

ПАВЛОВА Варвара Сергеевна

**Совершенствование методов диагностики нарушения функции почек и
тактики ведения детей с аномалиями органов мочевой системы**

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук
кандидат медицинских наук

Крючко Дарья Сергеевна
Подуровская Юлия Леонидовна

Официальные оппоненты:

Первунина Татьяна Михайловна – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор института перинатологии и педиатрии

Комарова Ольга Викторовна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по международным связям; и.о. руководителя Института подготовки медицинских кадров; врач-нефролог

Ведущая организация: Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «17» мая 2021 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.09 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), по адресу: 119435, г Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), по адресу: 119034 г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37, стр. 1 и на сайте организации: www.sechenov.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

В Российской Федерации ежегодно рождается около 3% детей с врождёнными пороками развития. В структуре врожденных пороков аномалии развития мочевой системы занимают, по различным данным, от 15 до 50% (Демикова, 2012; Иванова, 2011; Исаков, 2007; Левитская, 2012; Nef, 2016; Nicolaou, 2015; Yulia, 2018). Распространенность врожденной патологии органов мочевой системы составляет 0,5-7,5 на 1000 новорожденных. Врождённые аномалии развития мочевой системы являются самой частой причиной формирования хронической почечной недостаточности у детей (Иванова, 2011; Первунина, 2017; Koff, 1994; Oliveira, 2016; Vasconcelos, 2019).

Врожденные аномалии развития мочевой системы требуют обследования и определения тактики ведения уже в неонатальном периоде, однако не все пациенты нуждаются в незамедлительной хирургической коррекции. Требуется динамическое наблюдение, при необходимости с последующим решением вопроса о показаниях к оперативному вмешательству. В связи с этим крайне важна не только своевременная постановка диагноза, но и правильная тактика ведения и наблюдения таких детей после рождения.

Одним из ключевых показателей функционального состояния почек является скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Наиболее часто используемые эндогенные маркеры клубочковой фильтрации в клинической практике – это уровни креатинина и мочевины крови. Однако концентрация креатинина и мочевины крови не всегда своевременно отражает легкую и умеренную степени снижения СКФ. Кроме того, их уровень зависит от различных факторов: возраста, пола, уровня метаболизма в мышечной ткани, принимаемых пациентом медикаментов и диеты (Salvador, 2019).

Цистатин С является более чувствительным маркером оценки СКФ в сравнении с креатинином и мочевиной, так как не имеет выраженного суточного ритма, имеет постоянную скорость образования, будучи свободно фильтруемым через клубочки, и не зависит от мышечной массы тела и пола человека. Его

использование позволяет адекватно оценить функциональное состояние почек в динамике, и во многом определяет дальнейшую тактику ведения новорожденных с аномалиями мочевой системы после рождения (Tomotaki, 2017).

В настоящее время наиболее актуальной является проблема научного обоснования диагностической ценности ключевых параметров оценки функционального состояния почек, что позволит оптимизировать подходы к постнатальному ведению пациентов.

Цель исследования

Оптимизировать тактику ведения новорожденных и детей раннего возраста с антенатально выявленными аномалиями развития мочевой системы на основании определения маркеров нарушения функции почек.

Задачи исследования

1. Изучить частоту выявления и структуру врождённых аномалий развития мочевой системы среди новорожденных с патологией внутренних органов в условиях перинатального центра, имеющего в своей структуре отделение хирургии новорожденных.

2. Изучить клинические характеристики новорожденных с аномалиями развития мочевой системы, рожденных и наблюдавшихся после рождения в перинатальном центре, и оценить частоту инфекционных осложнений мочевой системы в этой когорте детей.

3. Сравнить эффективность использования сывороточного цистатина С и креатинина для определения скорости клубочковой фильтрации у новорожденных и детей первого года жизни с врождёнными аномалиями развития почек и мочевыводящих путей.

4. Выявить маркеры и разработать формулу для определения степени выраженности поражения почек при обструктивных уропатиях в неонатальном периоде.

5. Разработать алгоритм наблюдения детей с мультикистозной трансформацией почек с рождения до трех лет на основании анализа катamnестических и литературных данных.

Научная новизна

Впервые изучены нозологические варианты врождённых аномалий развития мочевой системы в структуре врождённых аномалий развития внутренних органов на основании результатов работы отделения хирургии новорожденных в составе перинатального центра.

Впервые в Российской Федерации оценены отдалённые исходы у детей с мультикистозом почек в зависимости от выбранной тактики ведения в результате наблюдения детей с рождения до трёх лет жизни.

Впервые оценена эффективность использования сывороточного цистатина С для определения СКФ у новорожденных и детей первого года жизни с врождёнными аномалиями почек и мочевыводящих путей.

Разработана формула определения степени выраженности поражения почек у детей с врождёнными обструктивными аномалиями почек и мочевыводящих путей.

Теоретическая и практическая значимость

На основании полученных данных сформулированы рекомендации по обследованию и ведению детей с врождёнными аномалиями почек и мочевыводящих путей.

Предложена для внедрения методика определения цистатина С для оценки скорости клубочковой фильтрации у новорожденных.

Предложен алгоритм ведения пациентов с врождённой мультикистозной дисплазией почек.

По результатам полученных данных в алгоритм обследования добавлены дополнительные параметры для оптимизации диагностики в отношении прогнозирования риска развития поздних осложнений, а также для обоснования терапевтических стратегий у детей с врождёнными аномалиями почек и

мочевыводящих путей.

Полученные данные о частоте выявления и структуре врождённых аномалий развития мочевыводящей системы среди новорожденных с врождённой патологией внутренних органов могут быть использованы при планировании объема специализированной помощи детям с соответствующими заболеваниями.

Положения, выносимые на защиту

1. Дети с врождёнными аномалиями мочевой системы требуют углубленного обследования мочевой системы для определения тактики ведения с раннего неонатального периода вне зависимости от срока гестации и показателей физического развития.

2. Цистатин С является альтернативным, диагностически значимым маркёром нарушения СКФ у новорожденных и детей первого года жизни. Использование цистатина С позволяет сократить количество ложноположительных определений сниженной СКФ.

3. Разработана формула, учитывающая величину дилатации почечной лоханки и степень гидронефротической трансформации по классификации SFU (Society for Fetal Urology), для определения степени выраженности поражения почек у детей с врождёнными обструктивными аномалиями мочевой системы.

4. При выборе тактики ведения новорожденных детей с мультикистозной трансформацией почек консервативное наблюдение следует рассматривать как приоритетный метод.

Личный вклад автора

Автор подобрал и проанализировал литературные источники по теме диссертации, выбрал цель и определил задачи исследования, проанализировал работу отделения хирургии новорожденных ФГБУ «НМИЦ АГП имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ за 2011-2017 гг., подобрал пациентов с учетом выделенных критериев включения и исключения. Автор лично участвовал в заборе материала на исследование и интерпретации показателей, в

статистической обработке полученных данных. Автором лично осуществлялось ведение пациентов с врождёнными аномалиями мочевой системы после рождения и в катамнезе, а так же публикация результатов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 14.01.08 – «педиатрия». Результаты проведенного исследования соответствуют формуле специальности (область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разрабатывающая методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней), области исследования специальности: физиология и патология детей периода новорожденности, раннего дошкольного и школьного возраста (3); клиника, диагностика и лечение врожденных и наследственных болезней (5); интенсивная терапия и реанимация (7).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных в ходе работы результатов подтверждена репрезентативным объемом выборки и комплексным подходом к обработке полученных материалов с использованием современных методов, соответствующих задачам работы. Сформулированные в диссертации выводы и практические рекомендации аргументированы и логично вытекают из представленных результатов.

Основные положения работы доложены на XXI Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (2019 год, 2 доклада), на Итоговой научной конференции общества молодых учёных (2019 год), на Первом национальном конгрессе с международным участием «Лабораторные технологии в репродуктивной медицине и неонатологии: от науки к практике» (2019 год), на XX Юбилейном Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (2019 год), XXI Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (2020 год), на Всероссийском образовательном конгрессе

«Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (2017 год) и на Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» в (2018 год, 2 доклада), на XVIII конгрессе детских инфекционистов России с международным участием (2019 год), на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (2020 год).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты проведенного исследования и основные рекомендации, касающиеся диагностики и тактики ведения детей с врождёнными аномалиями развития мочевой системы, используются в клинической практике отделения хирургии новорожденных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения РФ.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 5 работ, в том числе 4 статьи в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых журналов, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 1 тезисы.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 142 страницах машинописного текста, включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы исследований, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации и список используемой литературы, который включает 219 источников, из которых 164 работы иностранных авторов. Работа иллюстрирована 36 таблицами и 21 рисунком.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе отделения хирургии новорожденных и научно-консультативного педиатрического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации за период времени с января 2010 по декабрь 2017 гг.

Работа включает в себя проспективное и ретроспективное исследования (Рисунок 1).

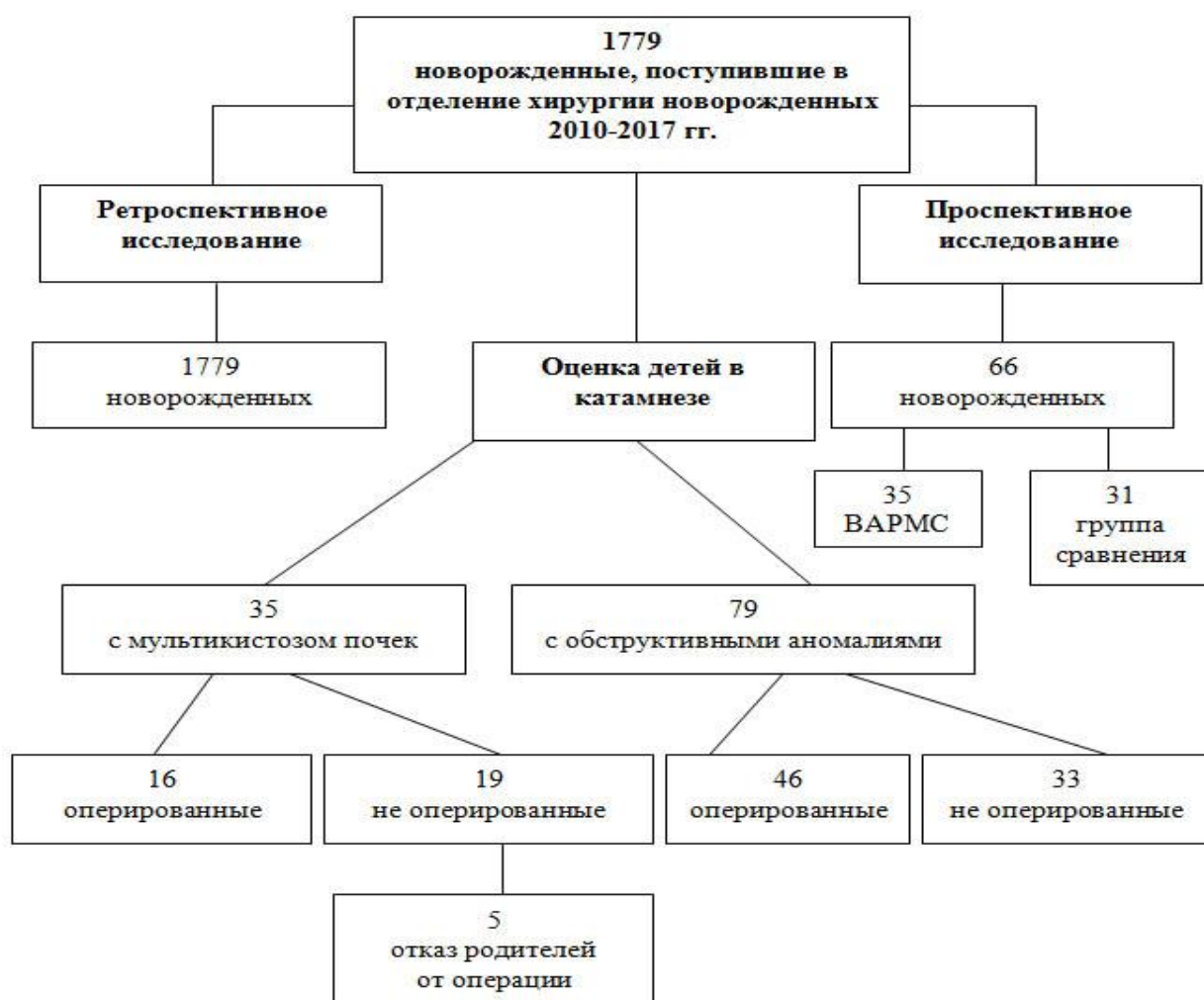


Рисунок 1 – Распределение пациентов, включённых в исследование

Критерии включения для задач 1, 2:

Все новорожденные, поступившие с января 2010 по декабрь 2017 года в отделение хирургии новорожденных ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ.

Критерии включения для задачи 3:

Новорожденные, поступившие с января 2016 по декабрь 2018 года в отделение хирургии новорожденных ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ с аномалиями мочевой системы, включающими в себя: поликистоз почек, мультикистоз почек, кистозную дисплазию почек, гидронефроз, пиелоектазию, гипоплазию почки.

Критерии исключения для задачи 3:

- генетическая патология;
- врождённые пороки развития других органов и систем
- внепочечные факторы, которые могут оказывать влияние на уровень цистатина С (хромосомные заболевания, нарушения функции щитовидной железы, кортикостероидная терапия, врождённые аномалии сердечно-сосудистой системы, онкологические заболевания, острое почечное повреждение)

Критерии включения для задач 4, 5:

Новорожденные, поступившие с января 2013 по декабрь 2017 года в отделение хирургии новорожденных ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ с аномалиями развития мочевой системы, включающими в себя: мультикистоз почек, обструктивные болезни мочевых путей: гидронефроз, мегауретер, пиелоектазия, клапан задней уретры и другие.

Критерии исключения для задач 4, 5:

- генетическая патология;
- врождённые пороки развития других органов и систем

Методы исследования

Клинические: анализ анамнеза матерей (акушерского, гинекологического, соматического); анамнеза детей и данных катамнестического наблюдения, результатов физикального обследования детей.

Лабораторные: клинический анализ крови; общий анализ мочи; биохимический анализ крови: мочевины, креатинина, СРБ, билирубин общий, билирубин прямой, глюкоза, общий белок, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, калий, натрий, хлор; посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам.

Функциональные: УЗИ органов мочевой системы, УЗИ органов брюшной полости, НСГ, ЭХО-КГ.

Дополнительные: микционная цистография, МРТ органов мочевой системы.

Специальные методы исследования: иммуноферментный анализ для количественного определения цистатина С.

Статистические методы исследования. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0. В тексте и таблицах значения показателей, имеющих нормальное распределение, представлены как $M \pm \sigma$ (M – среднее, σ – стандартное отклонение), при ненормальном распределении – $Me \pm IQR$ (Me – медиана, IQR – межквартильный размах). Сравнение количественных показателей в разных группах проводилось при помощи критериев Вилксона, Манна-Уитни, Колмагорова-Смирнова, при нормальном распределении использовался t-критерий Стьюдента. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$. Формула для определения степени выраженности поражения почек у детей с врождёнными обструктивными аномалиями мочевой системы была разработана с помощью программы Rstudio с применением пакета Scorecard.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование проводилось на базе отделения хирургии новорожденных ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ. В отделении проводятся диагностические и лечебные мероприятия новорожденным детям с ВПР различных органов и систем, при необходимости осуществляется стабилизация

состояния детей для перевода их в профильные стационары (нейрохирургия, кардиохирургия).

Из всех детей, поступивших в отделение с января 2011 по декабрь 2017 гг., 90,1% имели врожденные пороки развития, из них 27,17% имели пороки развития мочевой системы. Частота встречаемости врожденных пороков развития мочевой системы среди пациентов отделения хирургии новорожденных за эти годы составила 1: 3,68 детей. Эти пациенты поступили из 78 субъектов РФ и 7 зарубежных стран. Частота встречаемых заболеваний представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Частота встречаемости ВПР мочевой системы среди поступивших в отделение хирургии новорожденных с января 2011 по декабрь 2017 гг.

Врожденные пороки развития мочевой системы		Частота, (%)
Обструктивные	Мегауретер	23,63
	Гидронефроз	21,73
	Пиелозктазия	12,65
	Каликопиелозктазия	3,59
	Прочие	3,80
	Всего обструктивные	65,40
Кистозные	Мультикистоз	14,77
	Кистозная дисплазия	4,43
	Поликистоз почек	0,84
	Всего кистозные	20,04
Аномалии размера, количества и положения		1,90
Экстрофия мочевого пузыря		1,69
Комбинированные (смешанные) аномалии почек		7,38
Аномалии почек в составе синдромов		3,59
Всего		100

Осложнения со стороны мочевой системы обнаружены в 19,52% случаев у детей с ВАРМС. Чаще всего это были инфекционные осложнения (13,5%), частота в зависимости от конкретной патологии представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Частота инфекционных осложнений при различных аномалиях мочевой системы

Диагноз	Частота встречаемости инфекционных осложнений, %
Мегауретер	22,03
Гидронефроз	10,68
Пиелюэктазия	8,47
Каликопиелюэктазия	5,88
Мультикистоз	5,71
Кистозная дисплазия	4,76
2 различные аномалии у одного пациента	19,44
Аномалии почек в составе синдромов	5,56
Все ВПР мочевой системы	13,49

Оценка эффективности использования сывороточного цистатина С для определения скорости клубочковой фильтрации у новорожденных и детей первого года жизни с врождёнными аномалиями почек и мочевыводящих путей

Для решения поставленной задачи в I основную группу были включены 35 новорожденных детей с диагнозом аномалии развития мочевой системы, во II группу (группа сравнения) – 31 новорожденный без аномалий развития мочевой системы. В исследование были включены дети с гидронефрозом, поликистозом, мультикистозом, мегауретером. Обе группы были сопоставимы по сроку гестации, масса-ростовым показателям при рождении, оценке по шкале Апгар.

У новорожденных забор венозной крови для определения уровня креатинина, мочевины, цистатина С с последующим подсчётом СКФ был выполнен на 4-6 сутки жизни после установления темпов диуреза. Повторный забор крови в катмнезе был выполнен у 35 детей с врождёнными аномалиями почек и мочевыводящих путей в возрасте 3-7 месяцев жизни.

Всем детям после рождения проводился комплекс обследований: ультразвуковое исследование брюшной полости, почек, нейросонография, эхокардиография, общеклинические анализы крови и мочи, определение группы крови и резус-фактора, биохимическое исследование крови с подсчётом СКФ по

креатинину и цистатину С. По результатам общеклинических исследований у всех детей, включённых в исследование, отсутствовали воспалительные изменения в анализах мочи и крови; СРБ у всех обследованных находился в пределах нормативных значений.

Результаты биохимического анализа крови при рождении и при наблюдении в катамнезе представлены в Таблице 3, из которой следует, что нет достоверного отличия в показателях креатинина и цистатина С у детей с врождёнными аномалиями развития мочевой системы без острого почечного повреждения при рождении и у детей без аномалий развития мочевой системы.

Таблица 3 – Результаты биохимического анализа крови при рождении и при наблюдении в катамнезе

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	Р
Всего	66		
	35	31	
Креатинин, мкмоль/л (1 точка)	58 (38-74)	53 (42-96)	>0,05
Цистатин С, мг/л (1 точка)	1,22 (0,67-1,83)	1,20 (0,91-1,58)	>0,05
Креатинин, мкмоль/л (2 точка)	43 (36-56)	-	
Цистатин С, мг/л (2 точка)	0,94 (0,56-1,46)	-	

Для расчёта скорости клубочковой фильтрации на основе креатинина использовалась формула Шварца (мл/мин/1,73 м²):

$$\text{СКФ} = k \times (\text{рост (см)} / \text{креатинин (мкмоль/л)})$$

Для расчёта скорости клубочковой фильтрации на основе цистатина С – формула Запителли (мл/мин/1,73 м²):

$$\text{СКФ} = 75.94 / (\text{цистатин С (мг/л)})^{1.17}$$

После проведения расчётов СКФ на основе креатинина и цистатина С были получены результаты, отображённые в Таблице 4.

Таблица 4 – СКФ, рассчитанная по креатинину и по цистатину С у детей при рождении и при катамнестическом наблюдении на 3-7 месяцах жизни

	СКФ по креатинину, мл/мин/1,73 м ²	СКФ по цистатину С, мл/мин/1,73 м ²	Р
Основная группа			
4–5 сутки жизни	26,6 (ДИ 95% 21,0-32,3)	60,3 (ДИ 95% 39,2-81,3)	< 0,01

в катамнезе	61,3 (ДИ 95% 54,0-68,5)	82,1 (ДИ 95% 58,8-105,3)	< 0,01
Группа сравнения			
4–5 сутки жизни	27,2 (ДИ 95% 22,1-32,2)	61,3 (ДИ 95% 51,6-70,9)	< 0,01

Как видно в Таблице 4, у детей с врождёнными аномалиями развития мочевой системы, не имеющих острого почечного повреждения, не наблюдалось снижения почечной функции. СКФ, рассчитанная по креатинину, на 4–6 сутки ниже нормативных показателей, что может ошибочно быть принято за нарушение функции почек. В 3–7 месяцев жизни уровень СКФ по креатинину в большей степени коррелирует с СКФ по цистатину С, однако также может давать повод для гипердиагностики снижения функции почек.

Таким образом, определение СКФ по цистатину у новорожденных является более достоверным, чем традиционно используемое определение СКФ с использованием креатинина.

Выявление клинических особенностей состояния новорожденных с антенатально выявленными обструктивными аномалиями мочевыводящих путей и определение предикторов необходимости оперативного вмешательства в неонатальном периоде и до 2-х летнего возраста

Всего катамнестически наблюдалось 79 пациентов с врождёнными обструктивными аномалиями почек и мочевыводящих путей, которых разделили на 2 группы. Среднее время наблюдения когорты составило 36 месяцев (межквартильный интервал (IQ), 24–48 месяцев). В первую группу были включены 46 детей, оперированных по поводу врождённых аномалий почек и мочевыводящих путей. Во вторую группу были включены 33 ребенка, не подвергшихся оперативному вмешательству за весь период катамнестического наблюдения. Обе группы были сопоставимы по полу и физическому развитию при рождении.

В однофакторном анализе с целевой переменной были связаны следующие предикторы: латеральность, креатинин сыворотки, СКФ, оценка по классификации SFU и переднезадний размер лоханки. После корректировки по

модели Кокса два предиктора оказали сильное влияние и остались в окончательной модели: оценка по классификации SFU и переднезадний размер почечной лоханки.

Нами была разработана математическая модель для определения выраженности нарушения функции почек у детей с врождёнными обструктивными аномалиями мочевой системы, имеющая следующий вид:

$$\text{Risk} = 1 - 1/[1 + \text{EXP}(0,31 + 0,687 * \text{SFU}_B + 0,52 * \text{Лоханка}_B)],$$

где Risk – вероятность проведения операции в %;

SFU_B – расчетный показатель, логарифм отношения шансов необходимости операции к отсутствию необходимости в зависимости от значения SFU

Лоханка_B – логарифм отношения шансов необходимости операции к отсутствию необходимости в зависимости от значения переднезаднего размера почечной лоханки

если $\text{SFU} < 4$, тогда $= -2,513$, иначе $\text{SFU}_B = 1,485$;

если переднезадний размер почечной лоханки < 14 , тогда $\text{Лоханка}_B = -1,570$, иначе $\text{Лоханка}_B = 1,518$.

Таким образом, статистически достоверными предикторами необходимости оперативного лечения обструктивных аномалий развития почек и мочевыводящих путей являются оценка по классификации SFU и переднезадний размер почечной лоханки.

Разработка алгоритма ведения пациентов с мультикистозом почек, выявленным антенатально и подтверждённым после рождения

В исследование было включено 35 детей с мультикистозом. В первую группу были включены 19 новорожденных, прооперированных по поводу мультикистоза. Во вторую группу вошли 16 неоперированных, родители пятерых из которых (выделены в отдельную подгруппу) отказались от проведения оперативного вмешательства, несмотря на наличие показаний для его проведения. Обе группы были сопоставимы по сроку выявления патологии,

способу родоразрешения, гестационному возрасту, распределению по полу и антропометрическим показателям при рождении.

При катamnестическом наблюдении оценивались частота возникновения гипертонии, инволюция мультикистозного комплекса, викарная гипертрофия и функция контрлатеральной почки.

В обеих группах имело место осложнение основного заболевания: ИМС в одном случае в каждой группе. Ни в одном случае – ни в группе оперированных, ни в группе неоперированных – не был диагностирован пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Катamnестическое наблюдение проводилось в 24–36 месяцев жизни, дети из обеих групп развивались согласно стандартам и были социально адаптированы. Ни у одного ребёнка в обеих группах не было отмечено снижение функции почек, повышения артериального давления. Однако у 5% детей из группы оперированных отмечались рецидивы инфекции мочевой системы, что сопоставимо со средней частотой по популяции (к 6 годам 2% мальчиков и 8% девочек переносят ИМС (Per Brandström, 2014)).

При проведении ультразвукового исследования в катamnезе в 100% случаев наблюдалась викарная гипертрофия контрлатеральной почки как у детей, прооперированных в неонатальном периоде, так и у тех, которые велись консервативно. В группе неоперированных детей, у 6 из 19 (31,6%) из них, мультикистозный комплекс при УЗИ не определялся, что составило 32 %. Разрастание мультикистозно изменённой ткани не произошло ни в одном случае, в 8 из 19 (42%) произошло уменьшение мультикистозных комплексов.

Таким образом, ни в одной из групп наблюдения у детей с мультикистозом почек к возрасту 24–36 месяцев жизни не было выявлено ухудшения функционирования коллатеральной почки, подъёма артериального давления, трудностей в социальной адаптации.

Полученные нами данные позволяют говорить о том, что выжидательная тактика может рассматриваться как безопасный и приоритетный метод ведения пациентов с врождённой мультикистозной дисплазией почек.

ВЫВОДЫ

1. Среди всех врождённых аномалий почек наиболее актуальными являются аномалии, которые могут потребовать активной лечебной тактики в периоде новорожденности – обструктивные аномалии (67,40%), а именно мегауретер (23,63%) и гидронефроз (21,73 %). Среди кистозных аномалий почек, которые составляли 20,04%, наиболее часто выявлялся мультикистоз (14,77%), кистозная дисплазия – 4,43%, реже – поликистоз (0,84%).

2. Дети с врождёнными аномалиями развития мочевой системы в 80% случаев имели нормальное физическое развитие при рождении.

Инфекционные осложнения врождённых аномалий мочевой системы в периоде новорожденности развились в 13,49% случаев: мегауретер осложнился инфекцией в 22,03% случаев, гидронефроз в 10,68%, пиелоктазия в 8,47%, мультикистоз в 5,71%.

3. Методика оценки скорости клубочковой фильтрации на основе эндогенного содержания цистатина С является предпочтительной в сравнении с традиционным определением по креатинину, так как скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по креатинину, оказывается заниженной в сравнении с оценкой по цистатину С, в особенности в течение первой недели жизни. Это может привести к неправильной трактовке результатов и неправильному определению степени хронической болезни почек, что является важным при определении тактики ведения детей с врожденными аномалиями развития мочевой системы. СКФ, рассчитанная по креатинину, в группе новорожденных с врождёнными аномалиями почек составила 21,0-32,3 мл/мин/1,73 м², в то время как СКФ, рассчитанная по цистатину С, составила 39,2-81,3 мл/мин/1,73 м², что значительно различалось.

4. Разработанная на основании величины дилатации почечной лоханки и степени гидронефротической трансформации по классификации SFU формула позволяет определить тяжесть нарушения функции почек у детей с врождёнными обструктивными аномалиями мочевой системы.

5. В алгоритме наблюдения пациентов с врождённой мультикистозной

дисплазией почек (Рисунок 2) выжидательная тактика может рассматриваться как безопасный метод наблюдения с рождения до преддошкольного возраста, не приводящий к увеличению частоты осложнений, в том числе развитию артериальной гипертонии, ИМС и нарушению функционирования коллатеральной почки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для корректной оценки скорости клубочковой фильтрации у детей первого года жизни, в особенности у новорожденных в первую неделю жизни, целесообразно использование формул на основе уровня эндогенного цистатина С при одномоментном заборе крови.

Формула Запителли (мл/мин/1,73 м²):

$$\text{СКФ} = 75.94 / (\text{цистатин С (мг/л)})^{1.17}$$

В ситуациях, требующих точной оценки скорости клубочковой фильтрации, единственно достоверным методом является измерение клиренса экзогенных веществ.

2. Для определения выраженности нарушения функции почек у детей с врождёнными обструктивными аномалиями мочевой системы рекомендуется использование формулы, учитывающей величину дилатации почечной лоханки и степень гидронефротической трансформации по классификации SFU:

$$\text{Risk} = 1 - 1 / [1 + \text{EXP}(0,31 + 0,687 * \text{SFU}_B + 0,52 * \text{Лоханка}_B)],$$

где Risk – выраженность нарушения почек;

SFU_B – логарифм отношения шансов необходимости операции к отсутствию необходимости в зависимости от значения SFU

Лоханка_B – логарифм отношения шансов необходимости операции к отсутствию необходимости в зависимости от значения переднезаднего размера почечной лоханки

если SFU < 4, тогда = -2,513, иначе SFU_B = 1,485;

если переднезадний размер почечной лоханки < 14, тогда Лоханка_B = -1,570, иначе Лоханка_B = 1,518.

Оценка результата:

Risk = 10 % – низкий риск

Risk = 89 % – высокий риск

3. Детям с врождённой мультикистозной трансформацией почек должно быть проведено обследование в первую неделю после рождения, включающее УЗИ почек, общие анализы мочи и крови.

Если мультикистозная трансформация почек является единственной патологией, а инфекция мочевой системы не развивается, дети могут наблюдаться амбулаторно.

— Проведение ультразвукового исследования почек и мочевыводящих путей с доплерографическим исследованием контрлатеральной почки и оценкой динамики размеров мультикистозного комплекса в возрасте 3 месяцев и далее 1 раз в год для подтверждения компенсаторной гипертрофии здоровой почки.

— Необходимо ежегодное обследование с использованием неинвазивного мониторинга артериального давления и исследования мочи на протеинурию. При изменении этих параметров обследование функции коллатеральной почки.

— При наличии инфекционных осложнений у детей с мультикистозом почек независимо от возраста необходимо урологическое обследование, включающее в себя ультразвуковое исследование почек и органов мочевыделительной системы, общие анализы мочи и крови, посев мочи на стерильность и чувствительность к антибиотикам, при повторных инфекциях – микционную цистографию.

— При неконтролируемой гипертензии и/или росте мультикистозного комплекса рассмотреть вопрос о нефрэктомии.

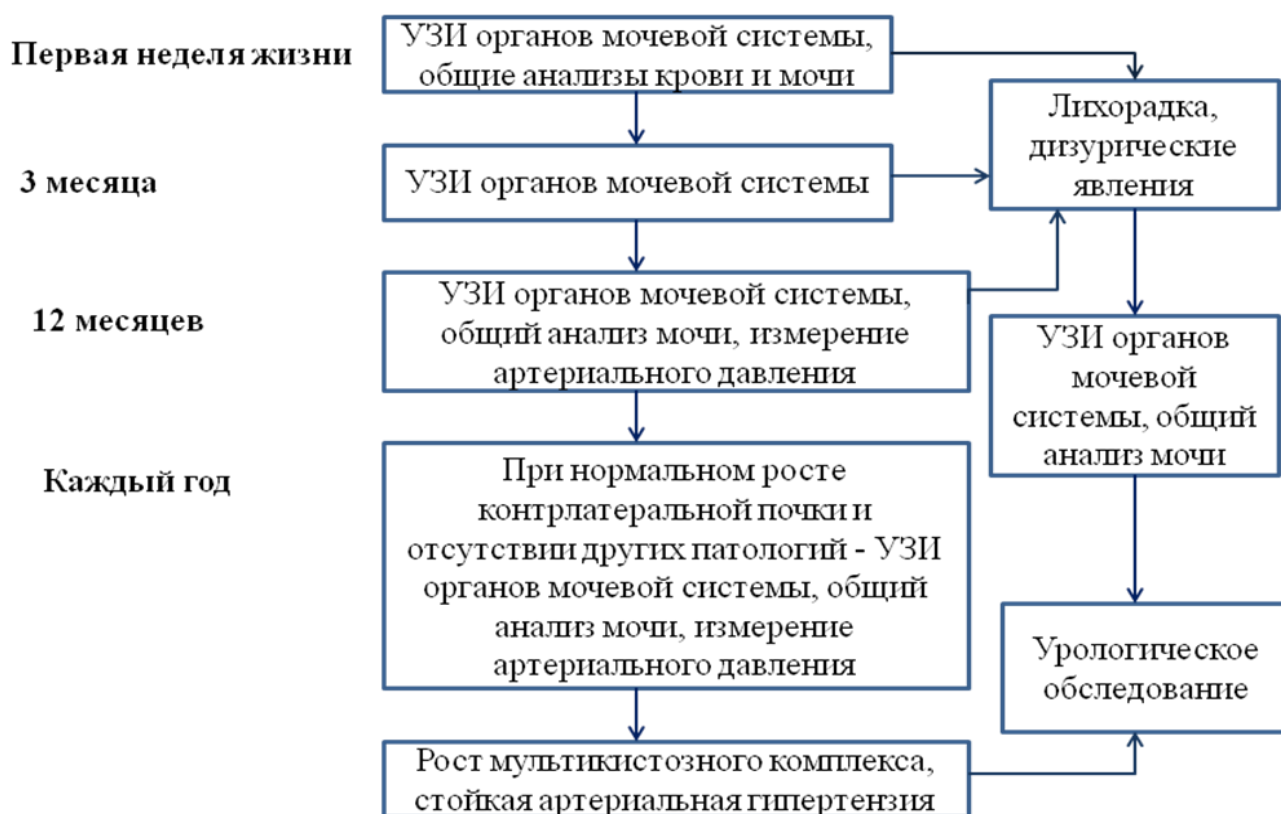


Рисунок 2 – Алгоритм ведения детей с мультикистозной дисплазией почек без сопутствующей патологии

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Острое повреждение почек у новорожденных. От эксперимента к клинической практике. Е.Ю. Плотников, Д.Н. Силачёв, Т.А. Павленко, **В.С. Павлова**, Д.С. Крючко, В.В. Зубков, Д.Б. Зоров, Г.Т. Сухих // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** – 2017. – № 4. – С.58-63.

2. Врожденные пороки развития почек и мочевыводящих путей: анализ современных принципов диагностики и прогностически значимых маркеров поражения почечной ткани. **В.С. Павлова**, Д.С. Крючко, Ю.Л. Подуровская, Н.А. Пекарева // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** – 2018. – № 6 (2). – С. 78-86.

3. Частота острого почечного повреждения у новорожденных с пороками развития, находящихся на лечении в отделении хирургии новорожденных Федерального перинатального центра. А.И. Макулова, Л.С. Золотарёва, А.А. Сафановская, Ю.Л. Подуровская, С.С. Паунова, А.А. Буров, Е.А. Кириллова, **В.С. Павлова** // **Нефрология и диализ.** – 2019. – № 1. – С. 58-65.

4. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации у детей с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей. **В.С. Павлова** // Сборник научных трудов XLI (41) Итоговой научной конференции общества молодых учёных МГМСУ имени А.И. Евдокимова. – М.: МГМСУ, 2019. С. 230-231.

5. Эндогенные маркёры оценки скорости клубочковой фильтрации у новорожденных и детей первого года жизни. **В.С. Павлова**, Д.С. Крючко, Ю.Л. Подуровская, Н.А. Пекарева // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** – 2020. – Т. 8. – № 4. – С. 16-25.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВПР – врождённые пороки развития

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ВАРМС – врождённые аномалии мочевой системы

ИМС – инфекции мочевой системы