : в 2 томах / Под ред. Д. О. Иванова. — Т. 2. – 2-е изд., испр. и доп. – СПб. : Информ-Навигатор, 2019. – 1592 с. – ISBN 978-5-906572-31-8 (т. 2).

132. Сведения о медико-социальной экспертизе детей в возрасте до 18 лет: форма N 7-Д (собес) (годовая): форма по ОКУД 0609324. – Текст : электронный // КонсультантПлюс : справочная правовая система. – URL: <https://cloud.consultant.ru/cloud/cgi/online.cgi?req=doc&ts=cjpnUtTIFiMnojrb1&cacheid=E9C52E2D6DD74F317F79A59E177AF1B6&mode=splus&rnd=D9cSQ&base=PAP&n=77084&dst=100055#rZ4oUtTW0SFFcul6> (дата обращения: 16.10.2023). – Режим доступа: по подписке.

133. Синякова, Л. А. Функциональное состояние почек у больных, перенёвших гнойный пиелонефрит / Л. А. Синякова, Е. В. Берников, О. Б. Лоран. – DOI 10.21886/2308-6424-2018-6-4-49-59. – Текст : электронный // Вестник урологии. – 2018. – Т. 6, № 4. – С. 49–59. – URL: https://www.urovest.ru/jour/article/view/236?locale=ru_RU (дата обращения: 16.10.2023).

134. Смирнова, Т. Л. Особенности клинических проявлений синдрома

недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Т. Л. Смирнова, Л. И. Герасимова. – DOI 10.31550/1727-2378-2018-152-8-40-44 // Доктор.Ру. – 2018. – № 8 (152). – С. 40–44.

135. Современное состояние проблемы урогенитальной микоплазменной инфекции / Л. А. Юсупова, Е. И. Юнусова, З. Ш. Гараева [и др.] // Лечащий врач. – 2019. – № 9. – С. 18–20.

136. Современные возможности ультразвуковой диагностики состояния почек у детей / В.В. Беказин, Е.Ю. Козлова, Т.А. Плескачевская, А.В. Борсуков // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 170–177.

137. Современные представления о врожденных аномалиях органов мочевой системы (синдром САКУТ) у детей / М. С. Игнатова, С. Л. Морозов, Т. А. Крыганова [и др.] // Клиническая нефрология. – 2013. – № 2. – С. 58–64.

138. Соотношение ангиогенных и антиангиогенного факторов при преэклампсии / Н. Ю. Яковлева, Е. Л. Хазова, Е. Ю. Васильева, И. Е. Зазерская. – DOI 10.18705/1607-419X-2016-22-5-488-494 // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22, № 5. – С. 488–494.

139. Состояние плацент при экстрагенитальной патологии (гестационный пиелонефрит) / С. Н. Стяжкина, М. Л. Черненко, А. Р. Хамитова, Е. П. Мирошевская. – Текст : электронный // StudNet. – 2021. – Т. 4, № 5. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-platsent-pri-ekstragenitalnoy-patologii-gestatsionnyu-pielonefrit> (дата обращения: 16.10.2023).

140. Состояние почечной гемодинамики у детей с уролитиазом, осложненным хронической болезнью почек / Т. Ш. Икромов, А. М. Мурадов, Х. И. Ибодов [и др.]. – DOI 10.23648/UMBJ.2017.25.5246 // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2017. – № 1. – С. 58–65.

141. Спивак, Е. М. Влияние факторов загрязнения окружающей среды на морфофункциональное состояние почек у детей / Е. М. Спивак, Т. Г. Пухова. – DOI 10.52246/1606-8157_2021_26_1_48 // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2021. – Т. 26, № 1. – С. 48–53.

142. Сравнительная оценка диагностической чувствительности лабораторных методов в диагностике хронических форм гонококковой инфекции / Г. К. Аскарова, А. Б. Хабижанов, А. К. Утегенова, А. М. Нургалиева // Геномные технологии в медицине и медицинское образование на рубеже веков: материалы Международной научно-практической конференции, Алматы, 18–20 мая 2006 года. – Алматы, 2006. – С. 160–161.

143. Те, Н. В. Отечественный опыт влияния медико-социальных факторов на здоровье беременных / Н. В. Те, Г. Т. Кашафутдинова // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2020. – № 2–1. – С. 538–541.

144. Тенденции заболеваемости и динамика хронизации патологии у детей 0–14 лет в Российской Федерации / М. Н. Бантьева, Е. М. Манюшкина, Т. А. Соколовская, Э. Н. Матвеев. – DOI 10.21045/2071-5021-2019-65-5-10. – Текст : электронный // Социальные аспекты здоровья населения. – 2019. – Т. 65, № 5. – С. 1–24. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_42328564_83364999.pdf (дата обращения: 16.10.2023).

145. Улащик, В. С. Физиотерапия : универсальная медицинская энциклопедия / В. С. Улащик. – Минск : Книжный дом, 2012. – 640 с. – ISBN 978-985-17-0391-9.

146. Улащик, В. С. Физиофармакотерапия как направление в лечении, профилактике и реабилитации / В. С. Улащик // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2013. – Т. 90, № 3. – С. 3–10.

147. Улащик, В. С. Электрофорез лекарственных веществ. руководство для специалистов / В. С. Улащик. – Минск : Белорусская наука, 2010. – 404 с. – ISBN 978-985-08-1123-3. – Текст : электронный // Цифровой образовательный ресурс IPR SMART : [сайт]. – URL: <https://www.iprbookshop.ru/12330.html> (дата обращения: 16.10.2023). – Режим доступа: для авторизир. пользователей.

148. Ультразвуковые методы исследования в педиатрии (методика проведения и возрастные нормативы): методические рекомендации. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения

города Москвы», 2020. – 54 с. – (Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики; вып. 26).

149. Ультразвуковые методы исследования в педиатрии (Методика проведения и возрастные нормативы) : методическое пособие. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы, 2017. – 54 с. – (Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики; № 44).

150. Физиотерапия : национальное руководство / С. Г. Абрамович, В. В. Адилов, П. Г. Антипенко [и др.]. – Москва : Гэотар-Медиа, 2014. – 854 с. – (Национальные руководства). – ISBN 978-5-9704-3112-2.

151. Физиотерапия : учебное пособие / Г. Ш. Гафиятуллина, В. П. Омельченко, Б. Е. Евтушенко, И. В. Черникова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 272 с. – (Серия "Библиотека врача-специалиста"). – ISBN 978-5-9704-1448-4.

152. Физическое развитие детей с хронической болезнью почек (ХБП) / Н. С. Настаушева, Л. И. Стахурлова, О. А. Жданова [и др.] // Нефрология. – 2015. – Т. 19, № 3. – С. 32–38.

153. Фитотерапия хронического пиелонефрита и фитопрофилактика его обострений / Е. Н. Хотим, С. Н. Литвинович, А. Кумара, Б. О. Ал // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2014. – № 3 (47). – С. 136–139.

154. Хамраева, Л. С. Клинические особенности изменений органа зрения у детей с перинатальным поражением центральной нервной системы / Л. С. Хамраева, Е. А. Усманова, Л. Ю. Бобоха // Российская педиатрическая офтальмология. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 37–40.

155. Хламидии и хламидиозы / Д. П. Гладин, А. М. Королюк, И. В. Дробот [и др.] // Российские биомедицинские исследования. – 2021. – Т. 6, № 4. – С. 37–46.

156. Хроническая болезнь почек : клинические рекомендации / разработчики Союз педиатров России, Творческое объединение детских нефрологов, Российское трансплантологическое общество. – Текст : электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций / Министерство здравоохранения Российской

Федерации. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/713_1 (дата обращения: 28.08.2023).

157. Хроническая болезнь почек у детей / А. А. Вялкова, И. В. Зорин, С. А. Чеснокова, С. В. Плотникова // Нефрология. – 2019. – Т. 23, № 5. – С. 29–46.

158. Чугунова, О. Л. Инфекция мочевой системы у детей: актуальные вопросы / О. Л. Чугунова, М. В. Шумихина // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 22. – С. 10–21.

159. Шевчук, И. В. САКУТ-синдром у детей / И. В. Шевчук, А. В. Сукало // Медицинский журнал. – 2019. – № 2 (68). – С. 143–148.

160. Шматова, Ю. Е. Факторы риска здоровью ребенка со стороны матери до и во время беременности (итоги многолетнего когортного мониторинга в Вологодской области) / Ю. Е. Шматова, И. Н. Разварина, А. Н. Гордиевская. – DOI 10.21668/health.risk/2022.3.14 // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 3. – С. 143–159.

161. Шошмин, А. В. МКФ в реабилитации = ICF in rehabilitation: теория, структура, практика / А. В. Шошмин, Г. Н. Пономаренко. – Санкт-Петербург : Р-КОПИ, 2018. – 238 с. – ISBN 978-5-6041435-4-4.

162. Экологические и социально-гигиенические проблемы сохранения здоровья детей / В. Л. Зеленцова, М. М. Архипова, Л. М. Сергеева, О. И. Мышинская // Вестник УГМУ. – 2016. – № 1–2. – С. 69–71.

163. Эрман, М. В. Врожденные аномалии развития почек у детей / М. В. Эрман, С. Ю. Балацкий // Знание пропедевтики - основа клинического мышления педиатра : сборник трудов, посвященный 80-летию проф. А.Я. Пучковой. – Санкт-Петербург : ИнформМед, 2015. – С. 148–164.

164. Этиология и патогенез острых пиелонефритов у детей / Я. В. Шикунова, А. В. Гудков, В. С. Бощенко [и др.]. – DOI 10.29188/2222-8543-2021-14-1-135-139 // Экспериментальная и клиническая урология. – 2021. – Т. 14, № 1. – С. 135–139.

165. Юсупова, Н. З. Профессиональные факторы у родителей и заболеваемость их детей / Н. З. Юсупова, Р. Ф. Хакимова // Гигиена и санитария. – 2003. – № 4. – С. 31–32.

166. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents / E. Lurbe, E. Agabiti-Rosei, J. K. Cruickshank [et al.]. – DOI 10.1097/HJ.0000000000001039 // *Journal of hypertension*. – 2016. – Vol. 34, iss. 10. – Pp. 1887–1920.

167. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome / K. Nozu, K. Nakanishi, Y. Abe [et al.]. – DOI 10.1007/s10157-018-1629-4 // *Clinical and experimental nephrology*. – 2019. – Vol. 23, iss. 2. – Pp. 158–168.

168. Abrahamson, E. E. Brain injury-induced dysfunction of the blood brain barrier as a risk for dementia / E. E. Abrahamson, M. D. Ikonovic. – DOI 10.1016/j.expneurol.2020.113257. – Text : electronic // *Experimental neurology*. – 2020. – Vol. 328. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113257>. – Date of publication: June 2020.

169. Adair, T. H. *Angiogenesis* / T. H. Adair, J. P. Montani. – San Rafael (CA) : Morgan & Claypool Life Sciences, 2010. – 84 p. – ISBN 9781615043309.

170. Aguiar de, R. B. Exploring the Immunological Mechanisms Underlying the Anti-vascular Endothelial Growth Factor Activity in Tumors / R. B. de Aguiar, J. Z. de Moraes. – DOI 10.3389/fimmu.2019.01023 // *Frontiers in immunology*. – 2019. – Vol. 10. – URL: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01023>. – Date of publication: 09.05.2019.

171. Alcohol's Impact on the Fetus / S. Popova, D. Dozet, K. Shield [et al.]. – DOI 10.3390/nu13103452. – Text : electronic // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, iss. 10. – URL: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/10/3452>. – Date of publication: 29.09.2021.

172. Amanullah, F. Chronic kidney disease causes and outcomes in children: Perspective from a LMIC setting / F. Amanullah, A. A. Malik, Z. Zaidi. – DOI 10.1371/journal.pone.0269632. – Text : electronic // *PLoS One*. – 2022. – Vol. 17, iss. 6. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0269632>. – Date of publication: 08.01.2022.

173. Anemia in Pregnancy: A Pragmatic Approach / D. Sun, A. McLeod, S. Gandhi [et al.]. – DOI 10.1097/OGX.0000000000000510 // *Obstetrical and gynecological survey*. – 2017. – Vol. 72, iss. 12. – Pp. 730–737.

174. Anti-VEGF Drugs in Eye Diseases: Local Therapy with Potential Systemic Effects / M. van der Giet, C. Henkel, M. Schuchardt, M. Tolle. – DOI 10.2174/1381612821666150225120314 // Current pharmaceutical design. – 2015. – Vol. 21, iss. 24. – Pp. 3548–3556.

175. Are normative sonographic values of kidney size in children valid and reliable? A systematic review of the methodological quality of ultrasound studies using the Anatomical Quality Assessment (AQUA) tool / V. Chhapola, S. Tiwari, B. Deepthi [et al.]. – DOI 10.1007/s40620-018-0500-8 // Journal of nephrology. – 2019. – Vol. 32, iss. 3. – Pp. 335–345.

176. Associated nonurinary congenital anomalies among infants with congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT) / C. Stoll, B. Dott, Y. Alembik, M. P. Roth. – DOI 10.1016/j.ejmg.2014.04.014 // European journal of medical genetics. – 2014. – Vol. 57, iss. 7. – Pp. 322–328.

177. Association between pregnancy intention and smoking or alcohol consumption in the preconception and pregnancy periods: A systematic review and meta-analysis / P. Yu, Y. Jiang, L. Zhou [et al.]. – DOI 10.1111/jocn.16024 // Journal of clinical nursing. – 2022. – Vol. 31, iss. 9–10. – Pp. 1113–1124.

178. Association between the clinical presentation of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) and gene mutations: an analysis of 66 patients at a single institution / S. Ishiwa, M. Sato, N. Morisada [et al.]. – DOI 10.1007/s00467-019-04230-w // Pediatric nephrology. – 2019. – Vol. 34, iss. 8. – Pp. 1457–1464.

179. Banker, H. Nuclear Renal Scan / H. Banker, E. G. Sheffield, H. L. Cohen. – Text : electronic // StatPearls. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2023. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562236/> (accessed 19.10.2023).

180. Beckman, J. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly / J. Beckman, W. Koppenol. – DOI 10.1152/ajpcell.1996.271.5.C1424 // The American journal of physiology. – 1996. – Vol. 271, iss. 5, pt 1. – Pp. 1424–1437.

181. Bilge, I. Symptomatology and Clinic of Xa Associated With Uretero Pelvic Junction Anomalies / I. Bilge. – DOI 10.3389/fped.2020.00520. – Text : electronic // Frontiers in pediatrics. – 2020. – Vol. 8. – URL:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.00520/full>. – Date of publication: 30.09.2020.

182. Briet, M. Chronic kidney disease and vascular remodelling: molecular mechanisms and clinical implications / M. Briet, K. D. Burns. – DOI 10.1042/CS20120074 // Clinical science. – 2012. – Vol. 123, iss. 7. – Pp. 399–416.

183. Brodzisz, A. Mistakes in the ultrasound diagnostics of the abdominal cavity in pediatrics / A. Brodzisz. – DOI 10.15557/JoU.2017.0009 // Journal of ultrasonography. – 2017. – Vol. 17, iss. 68. – Pp. 66–72.

184. Burton, G. J. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction / G. J. Burton, E. Jauniaux. – DOI 10.1016/j.ajog.2017.11.577 // American journal of obstetrics and gynecology. – 2018. – Vol. 218, iss. 2S. – Pp. S745–S761.

185. Choice of urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infection in young, febrile infants / A. R. Schroeder, T. B. Newman, R. C. Wasserman [et al.] // Archives of pediatrics and adolescent medicine. – 2005. – Vol. 159, iss. 10. – Pp. 915–922.

186. Chronic renal disease in children aged 5–18 years: a population-based survey in Turkey, the CREDIT-C study / O. Soylemezoglu, A. Duzova, F. Yalçinkaya, G. Süleymanlar. – DOI 10.1093/ndt/gfs366 // Nephrology, dialysis, transplantation. – Vol. 27, suppl. 3. – Pp. iii146–iii151.

187. Clinical, morphologic and histological features of chronic pyelonephritis: An 8-year review / B. L. Ademola, A. T. Atanda, S. A. Aji, A. Abdu. – DOI 10.4103/npmj.npmj_109_19 // The Nigerian postgraduate medical journal. – 2020. – Vol. 27, iss. 1. – Pp. 37–41.

188. Comparison of the glomerular filtration rate in children by the new revised Schwartz formula and a new generalized formula / A. Gao, F. Cachat, M. Faouzi [et al.]. – DOI 10.1038/ki.2012.388 // Kidney international. – 2013. – Vol. 83, iss. 3. – Pp. 524–530.

189. Congenital anomalies of kidney and urinary tract / H. R. Toka, O. Toka, A. Hariri, H. T. Nguyen. – DOI 10.1016/j.semnephrol.2010.06.004 // Seminars in nephrology. – 2010. – Vol. 30, iss. 4. – Pp. 374–386.

190. Congenital cytomegalovirus infection: a cause of renal dysplasia? / M. Chan, J. L. Hecht, T. Boyd, S. Rosen. – DOI 10.2350/06-06-0099.1 // Pediatric and developmental pathology. – 2007. – Vol. 10, iss. 4. – Pp. 300–304.

191. Congenital Solitary Kidney in Children: Size Matters / C. La Scola, A. Ammenti, G. Puccio [et al.]. – DOI 10.1016/j.juro.2016.03.173 // The Journal of urology. – 2016. – Vol. 196, iss. 4. – Pp. 1250–1256.

192. Contrast-enhanced voiding urosonography, part 1: vesicoureteral reflux evaluation / A. Ntoulia, E. A. Pascual, S. J. Back [et al.]. – DOI 10.1007/s00247-020-04906-8 // Pediatric radiology. – 2021. – Vol. 51, iss. 12. – Pp. 2351–2367.

193. Cosmetic Syndrome Correction with Calcium Hydroxylapatite-Based Filler in Patients with Connective Tissue Dysplasia / M. Shirshakova, E. Morozova, D. Sokolova [et al.]. – DOI 10.1155/2021/6673058. – Text : electronic // Dermatology research and practice. – 2021. – Vol. 2021. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/drpr/2021/6673058>. – Date of publication: 14.04.2021.

194. Dhull, R. S. Nuclear Imaging in Pediatric Kidney Diseases / R. S. Dhull, A. Joshi, A. Saha // Indian pediatrics. – 2018. – Vol. 55, iss. 7. – Pp. 591–597.

195. Egginton, S. Physiological factors influencing capillary growth / S. Egginton. – DOI 10.1111/j.1748-1716.2010.02194.x // Acta physiologica. – 2011. – Vol. 202, iss. 3. – Pp. 225–239.

196. El-Dahr, S. S. Epigenetic regulation of renal development / S. S. El-Dahr, Z. Saifudeen. – DOI 10.1016/j.semcd.2018.08.014 // Seminars in cell and developmental biology. – 2019. – Vol. 91. – Pp. 111–118.

197. Epidemiology of chronic kidney disease in children / J. Harambat, K. J. Van Stralen, J. J. Kim, E. J. Tizard. – DOI 10.1007/s00467-011-1939-1 // Pediatric nephrology. – 2012. – Vol. 27, iss. 3. – Pp. 363–373.

198. Ferrara, N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor / N. Ferrara. – DOI 10.1007/s001099900019 // Journal of molecular medicine. – 1999. – Vol. 77, iss. 7. – Pp. 527–543.

199. Ferrara, N. The biology of VEGF and its receptors / N. Ferrara, H. P. Gerber, J. LeCouter. – DOI 10.1038/nm0603-669 // *Nature Medicine*. – 2003. – Vol. 9, iss. 6. – Pp. 669–676.

200. Ferrara, N. Vascular endothelial growth factor / N. Ferrara. – DOI 10.1161/ATVBAHA.108.179663 // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2009. – Vol. 29, iss. 6. – Pp. 789–791.

201. Fluid shear stress threshold regulates angiogenic sprouting / P. A. Galie, D. H. Nguyen, C. K. Choi [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.1310842111 // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2014. – Vol. 111, iss. 22. – Pp. 7968–7973.

202. Follow-up (99m)Tc EC renal dynamic scintigraphy and DMSA-III SPECT/CT in unmasking a masqueraded case of Horseshoe kidney / T. K. Jain, R. K. Basher, B. R. Mittal [et al.]. – DOI 10.1016/j.remnm.2015.05.003// *Revista española de medicina nuclear e imagen molecular*. – 2015. – Vol. 34, iss. 6. – Pp. 387–389.

203. Gordon, I. Guidelines for standard and diuretic renogram in children / I. Gordon, A. Piepsz, R. Sixt. – DOI 10.1007/s00259-011-1811-3 // *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. – 2011. – Vol. 38, iss. 6. – Pp. 1175–1188.

204. Grismaldo, A. Role of platelet-derived growth factor c on endothelial dysfunction in cardiovascular diseases / A. Grismaldo, L. Sobrevia, L. Morales. – DOI 10.1016/j.bbagen.2022.130188. – Text : electronic // *Biochimica et biophysica acta. General subjects*. – 2022. – Vol. 1866, iss. 10. – URL: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304416522001064?via %3Dihub](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304416522001064?via%3Dihub). – Date of publication: October 2022.

205. Guidelines for Genetic Testing and Management of Alport Syndrome / J. Savige, B. S. Lipska-Zietkiewicz, E. Watson [et al.]. – DOI 10.2215/CJN.04230321 // *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. – 2022. – Vol. 17, iss. 1. – Pp. 143–154.

206. Gulati, S. Chronic Kidney Disease in Children / S. Gulati. – Text : electronic // *Medscape* : [website]. – URL: <https://emedicine.medscape.com/article/984358-overview#showall> (дата обращения 28.02.2022).

207. Has, R. Prenatal Diagnosis and Findings in Ureteropelvic Junction Type Hydronephrosis / R. Has, T. Sarac Sivriköz. – DOI 10.3389/fped.2020.00492. – Text : electronic // Frontiers in pediatrics. – 2020. – Vol. 8. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.00492/full>. – Date of publication: 04.09.2020.

208. Heparin-Induced Changes of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF165) Structure / E. L. Nemashkalova, M. P. Shevelyova, A. V. Machulin [et al.]. – DOI 10.3390/biom13010098. – Text : electronic // Biomolecules. – 2023. – Vol. 13, iss. 1. – URL: <https://www.mdpi.com/2218-273X/13/1/98>. – Date of publication: 03.01.2023.

209. How may Doppler indices help in the differentiation of obstructive from nonobstructive hydronephrosis? / M. Riahinezhad, A. H. Sarraimi, A. J. Gheisari [et al.]. – DOI 10.4103/jrms.JRMS_627_17. – Text : electronic // Journal of research in medical sciences. – 2018. – Vol. 23. – URL: https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_627_17. – Date of publication: 23.08.2018.

210. Hypoxia-inducible factor-1 alpha is regulated at the post-mRNA level / R. H. Wenger, I. Kvietikova, A. Rolfs [et al.]. – DOI 10.1038/ki.1997.79 // Kidney international. – 1997. – Vol. 51, iss. 2. – Pp. 560–563.

211. Inflammation drives renal scarring in experimental pyelonephritis / B. Li, B. Haridas, A. R. Jackson [et al.]. – DOI 10.1152/ajprenal.00471.2016. – Text : electronic // American journal of physiology. Renal physiology. – 2017. – Vol. 312, iss. 1. – Pp. F43–F53. – URL: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00471.2016>. – Date of publication: 01.01.2017.

212. Influence of Second-Hand Smoke and Prenatal Tobacco Smoke Exposure on Biomarkers, Genetics and Physiological Processes in Children-An Overview in Research Insights of the Last Few Years / M. Braun, D. Klingelhöfer, G. M. Oremek [et al.]. – DOI 10.3390/ijerph17093212. – Text : electronic // International journal of environmental research and public health. – 2020. – Vol. 17, iss. 9. – URL: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/9/3212>. – Date of publication: 05.05.2020.

213. Ismaili, K. The antenatally detected pelviureteric junction stenosis: Advances in renography and strategy of management / K. Ismaili, A. Piepsz. – DOI 10.1007/s00247-012-2505-0 // *Pediatric radiology*. – 2013. – Vol. 43, iss. 4. – Pp. 428–435.

214. Isolated oligohydramnios and long-term neurological morbidity of the offspring / A. Dorot, T. Wainstock, E. Sheiner [et al.]. – DOI 10.1017/S2040174419000795 // *Journal of developmental origins of health and disease*. – 2020. – Vol. 11, iss. 6. – Pp. 648–652.

215. Kamon, Y. Molecularly Imprinted Nanocavities Capable of Ligand-Binding Domain and Size/Shape Recognition for Selective Discrimination of Vascular Endothelial Growth Factor Isoforms / Y. Kamon, T. Takeuchi. – DOI 10.1021/acssensors.7b00622. – Text : electronic // *ACS sensors*. – 2018. – Vol. 3, iss. 3. – Pp. 580–586. – URL: <https://doi.org/10.1021/acssensors.7b00622>. – Date of publication: 14.02.2018.

216. Kidney disease profile and encountered problems during follow-up in Syrian refugee children: a multicenter retrospective study / A. Balat, B. D. Kilic, B. Aksu [et al.]. – DOI 10.1007/s00467-021-05046-3 // *Pediatric nephrology*. – 2022. – Vol. 37, iss. 2. – Pp. 393–402.

217. Lehr, R. Sixteen s-squared over d-squared: A relation for crude sample size estimates / R. Lehr. – DOI 10.1002/sim.4780110811 // *Statistics in medicine*. – 1992. – Vol. 11, iss. 8. – Pp. 1099–1102.

218. Luo, F. Nephronophthisis: A review of genotype-phenotype correlation / F. Luo, Y. H. Tao. – DOI 10.1111/nep.13393 // *Nephrology*. – 2018. – Vol. 23, iss. 10. – Pp. 904–911.

219. Membranous nephritis associated with acquired cytomegalovirus infection in a 19-month-old baby / H. Georgaki-Angelaki, L. Lycopoulou, N. Stergiou [et al.]. – DOI 10.1007/s00467-008-0966-z // *Pediatric nephrology*. – 2009. – Vol. 24, iss. 1. – Pp. 203–206.

220. Meola, M. Clinical Scenarios in Chronic Kidney Disease: Chronic Tubulointerstitial Diseases / M. Meola, S. Samoni, I. Petrucci. – DOI 10.1159/000445473 // Contributions to nephrology. – 2016. – Vol. 188. – Pp. 108–119.

221. Microvascular Flow Imaging: A State-of-the-Art Review of Clinical Use and Promise / M. U. Aziz, J. R. Eisenbrey, A. Deganello [et al.]. – DOI 10.1148/radiol.213303 // Radiology. – 2022. – Vol. 305, iss. 2. – Pp. 250–264.

222. Misurac, J. Chronic kidney disease in the neonate: etiologies, management, and outcomes / J. Misurac. – DOI 10.1016/j.siny.2016.09.003 // Seminars in fetal and neonatal medicine. – 2017. – Vol. 22, iss. 2. – Pp. 98–103.

223. Muller, L. S. Ultrasound of the paediatric urogenital tract / L. S. Muller. – DOI 10.1016/j.ejrad.2014.04.001 // European journal of radiology. – 2014. – Vol. 83, iss. 9. – Pp.1538–1548.

224. Multi-instance Deep Learning of Ultrasound Imaging Data for Pattern Classification of Congenital Abnormalities of the Kidney and Urinary Tract in Children / S. Yin, Q. Peng, H. Li [et al.]. – DOI 10.1016/j.urology.2020.05.019 // Urology. – 2020. – Vol. 142. – Pp. 183–189.

225. Nephronophthisis: a pediatric case report / M. Pitón, L. Gregorini, C. Bullor [et al.]. – DOI 10.5546/aap.2022.e142 // Archivos argentinos de pediatría. – 2022. – Vol. 120, iss. 3. – Pp. e142–e146.

226. Novel mutation c.2090_2091del in neurodevelopmental-craniofacial syndrome with variable renal and cardiac abnormalities in an 18.5-mo-old boy: A case report / Y. Li, Z. Zhou, Y. Xu, Z. R. Wang. – DOI 10.12998/wjcc.v11.i16.3891. – Text : electronic // World journal of clinical cases. – 2023. – Vol. 11, iss. 16. – Pp. 3891–3898. – URL: <https://www.wjgnet.com/2307-8960/full/v11/i16/3891.htm>. – Date of publication: 06.06.2023.

227. Novel perspectives for investigating congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) / K. Y. Renkema, P. J. Winpred, I. N. Scovorodkin [et al.]. – DOI 10.1093/ndt/gfr655 // Nephrology, dialysis, transplantation. – 2011. – Vol. 26, iss. 12. – Pp. 3843–3851.

228. Nutrigenetics, epigenetics and gestational diabetes: consequences in mother and child / M. Franzago, F. Fraticelli, L. Stuppia, E. Vitacolonna. – DOI 10.1080/15592294.2019.1582277 // *Epigenetics*. – 2019. – Vol. 14, iss. 3. – Pp. 215–235.

229. Olsen, E. Chronic Renal Failure-Causes, Clinical Findings, Treatments and Prognosis / E. Olsen, G. van Galen. – DOI 10.1016/j.cveq.2021.11.003 // *The Veterinary clinics of North America. Equine practice*. – 2022. – Vol. 38, iss. 1. – Pp. 25–46.

230. Outcome after prenatal diagnosis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract / S. Nef, T. J. Neuhaus, G. Spartà [et al.]. – DOI 10.1007/s00431-015-2687-1 // *European journal of pediatrics*. – 2016. – Vol. 175, iss. 5. – Pp. 667–676.

231. Paper 4: Eurocat statistical monitoring: identification and investigation of ten year trends of congenital anomalies in Europe / M. Loane, H. Dolk, A. Kelly [et al.]. – DOI 10.1002/bdra.20778 // *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology*. – 2011. – Vol. 91, iss. S1. – Pp. 31–43.

232. Pathophysiology of acute renal failure / R. M. Bonello, G. Ratanarat, H. Salvatori [et al.] // *Replacement of Renal Function by Dialysis* / Drukker, Parsons, Maher. – 5th ed. – Springer Science+Business Media B.V., 2004. – Pp. 181–199.

233. Perinatal iron deficiency and a high salt diet cause long-term kidney mitochondrial dysfunction and oxidative stress / A. G. Woodman, R. Mah, D. L. Keddie [et al.]. – DOI 10.1093/cvr/cvz029 // *Cardiovascular research*. – 2020. – Vol. 116, iss. 1. – Pp. 183–192.

234. Piepsz, A. Revisiting normal (51) Cr-ethylenediaminetetraacetic acid clearance values in children / A. Piepsz, M. Tondeur, H. Ham. – DOI 10.1007/s00259-006-0179-2 // *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. – 2006. – Vol. 33, iss. 12. – Pp. 1477–1482.

235. Prevalence, types, and malformations in congenital anomalies of the kidney and urinary tract in newborns: a retrospective hospital-based study / Z. Y. Li, Y. M. Chen, L. Q. Qiu [et al.]. – DOI 10.1186/s13052-019-0635-9. – Text : electronic // *Italian journal of pediatrics*. – 2019. – Vol. 45, iss. 1. – URL: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-019-0635-9>. – Date of publication: 18.04.2019.

236. Primary causes of kidney disease and mortality in dialysis-dependent children / Y. Okuda, M. Soohoo, K. Ishikura [et al.]. – DOI 10.1007/s00467-019-04457-7 // *Pediatric nephrology*. – 2020. – Vol. 35, iss. 5. – Pp. 851–860.

237. Prospective Study on Several Urinary Biomarkers as Indicators of Renal Damage in Children with CAKUT / F. Bartoli, V. Pastore, I. Calè [et al.]. – DOI 10.1055/s-0038-1646960 // *European journal of pediatric surgery*. – 2019. – Vol. 29, iss. 2. – Pp. 215–222.

238. Rabinerson, D. Alcohol Drinking During Pregnancy And Its Effects On The Fetus And The Newborn / D. Rabinerson // *Harefuah*. – 2021. – Vol. 160, iss. 5. – Pp. 311–315.

239. Regulation of the hypoxia-inducible transcription factor 1alpha by the ubiquitin-proteasome pathway / P. J. Kallio, W. J. Wilson, S. O'Brien [et al.]. – DOI 10.1074/jbc.274.10.6519 // *The Journal of biological chemistry*. – 1999. – Vol. 274, iss. 10. – Pp. 6519–6525.

240. Renal Consequences of Gestational Diabetes Mellitus in Term Neonates: A Multidisciplinary Approach to the DOHaD Perspective in the Prevention and Early Recognition of Neonates of GDM Mothers at Risk of Hypertension and Chronic Renal Diseases in Later Life / M. C. Aisa, B. Cappuccini, A. Barbati [et al.]. – DOI 10.3390/jcm8040429. – Text : electronic // *Journal of clinical medicine*. – 2019. – Vol. 8, iss. 4. – URL: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/4/429>. – Date of publication: 28.03.2019.

241. Renal doppler assessment in differentiating obstructive from non-obstructive hydronephrosis in children / M. Nadzri, E. Y. Hing, A. H. Hamzaini [et al.] // *The Medical journal of Malaysia*. – 2015. – Vol. 70, iss. 6. – Pp. 346–350.

242. Renal Involvement in Congenital Cytomegalovirus Infection: A Systematic Review / M. Ríos-Barnés, C. Fortuny, A. Alarcón, A. Noguera-Julian. – DOI 10.3390/microorganisms9061304. – Text : electronic // *Microorganisms*. – 2021. – Vol. 9, iss. 6. – URL: <https://www.mdpi.com/2076-2607/9/6/1304>. – Date of publication: 15.06.2021.

243. Renal ultrasound and Doppler parameters as markers of renal function and histopathological damage in children with chronic kidney disease / H. Sawires, D. Salah,

R. Hashem [et al.]. – DOI 10.1111/nep.13201 // *Nephrology*. – 2018. – Vol. 23, iss. 12. – Pp. 1116–1124.

244. Renkema, K. Y. Diabetes-Induced Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT): Nurture and Nature at Work? / K. Y. Renkema, M. C. Verhaar, N. V. Knoers. – DOI 10.1053/j.ajkd.2015.02.320 // *American journal of kidney diseases*. – 2015. – Vol. 65, iss. 5. – Pp. 644– 646.

245. Ristoska-Bojkovska, N. Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT) / N. Ristoska-Bojkovska. – DOI 10.1515/prilozi-2017-0008 // *Prilozi*. – 2017. – Vol. 38, iss. 1. – Pp. 59–62.

246. Rogers, J. M. Smoking and pregnancy: Epigenetics and developmental origins of the metabolic syndrome / J. M. Rogers. – DOI 10.1002/bdr2.1550. – Text : electronic // *Birth defects research*. – 2019. – Vol. 111, iss. 17. – Pp. 1259–1269. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bdr2.1550>. – Date of publication: 16.07.2019.

247. Simões E Silva, A. C. Urinary tract infection in pediatrics: an overview / A. C. Simões E Silva, E. A. Oliveira, R. H. Mak. – DOI 10.1016/j.jpeds.2019.10.006 // *Jornal de pediatria*. – 2020. – Vol. 96, suppl. 1. – Pp. 65–79.

248. Single-gene causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in humans / A. Vivante, S. Kohl, D. Y. Hwang [et al.]. – DOI 10.1007/s00467-013-2684-4 // *Pediatric nephrology*. – 2014. – Vol. 29, iss. 4. – Pp. 695–704.

249. Social Determinants of Cardiovascular Health in African American Children With CKD: An Analysis of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Study / K. Sgambat, J. Roem, T. M. Brady [et al.]. – DOI 10.1053/j.ajkd.2020.11.013 // *American journal of kidney diseases*. – 2021. – Vol. 78, iss. 1. – Pp. 66–74.

250. Solomon, D. Z. Renal Arterial Doppler Resistive Index in Differentiating Obstructive and Non-Obstructive Hydronephrosis in Children at Tikur Anbessa Specialized Hospital, Ethiopia, October, 2018 / D. Z. Solomon, A. Wasse, Y. Gorfu. – DOI 10.4314/ejhs.v29i5.9 // *Ethiopian journal of health sciences*. – 2019. – Vol. 29, iss. 5. – Pp. 591–596.

251. Static and Functional MR Urography to Assess Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract in Infants and Children: Comparison With MAG3 Renal Scintigraphy and Sonography / J. Rodigas, H. Kirsch, U. John [et al.]. – DOI

10.2214/AJR.17.17891 // AJR. American journal of roentgenology. – 2018. – Vol. 211, iss. 1. – Pp. 193–203.

252. Stein, D. Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tract / D. Stein, E. McNamara. – DOI 10.1016/j.clp.2022.06.002 // Clinics in perinatology. – 2022. – Vol. 49, iss.3. – Pp.791–798.

253. Su, S. S. Fluid Stresses on the Membrane of Migrating Leukocytes / S. S. Su, G. W. Schmid-Schönbein. – DOI 10.1007/s10439-007-9406-7 // Annals of Biomedical Engineering. – 2008. – Vol. 36, iss. 2. – Pp. 298–307.

254. Swiss consensus recommendations on urinary tract infections in children / M. Buettcher, J. Trueck, A. Niederer-Loher [et al.]. – DOI 10.1007/s00431-020-03714-4 // European journal of pediatrics. – 2021. – Vol. 180, iss. 3. – Pp. 663–674.

255. The effect of diabetes during pregnancy on fetal renal parenchymal growth / S. Brennan, Y. Kandasamy, D. M. Rudd [et al.]. – DOI 10.1007/s40620-020-00815-z // Journal of nephrology. – 2020. – Vol. 33, iss. 5. – Pp. 1079–1089. – URL: <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00815-z>. – Date of publication: 05.09.2020.

256. The Frequency of Familial Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: Should We Screen Asymptomatic First-Degree Relatives Using Urinary Tract Ultrasonography? / E. Suman Gök, A. Ayvaci, A. Ağbaş [et al.]. – DOI 10.1159/000505402 // Nephron. – 2020. – Vol. 144, iss. 4. – Pp. 170–175.

257. The role of dynamic renal scintigraphy on clinical decision making in hydronephrotic children / S. A. Çamlar, N. Deveci, A. Soylu, J. Saudi [et al.]. – DOI 10.4103/1319-2442.198146 // Saudi journal of kidney diseases and transplantation. – 2017. – Vol. 28, iss. 1. – Pp. 76–80.

258. The Spectrum of Renal Pathologies in Saudi Pediatrics Patients Using Ultrasound / J. S. Alrashdi, H. A. Hashim, M. Z. Mahmoud [et al.]. – DOI 10.3923/pjbs.2020.1614.1620 // Pakistan journal of biological sciences. – 2020. – Vol. 23, iss. 12. – Pp. 1614–1620.

259. Tian, J. Cardiovascular risks in chronic kidney disease pediatric patients / J. Tian, L. Niu, X. An. – DOI 10.3892/etm.2017.5117 // Experimental and therapeutic medicine. – 2017. – Vol. 14, iss. 5. – Pp. 4615–4619.

260. Toxic and Teratogenic Effects of Prenatal Alcohol Exposure on Fetal Development, Adolescence, and Adulthood / D. D. Chung, M. R. Pinson, L. S. Bhenderu [et al.]. – DOI 10.3390/ijms22168785. – Text : electronic // International journal of molecular sciences. – 2021. – Vol. 22, iss. 16. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/16/8785>. – Date of publication: 16.08.2021.

261. Transport of ^{99m}Tc -MAG3 via rat renal organic anion transporter 1 / N. Shikano, Y. Kanai, K. Kawai [et al.] // Journal of nuclear medicine. – 2004. – Vol. 45, iss. 1. – Pp. 80–85.

262. Ucar, A. K. Urinary Ultrasound and Other Imaging for Ureteropelvic Junction Type Hydronephrosis (UPJHN) / A. K. Ucar, S. Kurugoglu. – DOI 10.3389/fped.2020.00546. – Text : electronic // Frontiers in pediatrics. – 2020. – Vol. 8. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.00546/full>. – Date of publication: 16.09.2020.

263. Ultrasound assessment of normal liver, spleen, and kidney dimensions in southwest Nigerian children: a bedside formula for sonologists / F. T. Akinlade, C. M. Asaleye, O. O. Ayoola, A. A. Aremu. – DOI 10.1177/0284185120948488 // Acta radiologica. – 2021. – Vol. 62, iss. 7. – Pp. 932–939.

264. Ultrasound to address medullary sponge kidney: a retrospective study / I. Pisani, R. Giacosa, S. Giuliotti [et al.]. – DOI 10.1186/s12882-020-02084-1. – Text : electronic // BMC nephrology. – 2020. – Vol. 21, iss. 1. – URL: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-020-02084-1>. – Date of publication: 12.10.2020.

265. Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children / L. A. 't Hoen, G. Bogaert, C. Radmayr [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpurol.2021.01.037 // Journal of pediatric urology. – 2021. – Vol. 17, iss. 2. – Pp. 200–207.

266. Urinary Tract Infection in Children / A. K. C. Leung, A. H. C. Wong, A. A. M. Leung, K. L. Hon. – DOI 10.2174/1872213X13666181228154940 // Recent patents on inflammation and allergy drug discovery. – 2019. – Vol. 13, iss. 1. – Pp. 2–18.

267. VanSickle, J. S. Chronic Kidney Disease in Children / J. S. VanSickle, B. A. Warady. – DOI 10.1016/j.pcl.2022.07.010 // Pediatric clinics of North America. – 2022. – Vol. 69, iss. 6. – Pp. 1239–1254.

268. Vascular endothelial growth factor biology for regenerative angiogenesis / A. Uccelli, T. Wolff, P. Valente [et al.]. – DOI 10.4414/smw.2019.20011. – Text : electronic // Swiss medical weekly. – 2019. – Vol. 149. – URL: <https://doi.org/10.4414/smw.2019.20011>. – Date of publication: 27.01.2019.

269. Vascular endothelial growth factor genetic variability and coronary artery disease in Brazillian population / P. M. Biselli, A. R. Guerzoni, M. F. de Godoy [et al.]. – DOI 10.1007/s00380-008-1057-6 // Heart and vessels. – 2008. – Vol. 23, iss. 6. – Pp. 371–375.

270. VIDAL : справочник лекарственных средств. – URL: <https://www.vidal.ru/> (дата обращения: 28.08.2023). – Текст. Изображение : электронные.

271. Warady, B. A. Chronic kidney disease in children: the global perspective / B. A. Warady, V. Chadha. – DOI 10.1007/s00467-006-0410-1 // Pediatric nephrology. – 2007. – Vol. 22, iss. 12. – Pp. 1999–2009.

272. Wenderfer, S. E. Viral-associated glomerulopathies in children / S. E. Wenderfer. – DOI 10.1007/s00467-015-3057-y // Pediatric nephrology. – 2015. – Vol. 30, iss. 11. – Pp. 1929–1938.

273. Yoo, J. Ultrasonographic Demonstration of the Tissue Microvasculature in Children: Microvascular Ultrasonography Versus Conventional Color Doppler Ultrasonography / J. Yoo, B. K. Je, J. Y. Choo. – DOI 10.3348/kjr.2019.0500 // Korean journal of radiology. – 2020. – Vol. 21, iss. 2. – Pp. 146–158.

274. Zaritsky, J. J. Chronic kidney disease in the neonate / J. J. Zaritsky, B. A. Warady. – DOI 10.1016/j.clp.2014.05.002 // Clinics in perinatology. – 2014. – Vol. 41, iss. 3. – Pp. 503–515.

275. Zieg, J. Vesicoureteric reflux in children: many questions still unanswered / J. Zieg // Casopis lékařů českých. – 2016. – Vol. 155, iss. 3. – Pp. 31–34.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А. Влияние лекарственных препаратов на показатели крови и мочи в исследуемой группе

Таблица А.1 — Значение васкулоэндотелиального фактора в зависимости от применения лекарственных препаратов при заболеваниях почек у детей раннего возраста (собственные данные)

[illegible]

Таблица А.2 — Значение уровня лейкоцитов, тромбоцитов, натрия крови в зависимости от применения лекарственных препаратов при заболеваниях почек у детей раннего возраста (собственные данные)

Название	Лейкоциты крови ($10^9/\text{л}$)			Натрий крови (ммоль/л)			Тромбоциты крови ($10^9/\text{л}$)		
	+	-	U, p	+	-	U, p	+	-	U, p
Витаминный препарат	7,3 P ₂₅ =6,05 P ₇₅ =9,0	8,5 P ₂₅ =6,9 P ₇₅ =9,85	1105,5 P=0,000	141,3 P ₂₅ =139,0P ₇ 5=144,5	140,3 P ₂₅ =139,0P ₇ 5=146,0	795,5 P=0,000	208,9 P ₂₅ =213,8P ₇ 5=258,0	280,0 P ₂₅ =228,5P ₇ 5=309,0	1194,5 P=0,000
Препарат, восполняющий дефицит магния в организме	8,7 P ₂₅ =7,1 P ₇₅ =10,2	8,1 P ₂₅ =6,4 P ₇₅ =9,3	1045,5 P=0,000	147,5 P ₂₅ =147,5P ₇ 5=147,5	140,4 P ₂₅ =136,3P ₇ 5=145,3	998,0 P=0,000	275,0 P ₂₅ =205,5P ₇ 5=301,0	272,2 P ₂₅ =228,0P ₇ 5=305,3	1134,0 P=0,000
Препарат, регулирующий обмен кальция и фосфора	8,0 P ₂₅ =5,8 P ₇₅ =9,6	8,3 P ₂₅ =6,9 P ₇₅ =9,4	402,5 P=0,000	-	141,0 P ₂₅ =137,5P ₇ 5=146,0	-	315,8 P ₂₅ =265,0 P ₇₅ =335,0	269,4 P ₂₅ =222,0 P ₇₅ =300,1	354,5 P=0,000
Диуретическое средство растительного происхождения:	8,4 P ₂₅ =6,7 P ₇₅ =9,8	7,8 P ₂₅ =6,7 P ₇₅ =8,6	838,5 P=0,000	140,0 P ₂₅ =140,0P ₇ 5=140,0	141,2 P ₂₅ =136,3 P ₇₅ =146,0	991,0 P=0,000	268,3 P ₂₅ =217,0 P ₇₅ =303,0	287,8 P ₂₅ =236,3 P ₇₅ =310,5	704,5 P=0,000
Антибиотик группы пенициллинов, в том числе защищенные	8,2 P ₂₅ =6,9 P ₇₅ =6,5	8,5 P ₂₅ =6,45 P ₇₅ =8,9	1402,5 P=0,000	140,9 P ₂₅ =137,5P ₇ 5=146,0	141,4 P ₂₅ =138,8P ₇ 5=144,0	451,5 P=0,0000	276,1 P ₂₅ =223,5 P ₇₅ =309,0	267,6 P ₂₅ =225,0 P ₇₅ =296,0	1500,0 P=0,0001
Антибактериальный препарат, производное нитрофурана	8,2 P ₂₅ =6,6 P ₇₅ =6,8	8,6 P ₂₅ =6,8 P ₇₅ =10,5	997,0 P=0,000	142,0 P ₂₅ =140,0P ₇ 5=146,0	138,5 P ₂₅ =134,0P ₇ 5=141,3	349,5 P=0,0000	279,8 P ₂₅ =234,0 P ₇₅ =301,5	257,8 P ₂₅ =201,8 P ₇₅ =305,3	1174,0 P=0,000
Физиолечение: курсы амплипульта	8,3 P ₂₅ =7,6 P ₇₅ =8,9	8,3 P ₂₅ =5,6P ₇₅ =6,3	841,5 P=0,000	141,3 P ₂₅ =136,3P ₇ 5=146,0	140,8 P ₂₅ =140,0P ₇ 5=143,0	537,5 P=0,000	281,5 P ₂₅ =217,0 P ₇₅ =333,5	271,2 P ₂₅ =228 P ₇₅ =299,8	819,5 P=0,000
Физиолечение: курсы электрофореза 1 % аминофиллина	8,1 P ₂₅ =7,1 P ₇₅ =8,9	8,3 P ₂₅ =6,6 P ₇₅ =9,7	697,5 P=0,000	142,0 P ₂₅ =138,8 P ₇₅ =147,5	140,4 P ₂₅ =137,5P ₇ 5=144,5	688,5 P=0,000	294,0 P ₂₅ =220,0 P ₇₅ =353,0	269,5 P ₂₅ =226,5 P ₇₅ =299,3	638,0 P=0,000

Примечание – Использован в группе «+», не использован в группе «-».

Таблица А.3 — Значение уровня мочевины, креатинина, СКФ в зависимости от применения лекарственных препаратов при заболеваниях почек у детей раннего возраста (собственные данные)

Название	Креатинин (мкмоль/л)			Мочевина (мкмоль/л)			СКФ (мл/мин)		
	+	-	U, p	+	-	U, p	+	-	U, p
Витаминный препарат	47,8 P ₂₅ =43,7 P ₇₅ =47,9	46,8 P ₂₅ =37,9 P ₇₅ =54,0	911,5 P=0,000	4,8 P ₂₅ =4,3 P ₇₅ =5,5	4,1 P ₂₅ =3,5P ₇₅ =4,8	753,5 P=0,000	78,2 P ₂₅ =67,9 P ₇₅ =85,7	73,8 P ₂₅ =65,6P ₇₅ = 77,4	992,5 P=0,000
Препарат, восполняющий дефицит магния в организме	48,8 P ₂₅ =38,7 P ₇₅ =58,8	46,5 P ₂₅ =38,5 P ₇₅ =51,7	1082,5 P=0,000	3,8 P ₂₅ =2,7 P ₇₅ =4,9	4,3 P ₂₅ =3,6P ₇₅ =5,1	1076,5 P=0,000	74,0 P ₂₅ =67,4P ₇₅ = 76,3	74,9 P ₂₅ =65,1P ₇₅ = 79,4	1183,5 P=0,000
Препарат, регулирующий обмен кальция и фосфора	52,6 P ₂₅ =48,0 P ₇₅ =55,8	46,6 P ₂₅ =38,6 P ₇₅ =49,8	336,0 P=0,000	4,4 P ₂₅ =3,5P ₇₅ =5,6	4,2 P ₂₅ =3,6P ₇₅ =5,1	304,5 P=0,000	74,1 P ₂₅ =64,8 P ₇₅ =79,0	74,8 P ₂₅ =66,9 P ₇₅ =78,5	400,0 P=0,000
Диуретическое средство растительного происхождения:	46,6 P ₂₅ =37,8 P ₇₅ =52,6	48,1 P ₂₅ =43,5 P ₇₅ =50,4	705,0 P=0,000 0	4,1 P ₂₅ =3,5 P ₇₅ =5,0	4,9 P ₂₅ =4,0 P ₇₅ =5,1	641,0 P=0,0000	74,4 P ₂₅ =67,0 P ₇₅ =78,1	75,9 P ₂₅ =64,0 P ₇₅ =80,9	768,0 P=0,000
Антибиотик группы пенициллинов, в том числе защищенные	46,5 P ₂₅ =37,8 P ₇₅ =54,6	47,8 P ₂₅ =42,0 P ₇₅ =50,7	1403,0 P=0,000 0	4,2 P ₂₅ =3,5P ₇₅ =5,0	4,3 P ₂₅ =3,6P ₇₅ =5,1	1420,5 P=0,0000	74,5 P ₂₅ =64,1 P ₇₅ =78,0	75,0 P ₂₅ =69,9 P ₇₅ =79,4	1385,5 P=0,0000
Антибактериальный препарат, производное нитрофурана	46,0 P ₂₅ =38,7 P ₇₅ =52,8	49,1 P ₂₅ =39,1 P ₇₅ =58,5	1002,5 P=0,000 0	4,2 P ₂₅ =3,4P ₇₅ =5,0	4,3 P ₂₅ =3,6P ₇₅ =5,1	1041,5 P=0,0000	75,0 P ₂₅ =66,6 P ₇₅ =77,4	74,0 P ₂₅ =66,6 P ₇₅ =80,0	1097,5 P=0,000
Физиолечение: курсы амплипульса	42,1 P ₂₅ =36,7 P ₇₅ =46,7	47,9 P ₂₅ =40,3P ₇₅ =46,7	986,5 P=0,000	3,0 P ₂₅ =2,2 P ₇₅ =3,7	4,4 P ₂₅ =3,7P ₇₅ =5,1	1007,0 P=0,000	64,5 P ₂₅ =64,7 P ₇₅ =74,8	75,7 P ₂₅ =67,4 P ₇₅ =80,0	920,5 P=0,000
Физиолечение: курсы электрофореза 1 % эуфиллина	43,8 P ₂₅ =37,1 P ₇₅ =48,3	47,5 P ₂₅ =40,3 P ₇₅ =52,7	760,0 P=0,000	3,1 P ₂₅ =2,6 P ₇₅ =3,7	4,4 P ₂₅ =3,7P ₇₅ =5,1	801,5 P=0,000	70,3 P ₂₅ =64,8 P ₇₅ =75,7	75,4 P ₂₅ =67,3 P ₇₅ =79,7	747,0 P=0,000

Примечание – Использован в группе «+», не использован в группе «-».

Таблица А.4 — Значение уровня протеинурии, лейкоцитурии, гематурии в зависимости от применения лекарственных препаратов при заболеваниях почек у детей раннего возраста (собственные данные)

Название	Протеинурия (мг/л)			Лекоцитурия (впз)			Гематурия (впз)		
	+	-	U, p	+	-	U, p	+	-	U, p
Витаминный препарат	0,12 P ₂₅ =0,09 P ₇₅ =0,15	0,12 P ₂₅ =0,06 P ₇₅ =0,14	833,5 P=0,000	5,9 P ₂₅ =2,0 P ₇₅ =6,5	4,7 P ₂₅ =2,0P ₇ 5=5,5	992,5 P=0,000	0,0 P ₂₅ =0,0 P ₇₅ =0,0	1,0 P ₂₅ =0,0P ₇₅ =2 0,0	917,0 P=0,000
Препарат, восполняющий дефицит магния в организме	0,14 P ₂₅ =0,09 P ₇₅ =0,16	0,11 P ₂₅ =0,06 P ₇₅ =0,13	970,5 P=0,000	7,3 P ₂₅ =2,0 P ₇₅ =11,5	4,4 P ₂₅ =2,0P ₇ 5=5,0	1007,0 P=0,000	0,3 P ₂₅ =0,0P ₇₅ =0,0	0,9 P ₂₅ =0,0P ₇₅ =0, 0	945,0 P=0,000
Препарат, регулирующий обмен кальция и фосфора	0,1 P ₂₅ =0,07 P ₇₅ =0,11	0,12 P ₂₅ =0,06 P ₇₅ =0,14	333,5 P=0,000	6,0 P ₂₅ =2,0P ₇₅ =4,0	4,9 P ₂₅ =2,0P ₇ 5=6,0	354,5 P=0,000	5,0 P ₂₅ =0,0 P ₇₅ =0,0	0,9 P ₂₅ =0,0 P ₇₅ =0,0	363,0 P=0,000
Диуретическое средство растительного происхождения	0,13 P ₂₅ =0,06 P ₇₅ =0,15	0,1 P ₂₅ =0,06 P ₇₅ =0,1	837,0 P=0,000	5,9 P ₂₅ =2,0 P ₇₅ =7,0	1,9 P ₂₅ =1,0 P ₇₅ =6,0	985,0 P=0,0000	0,1 P ₂₅ =0,0 P ₇₅ =0,0	0,3 P ₂₅ =0,0 P ₇₅ =0,0	794,5 P=0,000
Антибиотик группы пенициллинов, в том числе защищенные	0,1 P ₂₅ =0,06 P ₇₅ =0,13	0,15 P ₂₅ =0,07 P ₇₅ =0,15	1356,0 P=0,000	6,2 P ₂₅ =2,0P ₇₅ =6,8	3,1 P ₂₅ =1,5P ₇ 5=3,0	1620,0 P=0,0006	0,7 P ₂₅ =0,0 P ₇₅ =0,0	0,9 P ₂₅ =0,0 P ₇₅ =0,0	1485,5 P=0,0000
Антибактериальный препарат, производное нитрофурана	0,13 P ₂₅ =0,06 P ₇₅ =0,14	0,1 P ₂₅ =0,06 P ₇₅ =0,13	1042,0 P=0,000	5,2 P ₂₅ =2,0P ₇₅ =6,0	4,5 P ₂₅ =1,3P ₇ 5=3,8	1169,5 P=0,0000	1,2 P ₂₅ =0,0 P ₇₅ =0,0	0,0 P ₂₅ =0,0 P ₇₅ =0,0	1149,0 P=0,000
Антибиотик-цефалоспорины	0,12 P ₂₅ =0,06 P ₇₅ =0,13	0,12 P ₂₅ =0,06 P ₇₅ =0,14	2295,0 P=0,36	4,2 P ₂₅ =1,8P ₇₅ =5,3	5,6 P ₂₅ =2,0 P ₇₅ =6,0	2293,0 P=0,360	0,15 P ₂₅ =0,0 P ₇₅ =0,0	0,14 P ₂₅ =0,0 P ₇₅ =0,0	2191,5 P=0,000
Физиолечение: курсы амплипульса	0,1 P ₂₅ =0,06 P ₇₅ =0,14	0,12 P ₂₅ =0,06P ₇ 5=0,14	847,5 P=0,000	6,5 P ₂₅ =2,0 P ₇₅ =7,5	4,7 P ₂₅ =2,0P ₇ 5=5,0	744,5 P=0,000	0,0 P ₂₅ =0,0 P ₇₅ =0,0	0,1 P ₂₅ =0,0 P ₇₅ =0,0	770,5 P=0,000
Физиолечение: курсы электрофореза 1 % аминоксиллина	0,1 P ₂₅ =0,07 P ₇₅ =0,15	0,12 P ₂₅ =0,06 P ₇₅ =0,14	604,5 P=0,000	6,6 P ₂₅ =2,0 P ₇₅ =6,0	4,7 P ₂₅ =2,0P ₇ 5=5,3	568,0 P=0,000	0,0 P ₂₅ =0,0 P ₇₅ =0,0	0,1 P ₂₅ =0,0 P ₇₅ =0,0	614,5 P=0,000

Примечание – Использован в группе «+», не использован в группе «-».

Таблица А.5 — Значение размера лоханки, чашечек, мочеточника в зависимости от применения лекарственных препаратов при заболеваниях почек у детей раннего возраста (собственные данные)

Название	Лоханка (мм)			Чашечка (мм)			Мочеточник (мм)		
	+	-	U, p	+	-	U, p	+	-	U, p
Витаминный препарат:	7,7 P ₂₅ =6,0 P ₇₅ =8,9	9,5 P ₂₅ =5,7 P ₇₅ =11,1	2124,5 P=0,138	2,4 P ₂₅ =2,4 P ₇₅ =2,4	6,5 P ₂₅ =5,0P ₇₅ = 7,4	1420,0 P=0,000	1,9 P ₂₅ =1,7 P ₇₅ =2,2	3,7 P ₂₅ =2,5P ₇₅ = 4,0	1646,0 P=0,000
Препарат, восполняющий дефицит магния в организме	16,6 P ₂₅ =9,9 P ₇₅ =20,3	8,5 P ₂₅ =5,5 P ₇₅ =10,5	1862,5 P=0,01	10,0 P ₂₅ =10,0 P ₇₅ =10,0	6,0 P ₂₅ =4,7P ₇₅ = 6,2	1443,0 P=0,000	1,3 P ₂₅ =1,3P ₇₅ = 1,3	3,5 P ₂₅ =2,3P ₇₅ = 3,5	1847,5 P=0,01
Препарат, регулирующий обмен кальция и фосфора	8,4 P ₂₅ =5,6 P ₇₅ =9,9	9,2 P ₂₅ =5,6 P ₇₅ =10,7	1941,0 P=0,03	2,4 P ₂₅ =2,4P ₇₅ = 2,4	6,5 P ₂₅ =5,0P ₇₅ = 7,4	1420,0 P=0,000	1,9 P ₂₅ =1,6 P ₇₅ =2,1	3,6 P ₂₅ =2,2 P ₇₅ =3,6	1736,5 P=0,000
Метаболическое средство	8,9 P ₂₅ =5,7 P ₇₅ =9,7	9,4 P ₂₅ =5,6 P ₇₅ =10,7	1852,0 P=0,01	5,9 P ₂₅ =3,9 P ₇₅ =6,1	6,6 P ₂₅ =5,0P ₇₅ = 7,2	832,5 P=0,0000	2,8 P ₂₅ =1,8 P ₇₅ =2,8	4,2 P ₂₅ =2,7 P ₇₅ =5,8	818,0 P=0,0000
Диуретическое средство растительного происхождения	10,1 P ₂₅ =7,0 P ₇₅ =11,1	6,6 P ₂₅ =4,9 P ₇₅ =7,1	757,5 P=0,0000	6,3 P ₂₅ =4,7 P ₇₅ =7,4	5,0 P ₂₅ =5,0 P ₇₅ =5,0	223,5 P=0,0000	3,5 P ₂₅ =2,1 P ₇₅ =3,2	3,5 P ₂₅ =2,7 P ₇₅ =3,9	296,0 P=0,000
Антибиотик группы пенициллинов, в том числе защищенные	9,1 P ₂₅ =6,3 P ₇₅ =10,7	9,2 P ₂₅ =5,3 P ₇₅ =10,6	824,0 P=0,0000	6,6 P ₂₅ =5,0P ₇₅ = 6,3	5,5 P ₂₅ =3,0P ₇₅ = 7,2	502,0 P=0,0000	3,4 P ₂₅ =2,1 P ₇₅ =3,5	3,6 P ₂₅ =2,4 P ₇₅ =3,1	383,0 P=0,0000
Антибактериальный препарат, производное нитрофурана	8,6 P ₂₅ =5,6 P ₇₅ =10,6	11,4 P ₂₅ =6,4 P ₇₅ =11,2	488,5 P=0,0000	6,6 P ₂₅ =5,0P ₇₅ = 7,2	5,3 P ₂₅ =3,0P ₇₅ = 6,3	426,5 P=0,0000	3,8 P ₂₅ =2,2 P ₇₅ =4,7	2,4 P ₂₅ =2,2 P ₇₅ =2,6	447,5 P=0,000
Антибиотик- цефалоспорины	9,1 P ₂₅ =5,5 P ₇₅ =10,7	9,3 P ₂₅ =5,7 P ₇₅ =9,7	1460,0 P=0,000	6,4 P ₂₅ =4,8P ₇₅ = 7,2	5,9 P ₂₅ =4,5 P ₇₅ =6,6	430,0 P=0,0000	4,2 P ₂₅ =2,6 P ₇₅ =6,2	2,3 P ₂₅ =1,8 P ₇₅ =2,8	751,0 P=0,000
Физиолечение: курсы амплипульса	13,1 P ₂₅ =8,4 P ₇₅ =16,0	8,1 P ₂₅ =5,5P ₇₅ = 10,6	2262,0 P=0,31	6,5 P ₂₅ =2,0 P ₇₅ =7,5	4,7 P ₂₅ =2,0P ₇₅ = 5,0	744,5 P=0,000	3,4 P ₂₅ =2,2 P ₇₅ =3,4	3,5 P ₂₅ =2,2 P ₇₅ =3,4	1256,5 P=0,000
Физиолечение: курсы электрофореза 1 % аминофиллина	13,6 P ₂₅ =8,0 P ₇₅ =16,6	8,1 P ₂₅ =5,5 P ₇₅ =10,5	604,5 P=0,000	7,7 P ₂₅ =4,2 P ₇₅ =9,5	5,5 P ₂₅ =3,9P ₇₅ = 5,7	992,0 P=0,000	3,4 P ₂₅ =2,2 P ₇₅ =3,9	3,5 P ₂₅ =2,3 P ₇₅ =3,2	1314,5 P=0,000

Примечание – Использован в группе «+», не использован в группе «-».

Таблица А.6 — Значение уровня индекса резистентности почечных сосудов в зависимости от применения лекарственных препаратов при заболеваниях почек у детей раннего возраста (собственные данные)

Название	Устье			Ворота			Паренхима		
	+	-	U, p	+	-	U, p	+	-	U, p
Витаминный препарат	0,69 P ₂₅ =0,66 P ₇₅ =0,73	0,72 P ₂₅ =0,67 P ₇₅ =0,75	1584,5 P=0,001	0,68 P ₂₅ =0,67 P ₇₅ =0,69	0,70 P ₂₅ =0,67P ₇₅ =0,75	1614,5 P=0,0006	0,64 P ₂₅ =0,6 P ₇₅ =0,68	0,61 P ₂₅ =0,59P ₇₅ =0,66	1505,0 P=0,0001
Препарат, восполняющий дефицит магния в организме: Магне В6	0,71 P ₂₅ =0,69 P ₇₅ =0,73	0,71 P ₂₅ =0,67 P ₇₅ =0,75	1346,0 P=0,0000	0,70 P ₂₅ =0,68 P ₇₅ =0,71	0,69 P ₂₅ =0,66P ₇₅ =0,75	1337,0 P=0,0000	0,58 P ₂₅ =0,58P ₇₅ =0,67	0,61 P ₂₅ =0,56P ₇₅ =0,67	1476,5 P=0,0001
Препарат, регулирующий обмен кальция и фосфора	0,69 P ₂₅ =0,67 P ₇₅ =0,73	0,71 P ₂₅ =0,67 P ₇₅ =0,75	1048,5 P=0,0000	0,71 P ₂₅ =0,69P ₇₅ =0,73	0,69 P ₂₅ =0,67P ₇₅ =0,74	1031,0 P=0,000	0,62 P ₂₅ =0,59 P ₇₅ =0,64	0,61 P ₂₅ =0,59 P ₇₅ =0,67	1044,5 P=0,000
Метаболическое средство	0,70 P ₂₅ =0,68 P ₇₅ =0,73	0,72 P ₂₅ =0,67 P ₇₅ =0,77	1873,5 P=0,02	0,68 P ₂₅ =0,67 P ₇₅ =0,71	0,71 P ₂₅ =0,66P ₇₅ =0,76	1844,0 P=0,01	0,61 P ₂₅ =0,57 P ₇₅ =0,66	0,61 P ₂₅ =0,57 P ₇₅ =0,68	1823,0 P=0,01
Диуретическое средство растительного происхождения	0,71 P ₂₅ =0,66 P ₇₅ =0,74	0,74 P ₂₅ =0,72 P ₇₅ =0,76	630,0 P=0,0000	0,69 P ₂₅ =0,66 P ₇₅ =0,73	0,72 P ₂₅ =0,70 P ₇₅ =0,76	611,5 P=0,0000	0,62 P ₂₅ =0,59 P ₇₅ =0,67	0,60 P ₂₅ =0,60 P ₇₅ =0,68	667,5 P=0,000
Антибиотик группы пенициллинов	0,71 P ₂₅ =0,67 P ₇₅ =0,75	0,71 P ₂₅ =0,68 P ₇₅ =0,74	1295,5 P=0,0000	0,69 P ₂₅ =0,66P ₇₅ =0,75	0,70 P ₂₅ =0,67P ₇₅ =0,72	1317,0 P=0,0000	0,60 P ₂₅ =0,59 P ₇₅ =0,67	0,63 P ₂₅ =0,59 P ₇₅ =0,67	1276,0 P=0,0000
Антибактериальный препарат, производное нитрофурана	0,70 P ₂₅ =0,66 P ₇₅ =0,75	0,73 P ₂₅ =0,71 P ₇₅ =0,73	670,0 P=0,0000	0,69 P ₂₅ =0,67P ₇₅ =0,75	0,70 P ₂₅ =0,69P ₇₅ =0,73	670,5 P=0,0000	0,60 P ₂₅ =0,54 P ₇₅ =0,67	0,64 P ₂₅ =0,61 P ₇₅ =0,68	879,0 P=0,000
Антибиотик-цефалоспорины	0,72 P ₂₅ =0,68 P ₇₅ =0,75	0,71 P ₂₅ =0,67 P ₇₅ =0,74	1881,5 P=0,02	0,7 P ₂₅ =0,68P ₇₅ =0,75	0,68 P ₂₅ =0,66 P ₇₅ =0,72	1924,5 P=0,03	0,60 P ₂₅ =0,59 P ₇₅ =0,68	0,63 P ₂₅ =0,60 P ₇₅ =0,66	1878,5 P=0,02
Физиолечение: курсы амплипульса	0,72 P ₂₅ =0,71 P ₇₅ =0,75	0,71 P ₂₅ =0,66P ₇₅ =0,75	1608,5 P=0,0005	0,70 P ₂₅ =0,68 P ₇₅ =0,74	0,63 P ₂₅ =0,67P ₇₅ =0,73	1618,0 P=0,000	0,63 P ₂₅ =0,58 P ₇₅ =0,67	0,61 P ₂₅ =0,59 P ₇₅ =0,67	1640,0 P=0,0008
Физиолечение: курсы электрофореза 1 % аминоксиллина	0,72 P ₂₅ =0,69 P ₇₅ =0,76	0,71 P ₂₅ =0,66 P ₇₅ =0,75	604,5 P=0,000	0,69 P ₂₅ =0,67 P ₇₅ =0,72	0,70 P ₂₅ =0,67P ₇₅ =0,74	1455,5 P=0,000	0,60 P ₂₅ =0,59 P ₇₅ =0,71	0,61 P ₂₅ =0,56 P ₇₅ =0,67	15630 P=0,0003

Примечание – Использован в группе «+», не использован в группе «-».

**Приложение Б. Программа медицинской реабилитации детей раннего возраста
с заболеваниями ОМС (собственные данные)**

Таблица Б.1 — Цель 1 — восстановление структуры

Исходный уровень нарушений структуры МВС	Целевой показатель Достигнут через 24 мес.	Специалист МРК	Методы МР, специализированного лечения	Мониторинг целевых показателей
УЗ размеры почек		е355 профессиональные медработники врач-нефролог педиатр – диспансерное наблюдение врач-уролог врач ультразвуковой диагностики врач лучевой диагностики врач-физиотерапевт врач ЛФК врач физической реабилитации медицины Форма работы: междисциплинарный консилиум	б6603 Лактация Грудь матери (донорское молоко) – до 12 месяцев е1101-лекарственные вещества Консервативное лечение: АБ широкого спектра действия из группы пенициллинов и цефалоспоринов, уросептики растительного происхождения, витаминно - метаболический комплекс (токоферола ацетат, левокарнитин, магне В6), регуляторы обмена кальция (этидроновая кислота), Физиотерапия: (амплипульс, электрофорез 1 %эуфиллина на область почек). Оперативная коррекция: резекция лоханочно-мочеточникового сегмента с	УЗИ-почек
s6100.1 -легкие (увеличение /уменьшение) длины (ширины)	s6100.0 -нет			1 раз в 6 месяцев
s6100.2 -умеренные (уменьшение ширины)	s6100.1 -легкие			1 раз в 3 месяца
s6100.3 - тяжелые (уменьшение ширины, гипоплазия, дисплазия почки, викарная гипертрофия)	s6100.2 - умеренные			сцинтиграфия почек 1 раз в год
УЗ размеры лоханки				УЗИ-почек
s6108.2 -умеренные (пиелозктазия)	s6108.0 -нет			1 раз в 3 месяца
s6108.3 – тяжелые (пиелозктазия)	s6108.1 -легкие			1 раз в 3 месяца
s6108.4 – абсолютные (гидронефроз)	s6108.2 - умеренные			1 раз в 3 месяца
УЗ размеры мочеточника				Микционная цистография
s6101.2-умеренные (расширение)	s6101.2-легкие			1 раз в 6 месяцев

s6101.3-тяжелые (уретероцеле)	s6101.2 - умеренные		наложением широкого пилороуретрального анастомоза эндовезикальная коррекция рефлюкса гель-коллагеном: Антирефлюксная операцию по Коэну (ПМР V степени)	Цистоскопия 1 раз в год
Объем мочевого пузыря (уменьшение объема-гиперреактивность, увеличение объема - гипотония мочевого пузыря)				УЗИ почек, мочеточников, мочевого пузыря
s6102.1 - легкие	s6102.0 -нет			1 раз в 6 месяцев
s6102.2 - умеренные	s6102.1- легкие			1 раз в 3 месяца
s6102.3 – тяжелые	s6102.2-умеренные			1 раз в 3 месяца
Васкуляризация почек (снижение, отсутствие кровотока)				УЗДГ сосудов почек
s4101.1 (s4102.1) -легкие	s4101.0 (s4102.0)			1 раз в 6 месяцев
s4101.2 (s4102.2) -	s4101.1 (s4102.1)			
s4101.3 (s4102.3) -тяжелые	s4101.2 (s4102.2)			
s4101.4 (s4102.4) - абсолютные	s4101.3 (s4102.3)			

Таблица Б.2 — Цель 2 — восстановление функций

Исходный уровень нарушений структуры МВС	Целевой показатель Достигнут через 36 мес	Специалист МРК	Методы МР, специализированного лечения	Мониторинг целевых показателей
Нарушение фильтрационной функции почек. Протеинурия, СКФ		e355 профессиональные медработники	b6603 Лактация Грудь матери (донорское молоко) – до 12 месяцев	УЗИ-почек
b6100.1 легкие	b6100.0 - нет	врач нефролог	e1101-лекарственные вещества Консервативное лечение: АБ широкого спектра действия из группы пенициллинов и цефалоспоринов, уросептики растительного происхождения, витаминно - метаболический комплекс (токоферола ацетат, левокарнитин, магне В6), регуляторы обмена кальция (этидроновая кислота), Физиотерапия: (амплипульс, электрофорез 1 %эуфиллина на область почек). Оперативная коррекция: резекция лоханочно-мочеточникового сегмента с наложением широкого пилороретрального анастомоза эндовезикальная коррекция рефлюкса гель-коллагеном: Антирефлюксная операция по Козну (ПМР V степени)	1 раз в 6 месяцев
b6100.2 умеренные	b6100.1	педиатр – диспансерное наблюдение		1 раз в 3 месяца
b6100.3 тяжелые	b6100.2	врач уролог		сцинтиграфия почек 1 раз в 6 месяцев
b6100.4 абсолютные	b6100.2	врач ультразвуковой диагностики		УЗИ-почек, мочевого пузыря
Нарушение концентрационной функция почек. Гипоизостенурия, гипоизостенурия		врач лучевой диагностики		1 раз в 6 месяцев
b6108.1 легкие	b6100.0 - нет	врач физиотерапевт		Удельный вес мочи-проба по Зимницкому
b6108.2 умеренные	b6100.1	врач ЛФК		1 раз в 6 месяцев
b6108.3 тяжелые	b6100.2	врач физической реабилитации		Сцинтиграфия почек 1 раз в 6 год
b6108.4 абсолютные	b6108.2	врач медицинской реабилитации		УЗДГ сосудов почек 1 раз в 6 месяцев
Нарушение функции сосудов почек по показателю индекса резистентности на уровне ворот, устья, паренхимы почек		Форма работы: междисциплинарный консилиум		Сцинтиграфия почек 1 раз в год
b4150.1 - легкие	b4150.0 - нет			1 раз в 6 месяцев
b4150.2 - умеренные	b4150.1 - легкие			1 раз в 6 месяцев
b4150.3 тяжелые	b4150.1- легкие			Сцинтиграфия почек 1 раз в 6 год
b4150.4 абсолютные	b4150.2- умеренные			VEGF-A 1 раз 3 мес. (в условиях специализированной клиники)
				УЗДГ сосудов почек
Васкуляризация почек (снижение, отсутствие кровотока)				1 раз в 6 месяцев
s4101.1 (s4102.1) -легкие	s4101.0 (s4102.0)			

Приложение В.**Акт внедрения клинико-диагностического алгоритма
в практическую деятельность****УТВЕРЖДАЮ:**

Главный врач ГАУЗ СО ДГБ № 8

Праздничков Д.О.

«17» июня 2024 г.

Акт

**внедрения результатов научно-исследовательской работы Сафиной Е.В.
«Оптимизация подходов к оценке и коррекции структурно-
функциональных нарушений при заболеваниях почек у детей раннего
возраста» в лечебно-диагностический процесс ГАУЗ СО Детской
городской больницы № 8**

В результате исследования Сафиной Е. В. разработан лечебно-диагностический алгоритм, определяющий высокий риск развития хронической болезни почек у детей раннего возраста, страдающих пиелонефритом, по клинико-лабораторным и инструментальным маркерам, с необходимым объемом и кратностью исследований, для улучшения качества диспансерного наблюдения.

В условии поликлиник ГАУЗ СО ДГБ № 8, с ноября 2023 года внедрена система выявления группы детей направленного риска по патологии органов мочевой системы.

С учетом выводов и рекомендаций Сафиной Е.В., при формировании групп риска развития хронической болезни почек особое внимание уделяется детям с наличием следующих клинико-инструментальных данных: отягощенный генеалогический анамнез по заболеваниям почек, стигмы мочевой системы, патология ЖКТ, перевод на искусственное вскармливание до 3 месяцев, протеинурия в период ремиссии, пиелозктазия после микции, нарушение васкуляризации и повышение индекса резистентности на любом из уровней сосудов почек.

При выявлении указанных признаков проводится рекомендуемый диагностический мониторинг и разрабатывается индивидуальный лечебно-реабилитационный маршрут.

Ответственные за внедрение:

Зам. главного врача
клинико-экспертной работе
ГАУЗ СО ДГБ № 8

к.м.н. Голобородько К.А.

Приложение Г.

Акт внедрения базовых наборов МКФ в практическую деятельность



УТВЕРЖДАЮ:
Главный врач ГАУЗ СО ДГБ № 8
Праздничков Д.О.
«17» июня 2024 г.

Акт

внедрения результатов научно-исследовательской работы Сафиной Е.В.
«Оптимизация подходов к оценке и коррекции структурно-функциональных нарушений при заболеваниях почек у детей раннего возраста» в лечебно-диагностический процесс ГАУЗ СО «Детская городская больницы № 8»

В результате исследования Сафиной Е.В., для внедрения в медицинские организации, осуществляющие медицинскую реабилитацию детей, разработан набор категорий Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) для детей с острыми, хроническими заболеваниями мочевыделительной системы инфекционно-воспалительной природы, на фоне врожденных аномалий развития, а также в качестве коморбидной патологии у детей с детским церебральным параличом и с последствиями спинальной и черепно-мозговой травмы.

С ноября 2023 обозначенный набор категорий МКФ внедрен для использования врачами ГАУЗ СО «Детская городская больницы № 8» вместе с прилагаемой интерпретацией структурно-функциональных нарушений в терминологии МКФ, что облегчит процесс оценки исходного реабилитационного профиля / потенциала, составления программы медицинской реабилитации и оценки ее эффективности. Подобранные медикаментозные и физиотерапевтические комплексы, которые в исследовании Сафиной Е. В. доказали свою эффективность в восстановлении повреждений мочевыделительной системы и рекомендованы для улучшения качества диспансерного наблюдения детей.

Ответственные за внедрение:

Зам. главного врача
по лечебной
работе ГАУЗ СО ДГБ № 8

к.м.н. Ходько О.К.