

Клинико-лабораторные маркеры структурно-функциональных нарушений в формировании хронической болезни почек у детей раннего возраста, эффективность лечения

Е.В. Сафина, И.А. Плотникова, В.Л. Зеленцова, В.В. Базарный, Н.Г. Грушина

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Clinical and laboratory markers of structural and functional disorders in the formation of chronic kidney disease in young children, treatment effectiveness

E.V. Safina, I.A. Plotnikova, V.L. Zelentsova, V.V. Bazarnyi, N.G. Grushina

Urals State Medical University, Ekaterinburg, Russia

Проблема заболеваний мочевой системы у детей актуальна в связи с формированием хронической болезни почек.

Цель исследования. Выявление предикторов развития хронической болезни почек у детей раннего возраста, разработка лечебно-реабилитационного комплекса и оценка его эффективности по динамике структурно-функциональных нарушений органов мочевой системы.

Материалы и методы. Обследованы 69 детей с заболеваниями почек в возрасте $14,5 \pm 9,6$ мес и 35 детей контрольной группы в возрасте $11,7 \pm 5,9$ мес, I–II группы здоровья, без заболеваний мочевой системы.

Результаты. У 76,1% детей имелся хронический пиелонефрит вторичного характера. Вероятность заболеваний мочевой системы у детей повышается при наличии в анамнезе у матери патологии плаценты, болезней крови и органов пищеварения, при сочетании этих предикторов с гестационным сахарным диабетом имеются взаимосвязи с врожденным гидронефрозом, пиелокаликотазией, пузырно-мочеточниковым рефлюксом, с достоверностью прогноза математической модели 86%. Обнаружены взаимосвязи VEGF-A с мочевым синдромом, показателями почечного кровотока у детей с неблагоприятными факторами в анамнезе у матери. **Заключение.** Соматическая патология, заболевания плаценты и гестационный сахарный диабет в анамнезе у матери повышают вероятность патологии органов мочевой системы и связаны с врожденным гидронефрозом, пиелокаликотазией, пузырно-мочеточниковым рефлюксом у детей раннего возраста. Уровни VEGF-A при оценке с клиническими параметрами могут быть маркерами неблагоприятного или благоприятного течения пиелонефрита. Почти 26% детей с вторичными пиелонефритами нуждаются в хирургической коррекции. Комплекс, включающий антибактериальные препараты, регуляторы обмена кальция, диуретики растительного происхождения (Канефрон Н), физиотерапию, влиял на восстановление структур и функций почек.

Ключевые слова: дети раннего возраста, васкулоэндотелиальный фактор, хронический пиелонефрит, врожденные anomalies развития мочевыделительной системы, Канефрон Н.

Для цитирования: Сафина Е.В., Плотникова И.А., Зеленцова В.Л., Базарный В.В., Грушина Н.Г. Клинико-лабораторные маркеры структурно-функциональных нарушений в формировании хронической болезни почек у детей раннего возраста, эффективность лечения. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(4): 70–78. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-70-78

Diseases of the urinary system in children are a pressing problem due to the development of chronic kidney disease.

Purpose. To identify predictors of the development of chronic kidney disease in young children, develop a treatment and rehabilitation complex and evaluate its effectiveness based on the dynamics of structural and functional disorders of the urinary system.

Material and methods. 69 children (14.5 ± 9.6 months) with aged kidney diseases and 35 children (11.7 ± 5.9 months) of the control group without kidney disease were examined.

Results. 76.1% of children have chronic secondary pyelonephritis, their likelihood increases if the mother has a history of pathology of the placenta the blood and digestive organs; when these are combined with gestational diabetes mellitus, there are relationships with congenital hydronephrosis, pyelocaliectasia, vesicoureteral reflux, with a reliability of the model of 86%. Relationships between VEGF-A and urinary syndrome, indicators of renal blood flow in children with unfavorable maternal medical history factors were found. **Conclusion.** Somatic pathology, diseases of the placenta and gestational diabetes mellitus in the mother's history increase the likelihood of pathology of the urinary system and are associated with hydronephrosis, pyelocalicoectasia, vesicoureteral reflux in children. VEGF-A levels may be markers of an unfavorable or favorable course of pyelonephritis. 26% of children with secondary pyelonephritis require surgical correction. The complex, including antibiotics, calcium metabolism regulators, diuretics of plant origin (Canephron N), physiotherapy, influenced the restoration of the structures and functions of the kidneys.

Key words: Young children, vasculoendothelial factor, chronic pyelonephritis, congenital anomalies of the urinary system, Canephron N.

For citation: Safina E.V., Plotnikova I.A., Zelentsova V.L., Bazarnyi V.V., Grushina N.G. Clinical and laboratory markers of structural and functional disorders in the formation of chronic kidney disease in young children, treatment effectiveness. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69:(4): 70–78 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-70-78

Проблема заболеваний почек у детей не теряет актуальности в связи с ранним формированием хронической болезни почек, распространенность которой достигает 1% детской популяции в мире [1]. В России, наряду со снижением числа детей с патологией мочеполовой системы и первичной заболеваемостью болезнями почек и мочеточников, отмечается рост

числа случаев впервые выявленной почечной недостаточности [2]. Хроническая болезнь почек нередко формируется в раннем возрасте из-за латентного течения, поэтому актуален поиск маркеров ее развития.

Изучение васкулоэндотелиального фактора VEGF-A (vascular endothelial growth factor F — фактор роста эндотелия сосудов, тип A) — перспективный подход

при исследовании патофизиологических механизмов повреждения почек. Его функция направлена на поддержание стабильности эндотелия и неоангиогенез, патологические эффекты реализуются в ответ на гипоксию и при активации генов онкологического процесса [3, 4]. Запатентованы способы ранней диагностики хронической болезни почек у детей при уровне VEGF-A в крови >400 пг/мл и повреждении паренхимы при концентрации в моче >140 пг/мл у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом [5, 6]. Отсутствуют исследования по изучению причин того, что интенсивный рост может обусловить исходно более высокий уровень фактора.

Восстановление структурно-функциональных нарушений органов мочевой системы достигают при помощи хирургической коррекции, физиотерапии, особенно в сочетании с фитотерапией в период ремиссии, что поддерживает эффект медикаментозного лечения [7, 8].

Цель исследования: выявление предикторов хронической болезни почек у детей раннего возраста, разработка лечебно-реабилитационного комплекса и оценка его эффективности по динамике структурно-функциональных нарушений органов мочевой системы.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено лонгитюдное когортное исследование с участием детей раннего возраста с заболеваниями органов мочевой системы с 2018 по 2023 г. в несколько этапов.

На первом этапе выполнен ретроспективный анализ ультразвукового скрининга 2502 детей в возрасте $6,3 \pm 1,4$ (med 2, min 2, max 8) нед: 1346 (53,8%) мальчиков и 1156 (46,2%) девочек. Дальнейший отбор детей проводился нефрологом. В основную группу вошли 69 детей с диагнозом острого или хронического пиелонефрита, тубуло-интерстициального нефрита.

Критерии не включения: недоношенность, TORCH-инфекции, органическое поражение центральной нервной системы, генетические и хромо-

сомные болезни, первичные обменные нефропатии. В контрольную группу вошли 35 детей I–II группы здоровья, без заболеваний органов мочевой системы. Медиана возраста в сравниваемых группах составила 12 [7,0; 21,0] и 12 [9,0; 12,0] мес соответственно. Соотношение полов (Д : М) в основной группе 1,6:1, в контрольной — 1,3:1.

Объем обследования: показатели мочи и концентрация креатинина в крови (унифицированный кинетический тест Яффе), уровень протеинурии (при помощи иммунохимических мочевых полосок Uriscan optima, Aution eleven AE-4020 и в реакции с пирогалловым красным), проба Зимницкого. Фильтрационную способность почек рассчитывали по формулам для детей раннего возраста [9]: $\text{pСКФ} = k \cdot \text{Ht} / \text{C}_{\text{Cr}}$, где k — возрастной коэффициент пересчета (для девочек и мальчиков всех возрастов), с 2 лет — по экспресс-формуле Schwartz: $\text{pСКФ (мл/мин)} = 0,413 \cdot L / \text{PCr (мг/дл)}$, где L — рост (см), где PCr — концентрация креатинина в плазме крови. VEGF-A в биологических средах определяли методом гетерогенного твердофазного иммуноферментного анализа. Морфометрия почек и ультразвуковая доплерография почечных сосудов выполнена на аппарате экспертного класса SIEMENS ACUSON X300 Premium Edition.

Размер выборки рассчитан при помощи формулы Lehr R ($n=16s^2/d^2$) [10]. Методы статистической обработки: критерий U Манна–Уитни; критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона, двусторонний критерий Фишера (F); расчет отношения шансов с 95% доверительным интервалом; корреляционный анализ Спирмена (r_{сх}); тест Краскела–Уоллиса; метод «деревья решений» (Decisiontree). Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me [P_{25}; P_{75}]$). Использован пакет программ прикладной статистики языка программирования Python и прикладного анализа: Sklearn, Scipy модуль Stats и Statistica IBM SPSS 20 (SPSS: An IBM Company, США, 2013), Statistica 13.5.0.17.

В острую фазу пиелонефрита детям назначалась антибактериальная терапия на 10–14 дней, вне обострения — физиотерапия. В комплекс медикаментозного лечения входили витамины с эффектом антиоксидантов (α -токоферола ацетат) и с микроэлементами (препараты магния), препараты, регулирующие обмен кальция (этидроновая кислота), метаболические средства (левокарнитин) и диуретик растительного происхождения (Канефрон Н) по 10 капель 3 раза в день, 14 дней каждого месяца 3–6 мес подряд.

Результаты и обсуждение

Структура патологии мочевыделительной системы в основной группе была представлена следующими нозологиями: острый необструктивный пиелонефрит — 33,3% ($n=23$); хронический пие-

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Сафина Елена Валентиновна — асс. кафедры детских болезней лечебно-профилактического факультета Уральского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–7958–6360

Плотникова Инга Альбертовна — д.м.н., доц. кафедры детских болезней лечебно-профилактического факультета Уральского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–6909–1487

Зеленцова Вера Леонидовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней лечебно-профилактического факультета Уральского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–8897–6689

Базарный Владимир Викторович — д.м.н., проф., рук. отдела общей патологии центральной научно-исследовательской лаборатории Уральского государственного медицинского университета, заслуженный деятель науки РФ, ORCID: 0000–0003–0966–9571

Грушина Наталья Ганижоновна — студентка лечебно-профилактического факультета Уральского государственного медицинского университета, ORCID: 0009–0002–7378–0186

620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

лонефрит — 62,3% ($n=43$); хронический тубулоинтерстициальный нефрит — 4,3% ($n=3$). У 76,1% ($n=35$) детей были вторичные формы хронического пиелонефрита, обусловленные уродинамическими нарушениями и врожденными пороками развития: пузырно-мочеточниковые рефлюксы с нарушением уродинамики — 39,5% ($n=17$), гидронефроз — 11,6% ($n=5$), дистопии почки — 2,3% ($n=1$). У 9,3% детей выявлены: мультикистоз односторонний — 7,0% ($n=3$); гипоплазия почки — 2,3% ($n=1$). У 18,6% ($n=8$) детей имелись комбинированные нарушения: пузырно-мочеточниковый рефлюкс и гидронефротическая трансформация (11,6%; $n=5$); гидронефроз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс и гипоплазия почки (2,3%; $n=1$); по 2,3% — гидронефроз и подковообразная почка, дистопия, пузырно-мочеточниковый рефлюкс и гипоплазия.

Ретроспективный анализ ультразвукового скрининга 2502 детей (возраст $6,3 \pm 1,4$ нед) выявил аномалии органов мочевой системы у 26,5% из них. Прогностическая модель с достоверностью 86% определила взаимосвязь врожденного гидронефроза, пиелокалкоэкстазии, пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей с наличием в анамнезе у матери патологии плаценты, гестационного сахарного диабета, заболеваний крови и желудочно-кишечного тракта (см. рисунок). При тестовом использовании на случайных пациентах вероятность модели демонстрировала 84%, что является достоверным результатом.

Вероятность формирования патологии мочевой системы у детей повышается при наличии в анамнезе у матери фетоплацентарной недостаточно-

сти (ОШ 9,4; 95% ДИ 1,2–74,8; $p=0,01$), патологии плаценты (ОШ 17,0; 95% ДИ 2,2–132,1; $p=0,0004$) и репродуктивных органов (ОШ 10,6; 95% ДИ 2,4–47,9; $p=0,0002$) на фоне беременности, болезни крови (ОШ 6,9; 95% ДИ 2,5–19,99; $p=0,004$), сердечно-сосудистой (ОШ 10,3; 95% ДИ 1,3–81,0; $p=0,01$), мочевыделительной (ОШ 4,99; 95% ДИ 1,4–18,1; $p=0,008$), пищеварительной систем (ОШ 3,8; 95% ДИ 1,0–13,8; $p=0,04$).

Обследование детей основной группы начиналось в период ремиссии, но также оценивался дебют пиелонефрита в следующих подгруппах: 36 (52,2%) детей 1-го года, 19 (27,5%) — 2-го года и 14 (20,3%) детей 3-го года жизни. Гипертермический синдром чаще наблюдался у детей 1-го года ($p<0,05$), у 55,6% ($n=20$) детей отмечалась фебрильная лихорадка на протяжении в среднем $2,7 \pm 0,7$ дня.

Синдром интоксикации проявлялся бледностью, мраморностью кожи, адинамией, снижением аппетита. Наблюдалась пастозность век по утрам. Боли в животе отмечали у 58,0% ($n=40$), в пояснице — у 75,0% ($n=52$) детей, при мочеиспускании — у 21,7% ($n=15$). Дизурический синдром у детей в возрасте 2 ($n=8$; 42,1%) и 3 лет ($n=10$; 71,4%) наблюдался чаще, чем у пациентов 1-го года жизни ($n=6$; 16,6%; $p<0,05$).

Мочевой синдром выявлялся с одинаковой частотой в подгруппах детей и был представлен лейкоцитурией ($n=69$; 100%), протеинурией ($n=35$; 50,7%) микрогематурией ($n=18$; 26,1%), диагностически значимой бактериурией ($n=18$; 69,6%).

В ремиссию острого и хронического пиелонефрита у детей основной группы найдены статистиче-

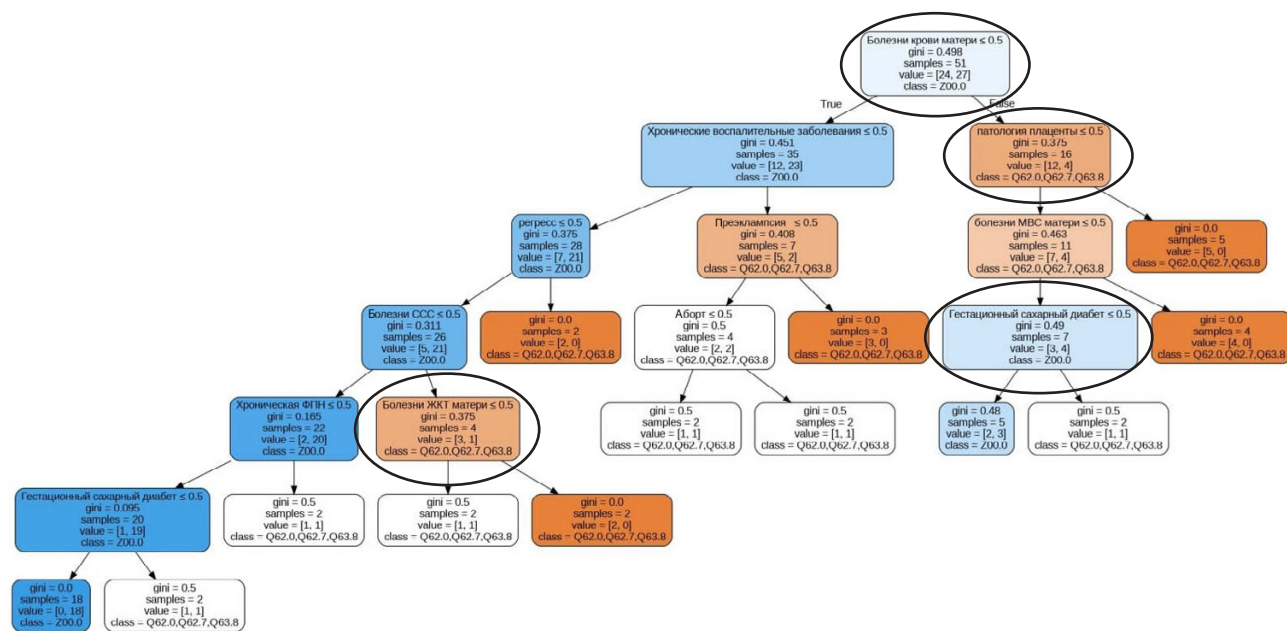


Рисунок. Факторы риска в прогностической модели развития патологии почек у детей.

МВС — мочевыделительная система; CCC — сердечно-сосудистая система; ФПН — фетоплацентарная недостаточность; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; Samples — образцы; gini — индекс Джинни; value — ценность; class — класс болезней по Международной классификации болезней.

Figure. Risk factors in the predictive model for the development of kidney pathology in children.

ски значимые различия лабораторных показателей (табл. 1). Так, среднее число лейкоцитов в крови было достоверно выше, чем в контрольной группе ($p<0,001$). Миграция лейкоцитов в зону очага в период ремиссии пиелонефрита поддерживает процесс воспаления без участия бактериальной составляющей за счет отека, перераспределения кровотока, миграции лизосомальных ферментов к очагу в почечной ткани, что усиливает адгезию эритроцитов и тромбоцитов. Тромбоз мелких сосудов и развитие соединительной ткани приводят к ишемии в очаге [11]. Эта гипотеза подтверждается превышением референсных значений тромбоцитов и эритроцитов у детей основной группы ($p<0,05$; см. табл. 1).

Риск развития нефросклероза подтверждается также снижением скорости клубочковой фильтрации у детей основной группы (коэффициент ранговой корреляции Спирмена $rs=0,27$; $p=0,024$), которая была снижена в основной группе по сравнению с контрольной ($p=0,002$) [12]. У 54,3% ($n=19$) детей с обструктивным пиелонефритом медиана скорости клубочковой фильтрации (63,1 [62,2; 63,3] мл/мин) соответствует хронической болезни почек II стадии.

В период ремиссии у детей основной группы чаще выявлялись следовая протеинурия ($p<0,05$; см. табл. 1), нарушение концентрационной функции — у 27,5% ($n=19$) детей, в виде гипостенурии — у 10,5% ($n=2$), гиперстенурии — у 89,5% ($n=17$).

Уровни лейкоцитурии и гематурии у детей основной группы достоверно превышали таковые в контрольной группе ($p=0,04$ и $p=0,035$ соответственно). Гематурия была у 5,8% детей с обструктивными пиелонефритами (12,0 [6,0; 18,80] кл. в п/з).

При дебюте обструктивного пиелонефрита в первые месяцы жизни у детей основной группы уже к году снижалась скорость клубочковой фильтрации, а с учетом нарушения концентрационной функции почек у 30% пациентов не исключается клубочковое происхождение следовой протеинурии в качестве маркера хронической болезни почек.

Найдены различия ультразвуковых параметров почек (RD — правой и RS — левой) в основной группе: увеличение их длины (RD: $U=744,5$; $p=0,001$ и RS: $U=840,5$; $p=0,01$) и ширины (RD: $U=755,5$; $p=0,001$ и RS: $U=811,0$; $p=0,003$), размеров лоханок (RD: $U=1196$; $p=0,000$ и RS: $U=1100,5$; $p=0,000$) и чашечек (RD: $U=359$; $p=0,000$ и RS: $U=346,0$; $p=0,000$), увеличение ширины верхней трети мочеточника (RD: $U=300,0$; $p=0,001$ и RS: $U=581,0$; $p=0,001$), объема мочевого пузыря ($U=765,0$; $p=0,001$) и толщины его стенки ($U=695,5$; $p=0,001$), снижение ширины паренхимы (RD: $U=553,5$; $p=0,001$; RS: $U=643,0$; $p=0,001$), увеличение систолической и диастолической скоростей кровотока ($p<0,05$), индекса резистентности сосудов — IR ($p<0,05$) на уровне ворот, устья и паренхимы. Повышение скоростных показателей и IR отражают явление отека и вазоконстрикции сосудов, а также развитие нефросклероза [13, 14].

Использование вероятностного способа обработки данных М.В. Аверченко и Д.В. Морозова показало высокую специфичность и чувствительность методов, что свидетельствует о качественной и точной модели с возможностью использования значений «нормального» VEGF-A в качестве контроля. У детей с пиелонефритами уровень VEGF-A был статистически значимо выше в крови и моче (табл. 2), что может

Таблица 1. Показатели периферической крови, мочи и скорости клубочковой фильтрации у детей основной и контрольной групп
Table 1. Indicators of peripheral blood, urine and glomerular filtration rate in children of the main and control groups

Признак	Основная группа ($n=69$)	Контрольная группа ($n=35$)	U; p
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	8,3 [6,45; 9,55]	5,5 [4,7; 5,9]	$U=304,0$; $p=0,000$
Тромбоциты, $\cdot 10^{12}/\text{л}$	265,0 [222,0; 304,5]	250,0 [199,0; 284,0]	$U=939,5$; $p=0,03$
Эритроциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	4,76 [4,43; 5,01]	4,1 [3,9; 4,5]	$U=433,0$; $p=0,000$
Гемоглобин, г/л	120,0 [103,5; 124,5]	121,0 [118,0; 125,0]	$U=1003,0$; $p=0,159$
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]	$U=317,5$; $p=0,000$
Относительная плотность мочи	1,010 [1,008; 1,015]	1,010 [1,005; 1,015]	$U=1031,5$; $p=0,223$
Лейкоцитурия, число клеток в поле зрения	2,0 [2,0; 8,5]	2,0 [1,5; 3,5]	$U=519,5$; $p=0,04$
Гематурия, число клеток в поле зрения	5,0 [2,0; 15,0]	1,5 [1,0; 2,0]	$U=6,000$; $p=0,035$

Таблица 2. Уровень VEGF-A в крови и моче детей основной и контрольной групп
Table 2. Level of VEGF-A in the blood and urine of children of the main and control groups

Уровень VEGF-A, пг/мл	Основная группа ($n=39$)	Группа контроля ($n=20$)	p
В крови	687,69 $\pm$ 527,49	43,3 $\pm$ 19,2	$p=0,001$
В моче	203,97 $\pm$ 188,13	63,24 $\pm$ 28,79	$p=0,03$

указывать на дисфункцию эндотелия с образованием коллатеральных сосудов при воспалении и обструкции мочевых путей [15].

Уровень VEGF-A был выше у детей, в анамнезе матерей которых были аборт (U=1374,5; $p<0,001$), возможно, из-за избыточной экспрессии VEGF-A и роста aberrантных ангиомоподобных сосудистых структур [16]. В отсутствие в анамнезе у матери патологии плаценты (U=1529,0; $p<0,001$), урогенитального тракта (U=1768,0; $p<0,005$), преэклампсии и эклампсии (U=1893,0; $p<0,02$), заболеваний крови во время беременности (U=1964,0; $p<0,001$) отмечен более высокий уровень VEGF-A в крови и моче детей, что оптимально для васкуло- и ангиогенеза. Это согласуется с опубликованными данными, в которых снижение уровня VEGF-A в крови детей, родившихся от матерей с преэклампсией, патологией плаценты и хронической урогенитальной патологией в период беременности, отнесено к неблагоприятным прогностическим признакам, связанным с включением антиангиогенных механизмов [17]. При наличии у матери заболеваний сердечно-сосудистой и мочевой систем уровень VEGF-A в крови и моче детей достоверно ниже (U=2149,5; $p<0,05$ и U=1964,0; $p<0,04$ соответственно). Это подтверждает диагностическую значимость выделенных предикторов повреждения мочевой системы на этапе внутриутробного развития детей.

Уровень VEGF-A в крови у детей при самостоятельных родах (734,71 [230,0; 1080,0] пг/мл) выше, чем при оперативных (651,36 [242,5; 920,0; $p<0,001$] пг/мл), а уровень VEGF-A в моче (174,0 [66,0; 248,0 пг/мл]; $p<0,001$) ниже, чем после оперативного родоразрешения (227,14 [65,5; 240,0] пг/мл). Вероятно, уровень

VEGF-A у детей, рожденных в физиологических родах, можно считать оптимальным.

При помощи теста Краскела–Уоллиса дети были разделены на группы с острым и хроническим пиелонефритами. У детей с хроническим пиелонефритом уровень VEGF-A был достоверно выше (836 пг/мл; $H=7,723$; $p=0,021$). Определены прогностически неблагоприятные уровни VEGF-A в крови у детей с хроническим пиелонефритом: >1800 пг/мл — в сочетании с гематурией, 1020 [820; 1360] пг/мл — с уратурией, 810 пг/мл [250; 1100] пг/мл — в отсутствие бактериурии. Уровень VEGF-A у детей с нормальным IR сосудов (медиана 1020 пг/мл; $H=11,69$; $p=0,003$) был выше, чем у детей с высоким IR (медиана 240 пг/мл). В первом случае повышение уровня VEGF-A играет роль маркера компенсации, а во втором случае его снижение свидетельствует об истощении механизмов неангиогенеза и риске развития склероза [18]. Увеличение уровня VEGF-A в крови ($p<0,05$) выявлено при нарушении почечного кровотока на разных уровнях, повышение уровня VEGF-A в моче — у детей с обструктивным пиелонефритом и нарушением кровотока по стволу почечной артерии (медиана 246,0 пг/мл; U=1932,0; $p<0,03$).

У детей с увеличением размеров чашечек повышается концентрация мочевины в крови ($r_s=0,5$; $p=0,045$) и VEGF-A в моче ($r_s=0,83$; $p=0,021$); с увеличением скоростных показателей в паренхиме почек уровень VEGF-A в моче повышается ($r_s=0,4$; $p=0,05$), а в крови снижается ($r_s=0,5$; $p=0,004$). Возможно, это обусловлено ишемией почечных сосудов из-за обструктивных процессов.

Нами обнаружены признаки компенсаторных механизмов гемодинамики почек в патологических

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей на фоне лечения
Table 3. Changes in laboratory parameters during treatment

Показатель	Группа препарата	p
Снижение количества лейкоцитов в крови, $\cdot 10^9$ /л	Защищенные пенициллины, нитроксолин, токоферола ацетат, препараты этидроновой кислоты, фитопрепарат (Канефрон Н), электрофорез аминофиллина на область почек	0,000
Уменьшение гематурии	Защищенные пенициллины, токоферола ацетат, препараты, восполняющие магний в сочетании с пиридоксином, амплипульс в стимулирующем режиме или электрофорез аминофиллина на область почек	0,000
Снижение концентрации мочевины в крови, ммоль/л	Магний в сочетании с пиридоксином, защищенные пенициллины, нитроксолин, фитопрепарат (Канефрон Н), амплипульс в стимулирующем режиме или электрофорез аминофиллина на область почек	0,000
Снижение уровня креатинина в крови, ммоль/л	Защищенные пенициллины, препараты 8-оксихинолонового ряда, электрофорез аминофиллина на область почек	0,000
Снижение уровня VEGF-A в крови, пг/мл	Левокарнитин, защищенные пенициллины, цефалоспорины, амплипульс в стимулирующем режиме на почки	0,0001 0,0000
Снижение уровня VEGF-A в моче, пг/мл	Препараты этидроновой кислоты, левокарнитин, защищенные пенициллины, цефалоспорины, препараты 8-оксихинолонового ряда	0,02 0,0001 0,000
Снижение протеинурии, мг/мл	Препараты этидроновой кислоты, защищенные пенициллины, амплипульс в стимулирующем режиме, электрофорез аминофиллина на область почек	0,000

условиях. При увеличении скоростных показателей кровотока в устье почечной артерии при пиелонефритах в одной почке эти показатели снижаются на уровне ее паренхимы ($r_s=0,35$; $p=0,014$), но увеличиваются в паренхиме контралатеральной почки ($r_s=0,4$; $p=0,002$), возможно, за счет образования новых сосудов.

Найдены достоверные различия лабораторных (табл. 3) и ультразвуковых показателей в группах детей, получавших или не получавших определенный препарат либо вид физиотерапии. Скорость клубочковой фильтрации была выше у пациентов, получивших курсы токоферола ацетата и препаратов группы нитрофурана ($p=0,000$).

У детей, получивших препараты этидроновой кислоты ($p=0,02$), левокарнитин ($p=0,01$), защищенные пенициллины, цефалоспорины, препараты 8-оксихинолонового ряда ($p=0,000$), размеры лоханок были статистически значимо меньше; у получивших препараты этидроновой кислоты, левокарнитин, токоферола ацетат ($p=0,000$) — меньше размеры чашечек; у получивших препараты токоферола ацетат, препараты, восполняющие магний в сочетании с пиридоксином, препараты этидроновой кислоты, левокарнитин, защищенные пенициллины, а также амплипульс в стимулирующем режиме или электрофорез аминофиллина на область почек ($p=0,000$) — меньше ширина мочеточника.

IR сосудов на уровне ворот был ниже у детей, получивших токоферола ацетат ($p=0,006$), левокарнитин ($p=0,01$), IR сосудов 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 ($p=0,01$); IR сосудов на уровне устья сосудов почек — у получивших препараты этидроновой кислоты ($p=0,000$), левокарнитин ($p=0,02$).

Результаты анализа эффектов фитопрепарата Канефрон Н представлены в табл. 4. У детей при применении фитопрепарата Канефрон Н отмечено снижение уровня VEGF-A в крови, тромбоцитов, концентрации мочевины и креатинина, степени гематурии, а также достоверное уменьшение ширины мочеточников ($p<0,000$), IR сосудов.

Канефрон Н — растительный препарат, содержащий золототысячник, любисток и розмарин, обладает противовоспалительным, антибактериальным и спазмолитическим свойствами (улучшение пассажа мочи), а эфирные масла любистока и розмарина улучшают кровоснабжение почечного эпителия [8, 19].

У 24 детей с хроническим пиелонефритом эффективность лечения оценивалась на протяжении 2 лет. Оперативное лечение получили 18 детей. Лечение пузырно-мочеточникового рефлюкса: II–IV степени — эндovesикальная коррекция гелем-коллагеном ($n=12$; однократная — $n=9$, двукратная — $n=3$); V степени — антирефлюксная операция по Коэну ($n=2$). Коррекция гидронефроза ($n=4$): резекция лоханочно-мочеточникового сегмента с формированием широкого пилороеуретрального анастомоза и последующим стентированием.

До начала лечения обострения регистрировались у 66,7% ($n=46$) детей, а через 2 года — только у 20,8% ($n=5$; $\chi^2=15,104$; $p=0,0001$). Достигнуты снижение интенсивности воспалительного синдрома по уровню лейкоцитов в крови ($p=0,000$), повышение скорости клубочковой фильтрации по сравнению с исходной (с 73,9 до 85,5 мл/мин; $p=0,000$), снижение

Таблица 4. Влияние Канефрона Н на лабораторные и ультразвуковые показатели

Table 4. Effect of Canephron N on laboratory and ultrasound parameters

Показатель	Дети, получившие Канефрон Н	Дети, не получившие Канефрон Н	U; p
<i>Показатели крови</i>			
VEGF-A, пг/мл	654,5 [235,0; 940,0]	816,3 [330,0; 1260,0]	509,0; $p=0,0000$
Натрий, ммоль/л	140,0 [140,0; 140,0]	141,2 [136,3; 146,0]	991,0; $p=0,000$
Тромбоциты, $\cdot 10^9$ /л	268,3 [217,0; 303,0]	287,8 [236,3; 310,5]	704,5; $p=0,000$
Креатинин, мкмоль/л	46,6 [37,8; 52,6]	48,1 [43,5; 50,4]	705,0; $p=0,0000$
Мочевина, мкмоль/л	4,1 [3,5; 5,0]	4,9 [4,0; 5,1]	641,0; $p=0,0000$
<i>Показатели мочи</i>			
Гематурия в поле зрения кл. в п/зр.	0,1 [0,0; 0,0]	0,3 [0,0; 0,0]	794,5; $p=0,000$
<i>Морфометрические и доплерографические показатели</i>			
Ширина мочеточника, мм	3,5 [2,1; 3,2]	3,5 [2,7; 3,9]	296,0; $p=0,000$
IR на уровне устья	0,71 [0,66; 0,74]	0,74 [0,72; 0,76]	630,0; $p=0,0000$
IR на уровне ворот	0,69 [0,66; 0,73]	0,72 [0,70; 0,76]	611,5; $p=0,0000$

ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЦИСТИТЕ, ПИЕЛОНЕФРИТЕ, МКБ*



Канефрон® Н



www.canephron.ru

- ☛ Способствует уменьшению болей и резей при мочеиспускании¹
- ☛ Помогает сократить количество рецидивов ИМП¹ **
- ☛ Препятствует образованию мочевых камней^{2,3}

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ИЗ ГЕРМАНИИ

* Мочекаменная болезнь. ** Инфекции мочевыводящих путей. 1. Перепанова Т.С., Хазан П.Л. Растительный препарат Канефрон® Н в лечении и профилактике инфекций мочевых путей. Врачебное сословие. 2005. №4-5. С. 1-4. 2. Давидов М.И., Игошев А.М. Роль фитотерапии в метафилактике мочекаменной болезни после дистанционной литотрипсии. ЭиК урология. 2018. №4. С. 64-73. 3. Руденко В.И., Демидко Ю.Л., Амосов А.В., Григорян В.А., Демидко Л.С. Клиническое значение применения препарата Канефрон® Н у больных мочекаменной болезнью. Урология. 2019. №2. С. 15-20.

РЕКЛАМА. Рекламодатель ООО «Бионорика» (ИНН 7729590470). РУ: П N014244/01 от 29.12.2011.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

протеинурии ($p=0,000$), повышение концентрационной функции почек по показателю относительной плотности мочи ($p=0,000$). Увеличение или уменьшение ширины и длины почек отмечалось у 29,2% детей после лечения, в то время как до лечения — у 60,9% ($p<0,05$); пиелоектазия после лечения имела только у 20,8% пациентов с пиелонефритом ($p=0,014$), гипотония определялась в 2 раза реже.

Заключение

Вероятность развития заболеваний мочевой системы у детей повышается при наличии в анамнезе у матери патологии плаценты, болезней крови и органов пищеварения; при сочетании этих предикторов с гестационным сахарным диабетом имеются взаимосвязи с врожденным гидронефрозом, пиелокалькоэктазией, пузырно-мочеточниковым рефлюксом, с достоверностью прогноза математической модели 86%. Интерпретацию уровня VEGF-A у детей с пато-

логией органов мочевой системы в раннем возрасте необходимо проводить в совокупности с анализом клинико-анамнестических данных, поскольку высокие уровни фактора в крови могут быть обусловлены интенсивным ростом или служить маркером компенсации почечной гемодинамики, а низкие значения — маркером формирования хронической болезни почек в случае повышения IR либо при указании на пре- и эклампсию в анамнезе у матери. Почти 26% детей с вторичными пиелонефритами нуждаются в хирургической коррекции, которая не позволяет в полной мере купировать продолжающееся воспаление. Курсовое использование комплексной терапии, включающей антибиотики из группы пенициллинов и цефалоспоринов, витаминно-метаболический комплекс, регуляторы обмена кальция, диуретическое средство растительного происхождения (Канефрон Н) и физиотерапию, позволяет предотвратить тяжелые нарушения мочевой системы.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Soylemezoglu O., Duzova A., Yalçinkaya F., Süleymanlar G. Chronic renal disease in children aged 5–18 years: a population-based survey in Turkey, the CREDIT-C study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 3: 146–151. DOI: 10.1093/ndt/gfs366
2. Здравоохранение в России, 2021: статистический сборник. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). М., 2021; 171 с. [Healthcare in Russia, 2021: statistical collection. Federal State Statistics Service. Moscow, 2021; 171. (in Russ.)] <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf>/ Ссылка активна 16.10.2023.
3. Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. *J Mol Med* 1999; 7: 527–543. DOI: 10.1007/s001099900019
4. Wenger R.H., Kvietikova I., Rolfes A., Gassmann M., Marti H. Hypoxia-inducible factor-1 alpha is regulated at the post-mRNA level. *Kidney Int* 1997; 2: 560–563. DOI: 10.1038/ki.1997.79
5. Базарный В.В., Аверченко М.В. Клинико-диагностическое значение определения васкулоэндотелиального фактора роста в оценке прогрессирования пиелонефрита у детей. *Клиническая лабораторная диагностика* 2014; 2: 26–40. [Bazarnyi V.V., Avertchenko M.V. The clinical diagnostic importance of detection of vascular endothelial growth factor in evaluation of progression of pyelonephritis in children. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2014; 2: 26–40. (in Russ.)]
6. Морозов Д.А., Моррисон В.В., Морозова О.Л., Лакомова Д.Ю. Патогенетические основы и современные возможности ранней диагностики нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2011; 7(1): 151–157. [Morozov D.A., Morrison V.V., Morozova O.L., Lakomova D.Yu. Pathogenic basis and modern prospects in early diagnostics of nephrosclerosis in children with vesicoureteral reflux. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal* 2011; 7(1): 151–157. (in Russ.)]
7. Иванов В.В., Сазанов В.П. Фармакоэкономическая эффективность фитотерапии в комплексном лечении пиелонефрита. *Acta Biomedica Scientifica* 2015; 2(102): 12–14. [Ivanov V.V., Saganov V.P. Pharmacoeconomic effectiveness of phytotherapy in complex treatment of pyelonephritis. *Acta Biomedica Scientifica* 2015; 2(102): 12–14. (in Russ.)]
8. Сафронова Е.С., Соколова Я.С., Лишик И.А., Пульман А.В., Мельник П.А. Применение Канефрона с профилактической целью при беременности с заболеванием мочевы-
9. делительной системы (пиелонефрит). *Достижения науки и образования* 2019; 5(46): 98–103. [Safronova E.S., Sokolova Ya.S., Lishik I.A., Pul'man A.V., Mel'nik P.A. The use of Kanefron for preventive purposes during pregnancy with a disease of the urinary system (pyelonephritis). *Dostizheniya nauki i obrazovaniya* 2019; 5(46): 98–103. (in Russ.)]
9. Gao A., Cachat F., Faouzi M., Bardy D., Mosig D., Meyrat B.J. et al. Comparison of the glomerular filtration rate in children by the new revised Schwartz formula and a new generalized formula. *Kidney Int* 2013; 3: 524–530. DOI: 10.1038/ki.2012.388
10. Lehr R. Sixteen s-squared over d-squared: A relation for crude sample size estimates. *Statistics Med* 1992; 8: 1099–1102. DOI: 10.1002/sim.4780110811
11. Bonello M., Ratanarat R., Salvatori G., Van-Straaten H.O., Bellomo R., Ronco C. Pathophysiology of acute renal failure. In: *Replacement of Renal Function by Dialysis*. Editors Hörl W.H., Koch K.M., Lindsay R.M., Ronco C., Winchester J.F. Springer, Dordrecht. 2004. DOI: 10.1007/978-1-4020-2275-3_8
12. Bartoli F., Pastore V., Calè I., Aceto G., Campanella V., Lasalandra C. et al. Prospective Study on Several Urinary Biomarkers as Indicators of Renal Damage in Children with CAKUT. *Eur J Pediatr Surg* 2019; 2: 215–222. DOI: 10.1055/s-0038-1646960
13. Yoo J., Je B.K., Choo J.Y. Ultrasonographic Demonstration of the Tissue Microvasculature in Children: Microvascular Ultrasonography Versus Conventional Color Doppler Ultrasonography. *Korean J Radiol* 2020; 2: 146–158. DOI: 10.3348/kjr.2019.0500
14. Зорин И.В., Вялкова А.А. Прогнозирование прогрессирующего тубуло-интерстициального поражения почек у детей с рефлюкс-нефропатией. *Нефрология* 2015; 19(3): 65–71. [Zorin I.V., Vyalkova A.A. Prediction of progression of tubulointerstitial damage in children with reflux nephropathy. *Nefrologiya* 2015; 19(3): 65–71. (in Russ.)]
15. Kamon Y., Takeuchi T. Molecularly Imprinted Nanocavities Capable of Ligand-Binding Domain and Size/Shape Recognition for Selective Discrimination of Vascular Endothelial Growth Factor Isoforms 2018; 3: 580–586. DOI: 10.1021/acssensors.7b00622
16. Uccelli A., Wolff T., Valente P., Di Maggio N., Pellegrino M., Gürke L. et al. Vascular endothelial growth factor biolo-

- gy for regenerative angiogenesis. Swiss Med Wkly 2019;149: w20011. DOI: 10.4414/smw.2019.20011
17. Яковлева Н.Ю., Хазова Е.Л., Васильева Е.Ю., Зазерская И.Е. Соотношение ангиогенных и антиангиогенного факторов при преэклампсии. Артериальная гипертензия 2016; 22(5): 488–494. [Yakovleva N.Yu., Khazova E.I., Vasil'eva E.Yu., Zazerskaya I.E. Ratio of angiogenic and anti-angiogenic factors in preeclampsia. Arterial'naya Gipertenziya 2016; 22(5): 488–494. (in Russ.)] DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-488-494
 18. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Молекулярные маркеры эндотелиальной дисфункции. Со-
временные проблемы науки и образования 2019. [Stepanova T.V., Ivanov A.N., Popyhova E.B., Lagutina D.D. Molecular markers of endothelial dysfunction. Modern problems of science and education. (in Russ.)] Текст: электронный URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_37031896_21333444.pdf / Ссылка активна на 16.10.2023..
 19. Хан М.А., Новикова Е.В. Восстановительное лечение детей с хроническим пиелонефритом. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2011; 90 (3): 128–131. [Han M.A., Novikova E.V. Rehabilitation treatment of children with chronic pyelonephritis. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2011; 90 (3): 128–131. (in Russ.)]

Поступила: 17.06.24

Received on: 2024.06.17

Статья публикуется при поддержке компании «БИОНОРИКА».

The article is published with the support of the «BIONORICA» company.

Конфликт интересов:

Conflict other interest:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

The authors of this article confirmed the lack other of conflict of interest, which should be reported.