DOI: 10.28996/1680-4422-2018-1-25-40

Заместительная почечная терапия (ЗПТ) у детей в Республике Беларусь 2007-2016 гг. Анализ антропометрических данных пациентов на диализе и после трансплантации почки

(Отчет по данным национального детского регистра ЗПТ)

С.В. Байко[1], А.В. Сукало[1,2]

[1] 1-я кафедра детских болезней Белорусского государственного медицинского университета, Беларусь, Минск, 220016, пр. Дзержинского 83

[2] Национальная академия Наук Беларуси, Беларусь, Минск, 220072, пр. Независимости, 66

Renal replacement therapy (RRT) for children in Belarus 2007-2016. Analysis of anthropometric data of patients on dialysis and after kidney transplantation

(Report of National Pediatric RRT Registry)

S.V. Baiko[1], A.V. Sukalo[1,2]

[1] 1st Department of Pediatrics, Belarusian State Medical University, 220016 Minsk, 83 Dzerginskogo Av., Minsk, Belarus

[2] Belarusian National Academy of Sciences, 220072 Minsk, 66 Nezavisimosti Av., Minsk, Belarus

Ключевые слова: *терминальная почечная недостаточность (тХПН), распространенность, летальность, трансплантация, перитонеальный диализ, гемодиализ, рост, гормон роста*

Резюме

Несмотря на редкость терминальной почечной недостаточности (тХПН) в детском возрасте, она остается не только серьезной медицинской, но и социальной проблемой.

Цель исследования: **оценить встречаемость и распространенность тХПН у детей в Беларуси, возрастной и половой состав пациентов, этиологию почечных заболеваний, приведших к тХПН, определить степень влияния самого заболевания и методик заместительной почечной терапии (ЗПТ) на рост и другие антропометрические показатели детей.**

Материалы и методы: **в исследование включен 121 ребенок, получавший ЗПТ на 1 января 2007 года, и все последующие новые пациенты, начавшие данную терапию до 31 декабря 2016 года. Возраст на начало ЗПТ 11,4 (6,9; 14,9) лет, мальчиков 62,8%.**

Результаты: **встречаемость тХПН у детей в РБ в возрасте 0-14 лет, начавших ЗПТ в 2007-2016 гг., составила 7 (6; 8) случаев в год или 4,8 (4,2; 5,2) на миллион населения соответствующего возраста (мнсв.). В возрасте от 0 до 17 лет за период 2009-2016 гг. – 11 (9; 12) случаев в год, что составляет 5,6 (4,8; 6,8) мнсв. Распространенность тХПН у детей, получающих ЗПТ, за период с 2007 по 2016 годы увеличилась на 31,7% в группе 0-14 лет – с 26 пациентов (18,3 мнсв.) до 38 (24,1 мнсв.) и на 51,7% в возрасте 0-17 лет – с 37 (20,3 мнсв.) до 57 (30,8 мнсв.). Основная причина тХПН – врожденные аномалии почек и мочевых путей (44,6%). На 31 декабря 2016 г. 75,4% детей была произведена трансплантация, 15,8% получали перитонеальный диализ и 8,8% гемодиализ. 53 (43,8%) пациента переведены во взрослую**

Адрес для переписки: *Сергей Валерьевич Байко*
Тел.: *+375172503761* ***e-mail:*** *baiko@yandex.ru*

Corresponding author: *Sergey V Baiko*
e-mail: *baiko@yandex.ru*

службу и 83% из них с функционирующим трансплантатом. Летальность на ЗПТ составила 8,3%, 5-летняя – 17,9 на 1000 пациенто-лет. SDS (standard deviation score, коэффициент стандартного отклонения) роста детей на момент начала ЗПТ составила –1,16±1,74, SDS < –2 у 28,8%, чаще в возрасте 5-9 лет (40,6%) и 10-14 лет (32,5%). Увеличение роста зависит не только от возраста, в котором проведена трансплантация, но и от длительности функционирования графта (r=0,55, p<0,01). 28% детей на момент ЗПТ нуждались в терапии гормоном роста.

Выводы: **встречаемость тХПН у детей в Беларуси соответствует средним данным Европейского регистра, распространенность при этом ниже, но с постоянной тенденцией к повышению. Сохраняется высокое число трансплантаций и низкая летальность пациентов на ЗПТ. Необходимо внесение тХПН в лист патологий, требующих назначения гормона роста в детской практике.**

Abstract

Despite the rarity of end-stage renal disease (ESRD) in children, it is a serious medical and social problem.

Aim **of the study was to assess the incidence and prevalence of ESRD in children in Belarus, age and sex of these patients, etiology of renal disease leading to ESRD and to determine the influence of the disease and methods of renal replacement therapy (RRT) on growth and anthropometric characteristics of the patients.**

Materials and methods: **the study included 121 children who received RRT on 1 January 2007 and all subsequent new patients who started this therapy before 31 December 2016. Age at start of RRT was 11.4 (6.9; 14.9) years, 62,8% of children were boys.**

Results: **the incidence of ESRD in children in Belarus aged 0-14 years, who started RRT in 2007-2016, was 7 (6; 8) cases per year or (4.8 (4.2; 5.2) per million age related population (pmarp); for the period 2009-2016 the incidence was 11 (9; 12) cases per year (5.6 (4.8; 6.8) pmarp). The prevalence of ESRD in children on RRT during the period from 2007 to 2016 increased by 31.7% in the group of 0-14 years: from 26 patients (18.3 pmarp) to 38 (24,1 pmarp), and by 51.7% aged 0-17 – from 37 (20.3 pmarp) to 57 (30.8 pmarp). The main cause of ESRD was congenital abnormality of kidney and urinary tract (44.6% cases). On December 31, 2016 75.4% of children were transplanted, 15.8% received peritoneal dialysis and 8.8% hemodialysis. 53 (43.8%) patients were transferred to adult service and 83% of them with a functioning graft. Mortality on RRT was 8.3%, 5-year mortality rate was 17.9 deaths per 1000 patient-years. SDS (standard deviation score) of height at the start of RRT was –1,16±1,74, SDS < –2 was found in 28.8% patients, more often at the age of 5-9 years (40.6%) and at 10-14 years (32.5 %). Improvement of growth depended not only on the age of transplantation, but also on the duration of graft functioning (r=0.55, p<0.01). 28% of children on RRT needed therapy with growth hormone.**

Conclusions: **the incidence of ESRD in children in Belarus matches the average of ESPN/ERA-EDTA register, the prevalence is lower, but has a constant tendency to increase. There is a high number of transplants and low mortality of patients on RRT. It is necessary to introduce ESRD to the list of pathologies requiring the appointment of growth hormone in pediatric practice.**

Key words: *end-stage renal disease (ESRD), the incidence, prevalence, mortality, transplantation, peritoneal dialysis, hemodialysis, growth, growth hormone*

Введение

Терминальная стадия хронической почечной недостаточности (тХПН) встречается очень редко в детском возрасте [18]. Несмотря на малочисленность пациентов с данной патологией, необходим постоянный мониторинг количества новых случаев тХПН, требующих начала заместительной почечной терапии (ЗПТ), и общего количества детей, постоянно получающих эту терапию. Все это связано с высокой стоимостью как диализных технологий и трансплантации, так и лечения развивающихся осложнений.

Первой доступной методикой ЗПТ у детей в Республике Беларусь (РБ) стал гемодиализ (ГД), первый сеанс которого был проведен в конце 1996 года, а в мае 1997 года на базе 2-й городской детской клинической больницы г. Минска открыт Республиканский центр детской нефрологии и гемодиализа. С 2002 года в практику центра внедрен метод постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД), который позволил сохранять жизнь детям с периода новорожденности, а с 2004 г. и метод автоматического перитонеального диализа (АПД), что существенно облегчило родителям уход за ребенком и улучшило качество жизни пациентов на диализе [7].

Первые трансплантации почки (Тх) детям в республике начали выполняться в 1995 году, однако большинство из них закончилось неудачно, что затормозило развитие этой службы на долгие годы. До 2008 г. пересадки почки были единичными и проводились только подросткам, небольшое количество детей было прооперировано за рубежом (в основном, в России). В начале 2008 года проблема детской

трансплантологии в РБ была представлена в ISN (International Society of Nephrology), результатом чего стало включение педиатрической программы по пересадке почки в уже существовавший проект сестринской программы ISN между трансплантационными центрами Оксфорда и Минска. За основу была взята модель детской клиники в г. Бирмингем (Великобритания) – суть которой заключалась в следующем:

1. Операции по пересадке почки детям проводятся в многопрофильной детской больнице, имеющей отделения нефрологии, диализа, урологии, реанимации;
2. При проведении трупной трансплантации в клинику приезжает взрослый трансплантолог, имеющий опыт проведения таких операций детям, и проводит оперативное вмешательство;
3. При проведении родственной трансплантации, забор органа выполняется во взрослой клинике, затем он доставляется в детский госпиталь, где и пересаживается ребенку.
4. Преимуществом этой модели является то, что все происходит в детской больнице, имеющей высококвалифицированный медицинский персонал, подготовленный к решению возможных осложнений в до-, пери- и постоперационном периоде: интенсивная терапия и реанимация, проведение ЗПТ (ГД, ПД, вено-венозной гемодиафильтрации, плазмафереза), выполнение нефробиопсии графта и т.д.
5. Около 20% пересадок почек сопровождается необходимостью проведения урологических операций (удаление почек, энтеро- или уретероцистоаугментация, формирование континентной цистокутанеостомы с использованием аппендикса (операция Митрофанова) и др., что невозможно без участия опытного детского уролога.
6. Иммуносупрессивная терапия у детей имеет свои особенности, с которыми наиболее успешно справляются детские нефрологи.
7. Для организации такой службы требуются минимальные финансовые вложения, т.к. имеющегося оборудования, как правило, достаточно для проведения таких операций.

Для успешной реализации детской программы трансплантации почки потребовалось решение ряда вопросов:

1. Создание мультидисциплинарной команды специалистов: трансплантолога, детского уролога, нефролога и анестезиолога-реаниматолога для осуществления полного контроля за ребенком на всех этапах лечения;
2. С целью отработки этапов пред-, пери- и постоперационного ведения пациентов были организованы стажировки врачей в клиниках Великобритании (г. Оксфорд и г. Бирмингем);
3. Подготовка протокола ведения детей на этапах терапии с учетом опыта ведущих европейских центров трансплантации [1];
4. Урологическая коррекция врожденных аномалий мочевых путей, которые являлись препятствием для постановки в лист ожидания почечного трансплантата, а в случае невозможности их выполнить (у детей с анурией) хирургическое лечение этой патологии в процессе операции по пересадке почки (как один из этапов);
5. Разработка мероприятий по улучшению питательного статуса детей, т.к. низкая масса у некоторых из них также была препятствием для включения в лист ожидания.

Это были локальные задачи, которые необходимо было решить в рамках детской клиники. Переход к этим задачам стал возможным только после последовательного решения глобальных вопросов службы трансплантации органов и тканей в РБ, которые были осуществлены к концу 2008 г.:

1. Внесение дополнений в закон Республики Беларусь "О трансплантации органов и тканей человека" (2008 г.), касающегося регулирования забора органов у донора с использованием "презумпции согласия" (забор осуществляется только в случае отсутствия прижизненного заявления об отказе от этой процедуры);
2. Развитие службы координаторов по своевременному выявлению потенциальных доноров в отделениях реанимации областных и столичных клиник, с открытием отделения координации органного донорства;
3. Активная работа средств массовой информации по формированию позитивного мнения о трансплантации органов и тканей, полная поддержка государства и ведущих религиозных конфессий;
4. Реализация вышеизложенных мероприятий привела к увеличению общего количества выполненных пересадок почек: в 2006 году – 20, 2007 – 40, 2008 – 70, а в 2016 г. уже 384.
5. Детям было отдано приоритетное право на получение донорского органа.

В апреле 2009 года на базе 2-й городской детской клинической больницы г. Минска проведены две первые родственные трансплантации почки детям с участием коллег из Великобритании, что послужило началом развития этой службы в стране (рис. 1).

Таким образом, в Беларуси с 2009 года полноценно осуществляется заместительная почечная терапия всеми имеющимися методами ЗПТ (ПД, ГД, Тх) в единственном детском центре нефрологии и ЗПТ в г. Минске.

С 2007 г. стартовал проект Европейского регистра детей (ESPN/ERA-EDTA Registry), получающих ЗПТ, под эгидой Европейской ассоциации детских нефрологов (ESPN), Европейской почечной ассоциации (ERA) и Ассоциации диализа и трансплантации (EDTA) [21]. Регистр содержит данные о детях в возрасте 0-14 лет на ЗПТ из 37 стран Европы, включая Беларусь и Россию [11, 14].

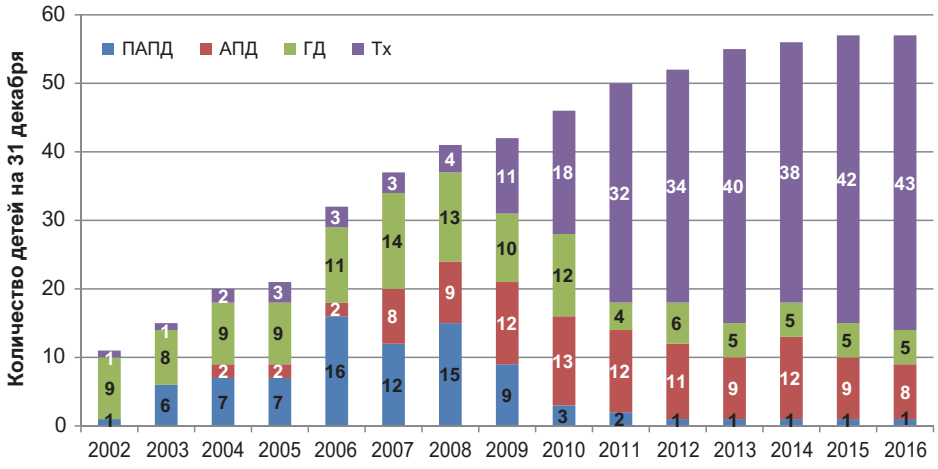


Рис. 1. Развитие методик ЗПТ у детей в Республике Беларусь 2002-2016 гг.
Fig. 1. Development of RRT methods in children in Belarus for 2002-2016

Цель нашего исследования – оценить встречаемость и распространенность тХПН у детей в РБ, возрастной и половой состав пациентов, этиологию почечных заболеваний приведших к тХПН, определить степень влияния самого заболевания и методик ЗПТ на рост детей.

Материалы и методы

В Белорусский детский регистр заместительной почечной терапии включали пациентов с тХПН с 3-х месячного возраста. Смена метода ЗПТ считалась в том случае, если последующий метод ЗПТ проводился более 3 месяцев.

Встречаемость (количество новых случаев ЗПТ в течение отчетного года) и распространённость (количество детей, получавших ЗПТ на 31 декабря отчетного года) тХПН у детей рассчитывалась на миллион населения соответствующего возраста (мнсв.): 0-4, 5-9, 10-14, 15-17. Поскольку детский возраст в РБ составляет 0-17 лет, а в ESPN/ERA-EDTA регистр включены пациенты на ЗПТ в возрасте 0-14 лет, последующие данные рассчитывались также для этих двух возрастных интервалов.

Первичные почечные заболевания, приведшие к тХПН, кодировались в соответствии с системой, предложенной ERA-EDTA в 2012 г. [8].

Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась с использованием "bedside" формулы Шварца (рСКФ) [25].

Показатели физического развития обследованных детей трансформировались в коэффициенты стандартного отклонения (standard deviation score, SDS). Расчет SDS проводился по формуле: SDS= (X-x)/SD, где X – значение роста (массы тела и т.д.) у данного ребенка; x – значение среднего роста для данного пола и хронологического возраста; SD – стандартное отклонение для данного пола и хронологического возраста. Рассчитывался индекс массы тела (ИМТ=масса тела, кг/рост, м^2), ожирение определялось при ИМТ ≥95 перцентиля (SDS ИМТ ≥1,645). Оценку физического развития проводили с использованием нормативных таблиц [5].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2010, Statistica 10, GraphPad Prism 6. Проведена проверка соответствия рассматриваемых переменных нормальному распределению по критерию Колмогорова-Смирнова. Для количественных значений с нормальным распределением рассчитывали средние величины и стандартное отклонение (m±SD), 95% доверительный интервал (ДИ), применяли параметрические методы сравнения: для двух независимых выборок – непарный t-критерий Стьюдента, для двух зависимых выборок – парный t-критерий Стьюдента. При распределении количественных признаков, отличных от нормального, рассчитывали медиану и межквартильный интервал Me (LQ; UQ) или размах между крайними значениями (Min-Max) и использовали непараметрические методы сравнения: U-критерий Манна-Уитни для двух независимых выборок, критерий Вилкоксона для сравнения двух зависимых выборок. Для сравнения двух групп по качественному бинарному признаку строили четырехпольные таблицы абсолютных частот и использовали хи-квадрат Пирсона (χ^2), точный критерий Фишера. При сравнении 3 и более независимых групп использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) при нормальном распределении количественных переменных с последующим использованием апостериорного критерия парных сравнений Тьюки, а при неправильном распределении – метод Краскела-Уоллиса и при выявлении достоверных различий проводили множественные попарные сравнений с использованием U-критерия Манна-Уитни. Взаимосвязь переменных оценивали по коэффициенту корреляции Пирсона *(r)*. Для расчета выживаемости использовался метод Каплан-Мейера с использованием лог-ранк теста. Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Встречаемость и распространенность тХПН у детей в Республике Беларусь

В исследование включен 121 ребенок в возрасте 11,4 (6,9; 14,9) лет, получавший ЗПТ на 1 января 2007 года и все последующие новые пациенты, начавшие данную терапию до 31 декабря 2016 года.

Таблица 1 | Table 1

Региональные различия встречаемости тХПН у детей в РБ, начавших ЗПТ в 2007-2016 гг.

Regional differences in the incidence of ESRD in children in Belarus who started RRT in 2007-2016

Регион РБ	Количество детей с тХПН на ЗПТ (за 10 лет)	Средняя ежегодная численность населения 0-17 лет[a]	Встречаемость тХПН на млн. населения в возрасте 0-17 лет
1. г. Минск	21	325 150	64,6
2. Минская обл.	18	269 590	66,8
3. Брестская обл.	7	288 548	24,3
4. Витебская обл.	15	210 732	71,2
5. Гомельская обл.	13	276 708	47,0
6. Гродненская обл.	14	205 711	68,1
7. Могилевская обл.	14	203 511	68,8
p^b	–	–	p_{1-3}=0,020; p_{2-3}=0,018; p_{3-4}=0,014; p_{3-6}=0,020; p_{3-7}=0,019

Примечание:
[a] *по данным национального статистического комитета Республики Беларусь [4];*
[b] χ^2 *Пирсона.*

За период 2007-2016 гг. в Республике Беларусь заместительную почечную терапию начали получать 102 ребенка. Встречаемость тХПН за 10-летний промежуток времени не различалась среди северных и центральных областей республики, но была ниже в южных областях – Гомельской и существенно ниже в Брестской (табл. 1, рис. 2).

Наиболее часто тХПН диагностируется у детей старше 4 лет (табл. 2, 3 и 5), что также отмечено в педиатрических регистрах ЗПТ США (USRDS 2014) [15], Малайзии [20] и объединенных регистрах: Европейском (ESPN/ERA-EDTA) [14], Австралии и Новой Зеландии (ANZDATA) [9]. По данным Европейского ESPN/ERA-EDTA регистра 2009-2011 гг. [11] среди детей на ЗПТ в возрасте 0-14 лет на 29% больше мальчиков, чем девочек. По нашим данным 2009-2016 гг. такие различия отсутствуют в возрастной группе 0-14 лет (м: 19,3 *vs.*

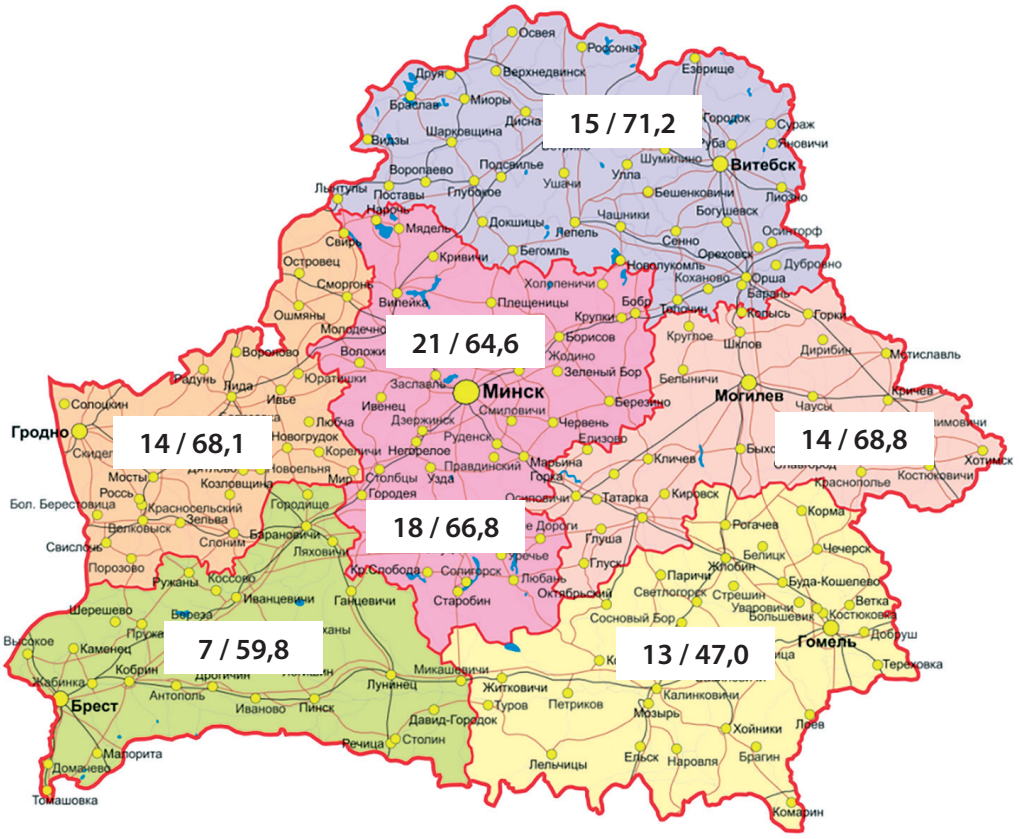


Рис. 2. Региональные различия встречаемости тХПН у детей в РБ, начавших ЗПТ в 2007-2016 гг. (абсолютное число/на 1 млн. населения в возрасте 0-17 лет)

Fig. 2. Regional differences in the incidence of ESRD in children in Belarus who started RRT in 2007-2016 (absolute number/per 1 million population aged 0-17 years)

д: 19,9 мнсв.) и выявляются в возрасте 0-17 лет: преобладание мальчиков на 24% над количеством девочек (33 *vs.* 26,7 мнсв.) (табл. 2). Более высокая частота тХПН среди мальчиков обусловлена тем, что основная причина тХПН – врожденные аномалии почек и мочевых путей чаще встречаются у лиц мужского пола [10].

Практически с одинаковой частотой в качестве стартовых методик ЗПТ использовались ГД и ПД (49,6 и 48,7%, соответственно) и существенно реже додиализная трансплантация почки 1,7% (табл. 2), что отличается от соотношения данных методик в регистрах ESPN/ERA-EDTA [11]: 33,1% – 47,1% – 19,6%, USRDS [15]: 55,8% – 25,1% – 18,3% и ANZDATA [9]: 36,4% – 44,8% – 18,8%. В течение первого месяца после начала ЗПТ в РБ около 10% детей переходили с ГД на ПД, что связано с поздним началом ЗПТ и осознанным выбором метода ЗПТ только после ее начала. На это указывает то, что большинство пациентов начинают ЗПТ при рСКФ ≤8 мл/мин/1,73 м^2 – 50,4% (9-14 мл/мин/1,73 м^2 – 43,6%, ≥15 – 6%) (табл. 2), которые приближаются к таковым данным Европейского регистра: 49,8% – 34,4% – 15,8% [11].

В результате высокой трансплантационной активности в стране 83% детей получили почечный трансплантат до момента перевода во взрослую нефрологическую службу, а 2/3 пациентов с функционирующим графтом на 31.12.2016 гг. продолжали наблюдаться в педиатрической службе.

Встречаемость тХПН у детей в РБ в возрасте 0-14 лет, начавших ЗПТ в 2007-2016 гг., составила 7 (6; 8) случаев в год, что составляет 4,8 (4,2; 5,2) мнсв. и в возрасте 0-17 лет за период 2009-2016 гг. – 11 (9; 12) случаев в год, что составляет 5,6 (4,8; 6,8) мнсв. (табл. 3). Этот показатель для детей 0 до 14 лет был сопоставим с данными Европейского регистра 2009-2011 гг. – 5,5 мнсв. [11, 14] (табл. 4), Малайзии 2008-2012 гг. – 5,7 мнсв. [20] и Канады за 2010 г. – 5,9 мнсв. [27] и существенно ниже данных Австралии и Новой Зеландии за 2007-2011 гг. – 8,3/6,7 мнсв. [9] и более чем в 2 раза ниже, чем в США за 2011 г. – 11,6 мнсв. [15]. В США регистрируется более высокая встречаемость и распространённость тХПН у детей, что связано с началом ЗПТ при более высокой скорости клубочковой фильтрации, чем в других развитых странах [15, 19].

тХПН у детей в РБ в возрасте 0-17 лет встречается почти в 20 раз реже, чем у взрослых Европейского регистра в 2015 г. – 119 на млн. взрослого населения [13] и почти в 8 раз реже, чем в Российской Федерации в 2011 г. – 41,8 на млн. взрослого населения [3].

Таблица 2 | Table 2

Характеристика детей с тХПН, получавших ЗПТ в 2007-2016 гг. в РБ

Characteristics of children with ESRD who received RRT in 2007-2016 in Belarus

	Параметры	*n* (%)
1.	Распределение по возрастным группам на начало ЗПТ	121 (100,0)
	0-4 лет	18 (14,9)
	5-9 лет	33 (27,3)
	10-14 лет	40 (33,1)
	15-17 лет	30 (24,7)
2.	Пол: мальчики	76 (62,8)
3.	Раса: европеоидная	120 (99,2)
4.	Пациенты из семей с 2 и более детьми с тХПН	7 (5,8)
5.	Начальный метод ЗПТ	
	ГД	60 (49,6)
	ПД	59 (48,7)
	Тх	2 (1,7)
6.	Основной метод ЗПТ (через 1 месяц после начала ЗПТ)	
	ГД	47 (38,8)
	ПД	71 (58,7)
	Тх	3 (2,5)
7.	СКФ на начало ЗПТ, мл/мин/1,73 м^2	
	≤8	59 (50,4)
	9–14	51 (43,6)
	≥15	7 (6,0)
8.	Сопутствующие заболевания:	
	Нет	83 (68,6)
	1	27 (22,3)
	2	8 (6,6)
	>2	3 (2,5)
9.	Исходы ЗПТ:	
	– продолжают ЗПТ на 31.12.2016 г.	57 (47,1)
	– переведены под наблюдение взрослых нефрологов	53 (43,8)
	– иммигрировали	1 (0,8)
	– умерли	10 (8,3)
10.	Вид ЗПТ на 31.12.2016 г.	57 (100,0)
	Тх	43 (75,4)
	АПД	8 (14)
	ПАПД	1 (1,8)
	ГД	5 (8,8)
11.	Вид ЗПТ при переводе во взрослую службу	53 (100,0)
	Тх	44 (83,0)
	ПД	3 (5,7)
	ГД	6 (11,3)

В возрастной группе 0-4 лет стартовым методом ЗПТ в большинстве случаев выступал ПД, что обусловлено низкой массой тела детей и проблемами с созданием постоянного сосудистого доступа, в других возрастных группах доля ПД составляла 43-48% в основном за счет иногородних пациентов. Поскольку в РБ имеется только один детский диализный центр в г. Минске, а большинство пациентов иногородние (рис. 2), то с целью остаться жить и учиться

Таблица 3 | Table 3

Количество детей с тХПН в РБ, начавших ЗПТ в 2007-2016 гг.*

Number of children with ESRD in Belarus, who started RRT in 2007-2016*

Возраст / ЗПТ	Годы											ИТОГО *n*=121
	До 2007 г. *n*=19	2007 *n*=10	2008 *n*=8	2009 *n*=8	2010 *n*=8	2011 *n*=13	2012 *n*=9	2013 *n*=12	2014 *n*=14	2015 *n*=11	2016 *n*=9	
0-4	**2**	**2**	**2**	**1**	**1**	**2**	**1**	**2**	**1**	**2**	**2**	**18** (100%)
ПД	2	2	2	1	1	2	0	1	1	1	2	15 (83,3%)
ГД	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	3 (16,7%)
Тх	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0,0%)
5-9	**9**	**3**	**1**	**2**	**3**	**2**	**1**	**3**	**3**	**3**	**3**	**33** (100%)
ПД	5	1	0	2	3	1	1	0	0	1	2	16 (48,5%)
ГД	4	2	1	0	0	1	0	3	3	2	1	17 (51,5%)
Тх	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0,0%)
10-14	**8**	**5**	**5**	**3**	**3**	**3**	**4**	**3**	**4**	**1**	**1**	**40** (100%)
ПД	3	2	2	3	1	3	3	0	1	0	0	18 (45,0%)
ГД	5	3	3	0	2	0	1	3	2	1	1	21 (52,5%)
Тх	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1 (2,5%)
15-17				**2**	**1**	**6**	**3**	**4**	**6**	**5**	**3**	**30** (100%)
ПД	-	-	-	1	0	2	3	3	3	1	0	13 (43,4%)
ГД				1	1	3	0	1	3	4	3	16 (53,3%)
Тх				0	0	1	0	0	0	0	0	1 (3,3%)

*Примечание: * индивидуальные данные пациентов 15-17 лет включены в регистр с 2009 г.*

Таблица 4 | Table 4

Встречаемость тХПН у детей 0-14 лет на мнсв., начавших ЗПТ, по данным ESPN/ERA-EDTA регистра 2008-2014 гг. [14]

The incidence of ESRD in children 0-14 years per million age related population who started RRT, according data of ESPN/ERA-EDTA Register for 2008-2014 [14]

Страна	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Литва	2,0	6,0	0,0	1,0	4,5	6,9	0,0
Польша	6,6	6,5	6,9	6,0	4,3	4,9	7,0
Беларусь	5,6	4,2	4,9	4,9	4,1	4,0	5,3
Россия	3,4	2,6	3,4	3,1	3,9	3,0	4,5
Украина	1,7	-	0,9	3,1	-	-	3,9
Франция	5,4	5,3	5,6	5,2	4,5	6,4	5,2

по месту жительства родители детей отдавали предпочтение этой методике (табл. 3).

Распространенность тХПН у детей на ЗПТ в РБ за период с 2007 по 2016 годы увеличилась на 31,7% в группе 0-14 лет – с 26 пациентов (18,3 мнсв.) в 2007 г. до 38 (24,1 мнсв.) в 2016 г. и на 51,7% в возрасте 0-17 лет, а именно с 37 (20,3 мнсв.) до 57 (30,8 мнсв.), соответственно) (табл. 5). Распространенность тХПН по возрастным группам в 2016 году составила: 0-4 лет – 5 мнсв., 5-9 лет – 31,6 мнсв., 10-14 лет – 40,2 мнсв., 15-17 лет – 30,8 мнсв.

Распространенность тХПН у детей Беларуси в возрасте 0-14 лет в 2016 г. ниже среднеевропейской, которая составляет 27,9 мнсв. за период 2009-2011 гг. с существенным разбросом данных среди стран Европы (табл. 6) и распределением по возрастам: 0-4 лет – 13,5 мнсв., 5-9 лет – 26,4, 10-14 лет – 44,4 [11, 14]. Это обусловлено тем, что методики ЗПТ достаточно молоды в РБ: 20 лет ГД, 14 лет ПД и 7 лет Тх, поэтому отмечается постоянный рост числа детей, получающих ЗПТ на конец отчетного года, и еще не достигнуто равновесное состояние.

Среди методов ЗПТ в возрасте 0-14 лет на 31 декабря 2016 г. в РБ преобладала Тх – 28 детей (17,7 мнсв. – 73,5%), реже дети получали ПД – 6 (3,8 мнсв. – 15,8%) и ГД – 4 (2,5 мнсв. – 10,5%). Соотношение методик схожее в Европейском регистре в 2014 г., однако абсолютное число на мнсв. выше: 22,3 – 5,6 – 4,6, соответственно [14].

Высокий процент трансплантированных пациентов может обусловливать достаточно низкую летальность среди детей на ЗПТ – 8,3% (табл. 2), причем среди детей, начавших ЗПТ в период 2007-2016 гг., она составила 5 случаев (4,9%). Общая летальность за 2007-2016 гг.

Таблица 5 | Table 5

Количество детей с тХПН, получающих ЗПТ на 31 декабря отчетного года, в РБ 2007-2016 гг.

Number of children with ESRD receiving RRT on the 31st December of the reporting year in Belarus 2007-2016

Возраст / ЗПТ	Годы									
	2007 *n*=37	2008 *n*=41	2009 *n*=42	2010 *n*=46	2011 *n*=50	2012 *n*=52	2013 *n*=54	2014 *n*=56	2015 *n*=57	2016 *n*=57
0-4	**4**	**6**	**7**	**4**	**5**	**5**	**3**	**4**	**4**	**3** (100%)
ПД	4	5	6	3	5	2	2	3	3	2 (66,7%)
ГД	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0 (0,0%)
Тх	0	0	0	0	0	3	1	1	1	1 (33,3%)
5-9	**8**	**6**	**4**	**9**	**8**	**8**	**12**	**11**	**13**	**17** (100%)
ПД	7	5	3	5	2	3	2	4	4	3 (17,6%)
ГД	1	1	1	2	1	1	1	0	3	3 (17,6%)
Тх	0	0	0	2	5	4	9	7	6	11 (64,8%)
10-14	**14**	**15**	**18**	**17**	**19**	**17**	**16**	**20**	**21**	**18** (100%)
ПД	6	8	9	4	4	3	2	3	2	1 (5,6%)
ГД	7	6	3	3	1	2	3	3	0	1 (5,6%)
Тх	1	1	6	10	14	12	11	14	19	16 (88,8%)
15-17	**11**	**14**	**13**	**16**	**18**	**22**	**23**	**21**	**19**	**19** (100%)
ПД	5	6	3	4	3	4	3	3	1	3 (15,8%)
ГД	4	5	5	6	2	3	1	2	2	1 (5,3%)
Тх	2	3	5	6	13	15	19	16	16	15 (78,9%)

Таблица 6 | Table 6

Распространенность тХПН у детей 0-14 лет на мнсв., получающих ЗПТ, по данным ESPN/ERA-EDTA регистра 2008-2014 гг. [14]

The prevalence of ESRD in children 0-14 years per million age related population receiving RRT, according data of ESPN/ERA-EDTA Register for 2008-2014 [14]

Страна	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Литва	33,3	37,8	26,3	22,2	20,4	23,1	23,4
Польша	34,8	37,7	40,6	40,6	40,8	41,0	40,1
Беларусь	18,3	20,5	21,2	22,5	20,5	21,5	23,0
Россия	9,8	10,9	12,0	13,5	15,0	15,6	17,7
Украина	2,3	-	4,2	5,8	-	-	12,8
Франция	30,4	30,3	34,7	35,0	34,1	36,2	37,2

составила 20 смертей на 1000 пациенто-лет на ЗПТ, а 5-летняя – 17,9 на 1000 пациенто-лет.

В недавнем исследовании N.C. Chesnaye с соавт. [12] изучалась 5-летняя летальность детей на ЗПТ в 32 странах Европы за период 2000-2013 гг., которая составила 15,8 (6,4; 16,4) смертей на 1000 пациенто-лет. Данные по 5-летней летальности на ЗПТ в РБ за период 2007-2016 гг. существенно не отличались от среднеевропейских и были значимо лучше, чем в Болгарии (68,6), Румынии (47,4), Польше (39,9).

Основной причиной смерти у детей на ЗПТ в РБ выступали инфекционные осложнения (50%), реже сердечно-сосудистые и цереброваскулярные (40%). Среди умерших у 4 (40%) исходными почечными заболеваниями была гломерулярная патология (2 – фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), 1 – мезангиокапиллярный гломерулонефрит (ГН) тип 3, 1 – ANCA-ассоциированный васкулит), у 4 (40%) врожденные и наследственные заболевания почек (1 – гипоплазия почек, 1 – инфравезикальная обструкция на фоне клапанов задней уретры, 1 – окулоцеброренальный синдром, 1 – аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь), по 1 случаю типичного гемолитико-уремического синдрома (ГУС) и острой почечной недостаточности (ОПН) ишемического генеза.

С целью оценки влияния возраста начала ЗПТ на выживаемость детей выделены 3 группы пациентов: 0-4 (*n*=16), 5-9 (*n*=30) и 10-12 лет (*n*=23), получавших ЗПТ не менее 1 года, включая умерших в любые сроки от ее начала. Наилучшая 5-летняя выживаемость определялась у детей, начавших ЗПТ в возрасте 5-9 лет – 100% в сравнении с группой 0-4 лет – 81,3% (*p*=0,032) и 10-12 лет – 95,7% (*p*=0,43) (рис. 3).

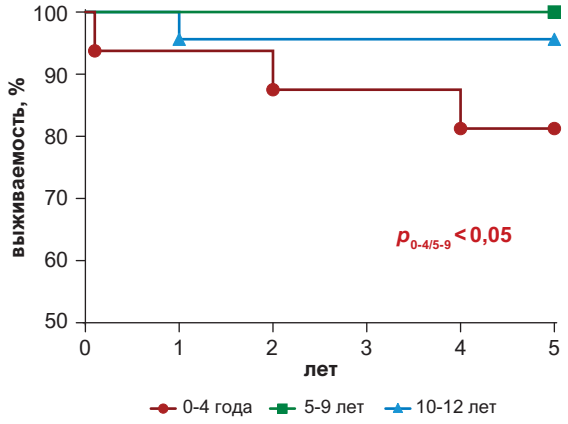


Рис. 3. Выживаемость детей на ЗПТ в зависимости от возраста ее начала

Fig. 3. Survival of children in RRT depending on the age of its onset

Причины развития тХПН у детей в РБ

Наиболее частыми причинами, приводящими к тХПН, являются врожденные аномалии почек и мочевых путей – ВАМП (англоязычная аббревиатура CAKUT – congenital anomalies of the kidney and urinary tract), составляя 44,6% от всех случаев. Инфравезикальная обструкция на фоне клапанов задней уретры, гипоплазия/дисплазия почек и нейрогенный мочевой пузырь вследствие спинномозговых грыж и миелодисплазии занимают лидирующее место среди ВАМП в структуре причин тХПН (табл. 7). В Европе CAKUT также занимает первое место среди причин тХПН у детей с долей 41,3% [11, 14].

Второе место среди причин тХПН в РБ занимаю первичные и вторичные гломерулонефриты, васкулиты – 25,6% (табл. 7). В США 2010-2014 гг. [15] и Малайзии 1993-2012 гг. [20] эта группа заболеваний является основной причиной тХПН с долей 37,7% и 45%, а в Австралии и Новой Зеландии исход CAKUT и ГН в тХПН в 2007-2012 гг. встречался с одинаковой частотой – по 31% [9].

В ряде регистров выделяются отдельные группы патологий, таких как кистозные заболевания (поликистоз, нефронофтиз) доля которых в нашем регистре составила 8,2%, в Европейском регистре в 2014 г. – 12,7%, в США – 4,7%, Малайзии – 2%, Австралии и Новой Зеландии – 7% [6, 13, 14, 15]. Частота ГУС в структуре причин тХПН также значительно варьирует между регистрами: в РБ – 9,1%, в Европе в 2014 г. – 6,7%, в США – 1,6%, Австралии и Новой Зеландии – 4% [9, 14, 15]. Столь высокий уровень тХПН в исходе ГУС можно объяснить наиболее высокой среди стран Европы частотой этой патологии в Беларуси [2].

Частота неуточненной тХПН, т.е. когда ребенок поступает впервые в клинику с диагнозом тХПН и не представляется возможным выяснить причину исходного почечного заболевания, составила в РБ – 6,6%, в Европе в 2014 г. – 3,7%, в США – 10,6%, Малайзии – 28%, Австралии и Новой Зеландии – 2% [9, 14, 15, 20]. Это один из параметров, отражающих качество педиатрической нефрологической службы страны.

Таким образом, из данной части исследования можно сделать следующие выводы:

1. С 2009 года в Беларуси 100% детей имеют доступ к методикам заместительной почечной терапии: гемодиализу, перитонеальному диализу и трансплантации почки.
2. Встречаемость тХПН у детей не различалась среди северных и центральных областей республики, но была ниже в южных областях – Гомельской и существенно ниже в Брестской.
3. Встречаемость тХПН у детей в РБ в возрасте 0-14 лет, начавших ЗПТ в 2007-2016 гг., составила 7 (6; 8) случаев в год и в возрасте 0-17 лет за период 2009-2016 гг. – 11 (9; 12) случаев в год.
4. Распространенность тХПН у детей, получающих ЗПТ, за период с 2007 по 2016 годы увеличилась на 31,7% в группе 0-14 лет, и на 51,7% в возрасте 0-17 лет.
5. На 31 декабря 2016 г. 75,4% детей были трансплантированы, 15,8% получали перитонеальный диализ и 8,8% гемодиализ. 53 (43,8%) пациента переведены во взрослую службу и 83% из них с функционирующим трансплантатом. Сохраняется низкая частота додиализных трансплантаций – 1,7 %.
6. Летальность на ЗПТ составила 8,3%, 5-летняя – 17,9 на 1000 пациенто-лет и сопоставима со средними общеевропейскими данными.
7. Основная причина тХПН у детей – врожденные аномалии почек и мочевых путей в 44,6% случаев. Реже к тХПН приводили врожденные и наследственные заболевания почек в 18,2% и первичные гломерулонефриты в 14,0% случаев. Частота неуточненной тХПН невысока и составляет 6,6%.

Рост детей на заместительной почечной терапии

Задержка роста у детей с тХПН остается одной из серьезных долгосрочных проблем не только медицинских, но и социальных. Низкий рост у этой категории пациентов обусловлен влиянием различных факторов: дефектами питания, метаболическими и гормональными нарушениями [21, 23, 24] и связан с повышенным риском госпитализаций и смерти [17]. Низкорослость имеет серьезные последствия для качества жизни и самоутверждения, особенно, в подростковом возрасте: треть взрослых пациентов с дебютом тХПН в детском возрасте были недовольны своим ростом [22].

118 детей, имевших полную информацию по антропометрическим данным, включено в исследование для изучения влияния исходного почечного заболевания тХПН и заместительной почечной терапии на рост ребенка.

Таблица 7 | Table 7

Причины тХПН у детей 0-17 лет в Республике Беларусь 2007-2016 гг.

Causes of ESRD in children aged 0-17 years in Belarus for 2007-2016

Заболевание	*n* (%)
Врожденные аномалии почек и мочевых путей (ВАМП):	**54 (44,6)**
- инфравезикальная обструкция на фоне клапанов задней уретры (1687*)	17 (14,0)
- гипоплазия, дисплазия почек (1625)	14 (11,7)
- врожденный нейрогенный мочевой пузырь (1706) на фоне миелодисплазии, спинномозговой грыжи	8 (6,6)
- рефлюкс-нефропатия (1602)	7 (5,8)
- мультикистозная дисплазия почек (1639)	2 (1,7)
- синдром отсутствия мышц передней брюшной стенки (синдром сливового живота) (1694)	2 (1,7)
- дисплазия почек вследствие приема ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента матерью (1641)	1 (0,8)
- обструкция на уровне лоханочно-мочеточникового сегмента (1660)	1 (0,8)
- мегацистис-мегауретер (1723)	1 (0,8)
- экстрофия мочевого пузыря (1710)	1 (0,8)
Врожденные и наследственные заболевания:	**22 (18,2)**
- врожденный нефротический синдром, без морфологического подтверждения (1026)	3 (2,5)
- врожденный нефротический синдром с мезангиальным склерозом (1057)	1 (0,8)
- синдром Денис-Драша (1074)	1 (0,8)
- аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек (2741)	5 (4,1)
- синдром Альпорта, без морфологического подтверждения (2756)	1 (0,8)
- синдром Альпорта, морфологически подтвержденный (2760)	2 (1,7)
- нефронофтиз (2836)	5 (4,1)
- синдром Лоу (окулоцереброренальный синдром) (2938)	2 (1,7)
- цистиноз (2964)	2 (1,7)
Гломерулонефриты (ГН):	**17 (14,0)**
- идиопатическая мембранозная нефропатия (1185)	1 (0,8)
- мезангиокапиллярный ГН тип 1 (1222)	1 (0,8)
- мезангиокапиллярный ГН тип 3 (1246)	1 (0,8)
- идиопатический быстропрогрессирующий ГН (1251)	2 (1,7)
- первичный фокально-сегментарный гломерулосклероз (1267)	8 (6,6)
- диффузный эндокапиллярный ГН (1331)	1 (0,8)
- мезангиопролиферативный ГН (1349)	2 (1,7)
- ГН без морфологического подтверждения (1377)	1 (0,8)
Вторичные ГН / васкулиты:	**14 (11,6)**
- системный васкулит – ANCA-ассоциированный, без морфологического подтверждения (1396)	1 (0,8)
- люпус-нефрит, морфологически подтвержденный (1493)	1 (0,8)
- пурпура Шейлена-Геноха / нефрит, морфологически подтвержденный (1515)	1 (0,8)
- ГУС типичный (2610)	8 (6,6)
- ГУС атипичный (2623)	3 (2,5)
Разное:	**6 (5,0)**
- ОПН на фоне гиповолемии (3398)	1 (0,8)
- ОПН ишемического генеза (3403)	1 (0,8)
- ОПН на фоне сепсиса (3419)	1 (0,8)
- тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН), без морфологического подтверждения (1884)	2 (1,7)
- туберкулез почек (2235)	1 (0,8)
Неуточненная:	**8 (6,6)**
- тХПН – этиология неизвестна, без морфологического подтверждения (3555)	7 (5,8)
- тХПН – этиология неизвестна, с морфологическим подтверждением (3564)	1 (0,8)
ИТОГО:	121 (100,0)

*Примечание: * код первичного почечного заболевания [8]*

Таблица 8 | Table 8

Характеристика антропометрических данных детей на момент начала ЗПТ

Characteristics of anthropometric data of children at the RRT onset

Параметры	Группа			
	1-я, *n*=47	**2-я, *n*=24**	**3-я, *n*=15**	**4-я, *n*=32**
Этиология (коды ППЗ)	1602, 1625, 1639, 1641, 1660, 1687, 1694, 1710, 1723, 1884, 2235	1026, 1057, 1061, 1074, 1185,1222, 1246, 1251, 1267, 1331, 1349, 1377, 1396, 1493, 1515	1061*, 1687*, 1602**, 1706, 2938, 2964, 3403***	2610, 2623, 2718, 2741, 2756, 2760, 2836, 3398, 3419, 3555, 3564
Возраст, лет	11,4 (7,8; 14,7)	11,7 (6,7; 15,3)	8,7 (5,9; 14,3)	10,8 (6,5; 14,9)
Мальчики, абс. (%)	33 (70,2)	14 (58,3)	5 (33,3)	21 (65,6)
Начальный метод ЗПТ, абс.:				
ГД	22	15	3	18
ПД	24	8	12	14
Тх	1	1	0	0
SDS массы тела	–1,64 (–1,95; –0,18)	–0,49 (–1,04; 0,15)	–1,61 (–2,41; –1,08)	–0,45 (–1,35; –0,02)
p	$_{1\text{-}2}$<0,05, $_{2\text{-}3}$<0,01, $_{3\text{-}4}$<0,05			
SDS ИМТ	–0,65 (–1,31; –0,20)	–0,46 (–1,16; 0,10)	–0,22 (–0,68; 0,65)	–0,36 (–1,07; 0,47)
p	>0,05			
SDS роста	–1,39±1,62	–0,20±1,21	–3,06±2,03	–0,66±1,35
p	1-2<0,05, 1-3<0,01, 2-3<0,001, 3-4<0,001			
Количество детей с SDS роста < –2, абс. (%)	18 (38,3)	1 (4,2)	11 (73,3)	4 (12,5)
*p*****	$_{1\text{-}2}$<0,01, $_{1\text{-}3}$<0,05, $_{1\text{-}4}$<0,05, $_{2\text{-}3}$<0,001, $_{3\text{-}4}$<0,001			
Количество детей с SDS ИМТ ≥ 1,645, абс. (%)	4 (8,5)	1 (4,2)	2 (13,3)	0 (0)
p	>0,05			

Примечание:
** 2 детей с ахондроплазией, ** пациент с синдромом Дауна, *** ребенок после ишемической ОПН с нижней параплегией, **** двухсторонний вариант точного критерия Фишера.*

Оценка роста у детей с тХПН на начало ЗПТ выявила следующее:

a) SDS роста всех обследованных составил: –1,16±1,74;
b) SDS по возрастным группам:
   0-4 года (*n*=18): –0,46 (–0,94; 1,46);
   5-9 лет (*n*=32): –1,68 (–3,07; –0,49);
   10-14 лет (*n*=40): –1,45 (–2,27; –0,04),
   15-17 лет (*n*=28): –0,83 (–1,84; 0,08)
   ($p_{0\text{-}4/5\text{-}9}$=0,008);
c) доля пациентов с SDS <–2 составила 28,8%, с распределением по возрастным группам: 11,1%, 40,6%, 32,5%, 21,4%, соответственно.

Таким образом, наилучшие значения роста определялись в группе 0-4 лет, а наихудшие в возрасте 5-9 лет на начало ЗПТ.

По данным M. van Huis и соавт. у детей из 28 стран Европы, входящих в ESPN/ERA-EDTA регистр, SDS роста на начало ЗПТ составлял –2,34 (95% ДИ: –2,49; –2,18) в странах не использующих гормон роста и –1,8 (95% ДИ: –2,06; –1,53) при его применении (p<0,001) [28].

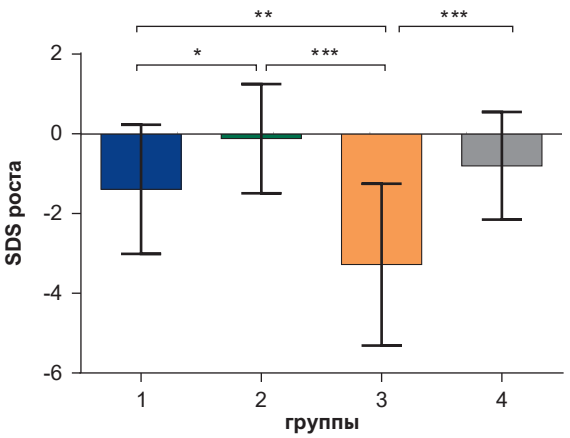


Рис. 4. SDS роста у детей с тХПН на момент начала ЗПТ
(* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001)

Fig. 4. Height SDS in children with ESRD at the time of RRT onset
(* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001)

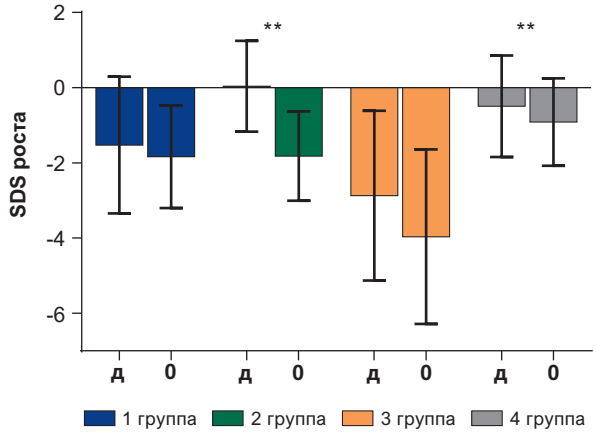


Рис. 5. SDS роста у детей с начала диализа (д) и на момент смены ЗПТ (0)
(** – p<0,01)

Fig. 5. Height SDS in children from the beginning of dialysis (д) and at the time of RRT change (0)
(** – p<0,01)

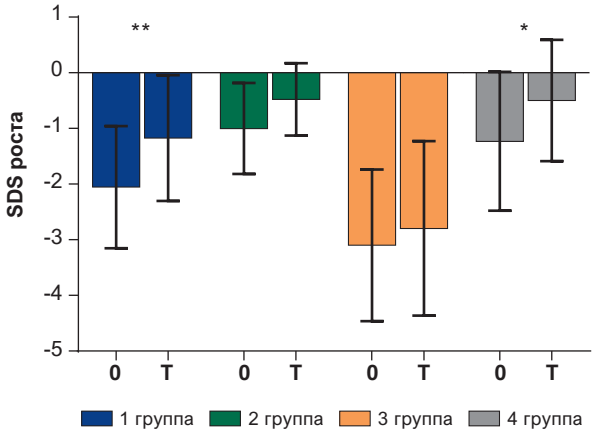


Рис. 6. SDS роста у детей на момент трансплантации почки (0) и контрольном осмотре (Т)
(* – p<0,05, ** – p<0,01)

Fig. 6. Height SDS in children at the time of kidney transplantation (0) and follow-up (T)
(* – p<0,05, ** – p<0,01)

Частота детей с существенным отставанием роста на начало ЗПТ, представленная в ежегодном отчете Базы данных почечных заболеваний США (USRDS) в 2017 году, отличается от полученных нами данных по группе 0-4 лет. За последние 10 лет в США сохраняется пропорция с преобладанием задержки роста при тХПН в возрасте 0-4 года (у 52,7% пациентов) в сравнении с другими возрастными группами: 5-9 лет – у 33%, 10-13 лет – у 29,4%, 14-17 лет – у 23,8% детей. Кроме того, в младшей возрастной группе по данным USRDS за период 2011-2015 гг. зарегистрировано 14,8% пациентов с избыточной массой тела и 26,8% с ожирением [16].

Рост и этиология тХПН. Для уточнения влияния исходного почечного заболевания на рост детей с тХПН пациенты были разделены на 4 группы: 1-я с преимущественным поражением тубулоинтерстициальной ткани, 2-я с гломерулярной патологией, 3-я с заболеваниями (включая сопутствующие), которые вне зависимости от тХПН оказывают влияние на рост, 4-я – разные заболевания, не вошедшие в предыдущие группы. Градация на группы проведена согласно системе кодов первичных почечных заболеваний (ППЗ) ERA-EDTA [8]. Характеристики групп представлены в табл. 8.

Выделенные группы не различались между собой по возрасту, полу и ИМТ. Наиболее выраженная задержка роста определялась у пациентов, имеющих дополнительные факторы влияния на рост (3-я группа) и у пациентов с тубулоинтерстициальным поражением почек (1-я группа) (табл. 8, рис. 4). Ожирение у детей с тХПН, получающих ЗПТ, выявлено только у 7 пациентов (5,9%) (табл. 8).

В исследовании М.С. Молчановой с соавт. [6], изучавших рост детей с тХПН (n=126) по данным Российского регистра детей с ХПН, установлено, что у 58% пациентов рост был ниже 3 перцентиля (SDS роста ≤–1,88), наименьшие его значения выявлены при кистозной дисплазии, гипоплазии, тубулоинтерстициальном нефрите и обструктивных уропатиях (F=3,46, p=0,001) и определено достоверное снижение роста в зависимости от длительности почечного заболевания (F=6,19, p=0,003). По нашим данным, в группе пациентов с преимущественным повреждением тубулоинтерстиция, которая включает все выше представленные заболевания почек, значения SDS роста также были существенно ниже, чем в группе с гломерулярной патологией с исходом в тХПН (p=0,013, табл. 8, рис. 4).

Рост и диализ. Для определения влияния диализа на рост детей в каждой из групп выделены пациенты, получавшие такую терапию не менее 1 года. Группы не различались между собой по возрасту на начало диализа (1-я, n=26): 11,0 (6,9; 12,9) лет, (2-я, n=10): 6,6 (2,5; 10,1) лет, 3-я (n=11): 7,2 (5,9; 14,2) лет, 4-я (n=19): 8,4 (5,6; 14,2) лет и длительностью диализной терапии (1-я: 3,1 (2,0; 5,4), 2-я: 3,1 (1,9; 5,1), 3-я: 3,7 (1,4; 5,5), 4-я: 2,4 (1,5; 3,7) лет.

Снижение роста к концу диализной терапии (по причине трансплантации почки, перехода во взрослую службу или смерти) отмечено во всех группах, значимо во 2-й и 4-й группах (0,04±1,20 → –1,82±1,19, p=0,004 и –0,49±1,35 → –0,92±1,16, p=0,002, соответственно) (рис. 5). Такое существенное снижение роста в этих группах можно объяснить тем, что исходные заболевания, приведшие к тХПН (табл. 8), прогрессировали в тХПН намного быстрее, чем у детей 1-й и 3-й групп, где они в большинстве случаев уже присутствовали с рождения.

Если оценивать SDS роста у этих пациентов без разделения на группы к моменту начала и окончания диализной терапии, то определяется существенное нарастание отставания в росте за это время с –1,22±1,91 до –1,95±1,81 (p<0,001).

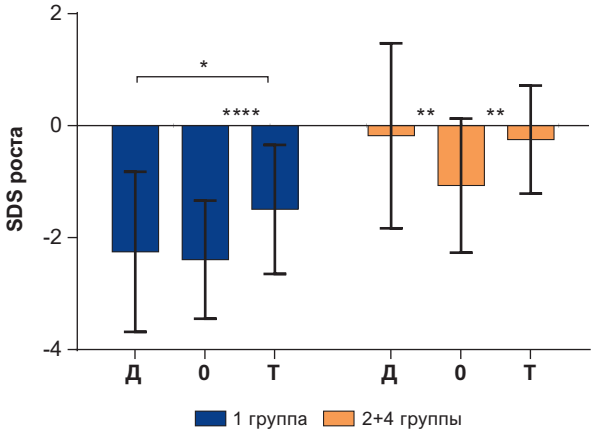


Рис. 7. SDS роста у детей на начало диализа (Д), на момент трансплантации почки (0) и контрольном осмотре (Т)
(* – p<0,05,** – p<0,01, **** – p<0,0001)

Fig. 7. Height SDS in children at the onset of dialysis (Д), at the time of kidney transplantation (0) and follow-up (Т)
(* – p<0,05,** – p<0,01, **** – p<0,0001)

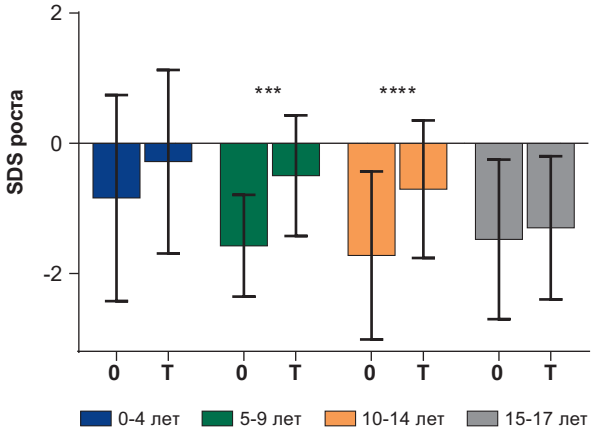


Рис. 8. SDS роста у детей на момент трансплантации почки (0) и контрольном осмотре (Т) в зависимости от возраста проведения трансплантации почки
(*** – p<0,001, **** – p<0,0001)

Fig. 8. Height SDS in children at the time of kidney transplantation (0) and follow-up (Т), depending on the age of kidney transplantation
(*** – p<0,001, **** – p<0,0001)

Рост пациентов и трансплантация почки. Для оценки влияния трансплантации почки на рост были отобраны дети с длительностью такой терапии более 1 года. Группы не различались между собой по возрасту на момент Тх: 1-я (n=26): 9,9 (7,8; 12,6) лет, 2-я (n=9): 11,7 (6,6; 14,8) лет, 3-я (n=9): 8,7 (6,3; 14,3) лет, 4-я (n=23): 9,6 (7,5; 13,9) лет, длительностью предшествовавшей диализной терапии – 1-я: 1,5 (0,5; 4,1), 2-я: 0,5 (0,1; 1,7), 3-я: 1,1 (0,8; 1,9), 4-я: 1,2 (0,2; 2,8) лет и временем после Тх – 1-я: 3,2 (2,3; 4,6), 2-я: 2,0 (1,6; 3,6), 3-я: 2,7 (2,2; 6,2), 4-я: 3,5 (2,0; 5,9) лет.

Существенное улучшение роста к моменту контрольного обследования выявлено в 1-й и 4-й группах (–2,05±1,10 → –1,17±1,13, p=0,006 и –1,23±1,25 → –0,49±1,09, p=0,040) и тенденция к его увеличению во 2-й группе (–1,00±0,82 → –0,48±0,65, p=0,15). У пациентов 3-й группы с наличием основного или сопутствующего заболевания, способствующего угнетению роста, и тХПН трансплантация почки не оказывала значимого влияния на рост (рис. 6).

При оценке SDS роста пациентов без разделения на группы на момент трансплантации почки и при контрольном обследовании выявлено его значимое улучшение с –1,77±1,32 до –1,07±1,34 (p<0,0001).

Рост, диализ и трансплантация почки. Для оценки влияния диализа и трансплантации почки на рост ребенка выделена группа детей, получавших обе методики ЗПТ не менее 1 года. 2-я и 4-я группы были объединены в одну, поскольку они не различались по SDS роста на начало ЗПТ. Пациенты 3-ей группы не были включены в этот анализ. Исследуемые группы не различались по возрасту начала ЗПТ: 1-я (n=15): 8,3±4,2 лет и 2+4-я группа (n=15): 7,1±4,3 лет, длительности диализа – 1-я: 2,6 (2,0; 5,4) лет и 2+4-я группа: 2,8 (1,5; 4,4), длительности функционирования трансплантата – 1-я: 3,6±1,6 лет и 2+4-я группа: 4,5±2,6 лет. Внутри каждой группы оценка SDS роста производилась на начало диализа (Д), при смене ЗПТ на трансплантацию (0) и при контрольном обследовании (Т) (рис. 7).

На фоне диализной терапии у детей с тубулоинтерстициальными поражениями почек не выявлено существенного снижения роста на фоне диализа, а его значимое улучшение отмечалось после пересадки почки, как по сравнению с данными на начало (p=0,012), так и конец диализной терапии (p<0,0001) (рис. 4.4.). В то же время, у пациентов 2-й и 4-й групп выявлено значимое снижение роста на диализе (p=0,005) и его достоверное улучшение после трансплантации почки (p=0,007) (рис. 4.4.). Это подтверждают полученные нами данные в независимых группах (рис. 5 и 6).

Рост, ЗПТ и возраст ребенка. Проведена оценка динамики изменения SDS роста детей на ЗПТ в зависимости от возраста, в котором произведена трансплантация. В исследование включены пациенты 1-й, 2-й и 4-й групп, в которых отмечалась положительная динамика роста после Тх. Группы не различались по длительности предшествующей диализной терапии – 0-4 лет (n=4): 1,6 (1,4; 2,9) лет, 5-9 (n=12): 0,5 (0,2; 3,3) лет, 10-14 (n=26): 1,2 (0,4; 2,6) лет, 15-17 (n=16): 0,6 (0,2; 4,3) лет, однако период после Тх был короче в группе 15-17 лет в сравнении с остальными возрастными периодами (0-4: 4,9 (4,2; 5,2) лет, 5-9: 4,1 (2,5; 5,7), 10-14: 3,6 (3,0; 6,0) лет, 15-17: 1,8 (1,4; 2,0) лет ($p_{0\text{-}4/15\text{-}17,\ 5\text{-}9/15\text{-}17}$<0,01, $p_{10\text{-}14/15\text{-}17}$<0,0001).

Значимое улучшение роста (на 1 SDS) определялось у пациентов, получивших трансплантат в 5-9 и 10-14 лет (–1,58±0,78 → –0,50±0,93, p<0,001 и –1,72±1,29 → –0,71±1,06, p<0,0001), что совпадает с возрастными периодами "вытягивания". Такая же тенденция наблюдалась и в группе детей 0-4 года

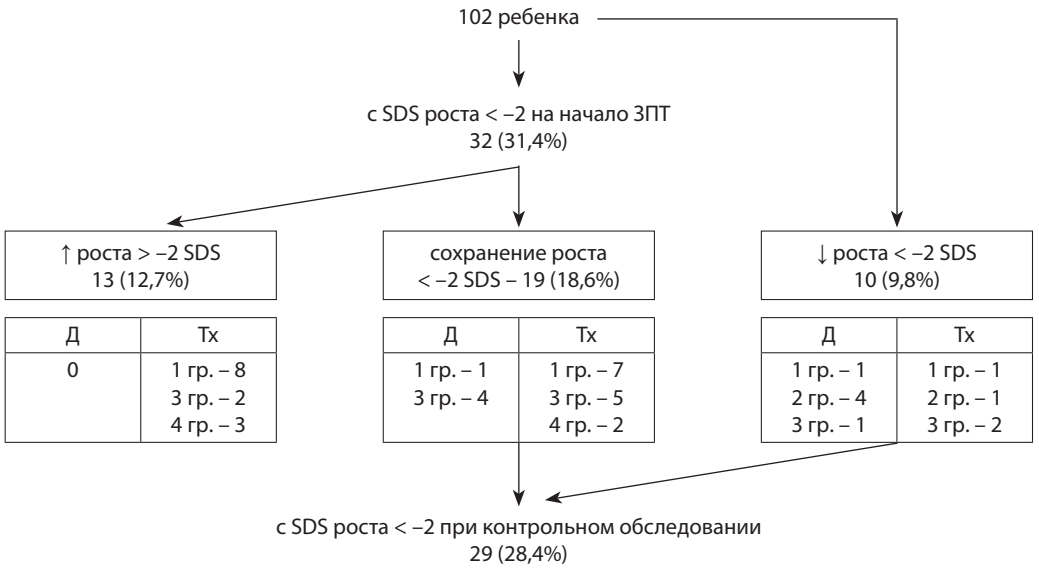


Рис. 9. Динамика роста у детей, получавших ЗПТ более 1 года (Д – диализ, Тх – трансплантация)
Fig. 9. Dynamics of height in children received RRT more than 1 year (D – dialysis, Tx – transplantation)

(–0,84±1,58 → –0,28±1,41), однако из-за ее немногочисленности значения не достигали достоверных различий (p=0,24) (рис. 8).

Факторы риска замедления и ускорения роста. Учитывая ранее полученные результаты, оценена динамика доли пациентов с дефицитом роста SDS <–2, получавших ЗПТ не менее 1 года, на момент ее начала и при контрольном обследовании. В 1 группе количество таких пациентов уменьшилось с 16 (40%) до 10 (25%), во 2-й и 3-й увеличилось с 0 до 5 (29,4%) и с 11 (73,3%) до 12 (80%), и в 4-й сократилось с 5 (16,7%) до 2 (6,7%) (рис. 9). Анализ выше представленных данных показал, что снижение роста или сохранение его <–2 SDS отмечалось у 100%, получавших только диализ (рис. 9).

Улучшение роста >–2 SDS определялось у 12,7% пациентов и только после трансплантации почки (рис. 9). Индивидуальный анализ SDS роста детей (с SDS <–2 на начало ЗПТ) показал, что в 1 группе улучшение роста отмечалось у пациентов с рефлюкс-нефропатией (у 3 из 3 – 100%), инфравезикальной обструкцией на фоне клапанов задней уретры (у 2 из 5 – 40%), гипоплазией/дисплазией почек (у 2 из 6 – 33,3%) и у одного ребенка с ТИН без гистологического подтверждения. В 3-й группе такие изменения определялись у одного из 2-х пациентов с цистинозом (50%) и одного из 5 (20%) с миелодисплазией, а в 4-й группе по одному ребенку с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью, с нефронофтизом и с неуточненной ХПН.

Для выявления факторов, определяющих изменение роста на фоне ЗПТ проведена их оценка в группах с улучшением SDS роста (n=13) и без такового (n=19). Группы были сопоставимы по возрасту

Таблица 9 | Table 9

Характеристика пациентов в зависимости от изменения SDS роста на ЗПТ

Characteristics of patients depending on the change of SDS height in RRT

Параметры	Группа		p
	С улучшением SDS роста, n=13	Без улучшения SDS роста, n=19	
Возраст на начало ЗПТ, лет	9,0 (6,3; 10,3)	11,1 (7,2; 15,2)	0,19
Длительность диализа, лет	1,68 (0,41; 3,77)	2,04 (0,77; 5,06)	0,42
Длительность после Тх, лет	6,09 (4,09; 6,42)	1,34 (0,00; 2,67)	<0,001
рСКФ у Тх при контрольном осмотре, мл/мин/1,73 м^2	62,4 (48,2; 70,5)	55,1 (50,9; 74,1)	0,49
SDS роста на начало ЗПТ	–2,74 (–3,22; –2,29)*	–3,32 (–4,19; –2,89)**	0,032
SDS роста при контрольном обследовании	–1,11 (–1,65; –0,63)*	–3,29 (–3,85; –2,41)**	<0,0001
p	0,0015*	0,31**	

*Примечание: *, ** Критерий Вилкоксона.*

на момент начала ЗПТ и длительности диализной терапии (табл. 9). рСКФ у детей после Тх при контрольном обследовании не различалась между группами (табл. 9). Пациенты с улучшением роста существенно дольше жили с функционирующим трансплантатом (p<0,001) и их рост на начало ЗПТ был лучше (p=0,032) (табл. 9).

В результате корреляционного анализа выявлена сильная положительная связь между SDS роста на начало ЗПТ и при контрольном обследовании (r=0,80, p<0,0001). Чем длительнее функционировал трансплантат, тем лучше были значения SDS роста (r=0,55, p=0,0011).

Для определения группы детей, нуждающихся в терапии гормоном роста, проведена индивидуальная оценка каждого ребенка с SDS роста <–2 на момент начала ЗПТ. Трём детям с парезом нижних конечностей (2 на фоне миелодисплазии и 1 после перенесенной ишемической ОПН) такая терапия была не показана (у 1-го ребенка SDS роста <–2 на начало ЗПТ, у 2-х других с замедлением роста до SDS <–2 на фоне диализа). У этих детей отмечена наибольшая задержка роста на фоне ЗПТ с SDS –0,7 (–3,3; 1,0) до –3,0 (–6,9; –3,0). Таким образом, в терапии гормоном роста на начало ЗПТ нуждались 33 ребенка (28%) из 118.

В работе M. van Huis с соавт. определено, что среднее SDS роста у детей, как на начало ЗПТ, так и конечный рост значимо выше в странах, использующих гормон роста, а также в странах с более высоким валовым внутренним продуктом на душу населения. Только в 7 странах Европы не применяется гормон роста у детей с ХПН: Албании, Беларуси, Литве, Молдове, России, Сербии и Турции [28].

Таким образом, из данной части исследования можно сделать следующие выводы:

1. 28,8% детей с тХПН в Беларуси, начинающих заместительную почечную терапию, имеют задержку роста более –2 SDS, наиболее выраженную в возрастной группе 5-9 лет. Среднее SDS на начало ЗПТ составило –1,16±1,74.
2. Более выраженный дефицит роста определялся у детей, имеющих кроме тХПН другую патологию, оказывающую влияние на рост, а также у пациентов с преимущественным поражением тубулоинтерстиция почек.
3. На фоне диализной терапии длительностью более 1 года отмечалась значимая задержка роста у пациентов с исходной гломерулярной патологией и первичными почечными заболеваниями без преимущественного гломерулярного или тубулоинтерстициального повреждения.
4. Существенное улучшение роста после трансплантации почки при наблюдении свыше 1 года выявлено у пациентов с исходными тубулоинтерстициальными заболеваниями и в группе без преимущественного повреждения клубочков и тубулоинтерстиция. Наиболее благоприятными возрастными периодами по увеличению роста после трансплантации почки являются 5-9 и 10-14 лет. Увеличение роста после пересадки почки определяется не только первичной почечной патологией и возрастом пациента, но и продолжительностью функционирования почечного трансплантата (r=0,55, p=0,0011) и ростом на начало заместительной почечной терапии (r=0,80, p<0,0001).
5. С учетом пациентов, у которых есть противопоказания к проведению терапии гормоном роста, в Республике Беларусь на начало ЗПТ в такой терапии нуждаются 28% детей с тХПН. Требуются изменения на законодательном уровне с целью внесения хронической болезни почек 2-5 стадий в перечень заболеваний, требующих назначения гормона роста.

Встречаемость тХПН у детей в Беларуси соответствует средним данным ESPN/ERA-EDTA регистра, распространенность при этом ниже, но с постоянной тенденцией к росту. Сохраняется высокое число трансплантаций и низкая смертность пациентов на ЗПТ. Необходимо внесение тХПН в лист патологий, требующих назначения гормона роста в детской практике.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. *Байко С.В., Сукало А.В.* Протокол ведения детей после родственной трансплантации почки. Нефрология. 2013. 17(3): 26-32.

Bayko S.V., Sukalo A.V. Protokol vedeniya detey posle rodstvennoy transplanta-cii pochki. Nefrologiya. 2013. 17(3): 26-32.

2. *Байко С.В., Сукало А.В., Судновская К.А.* Гемолитико-уремический синдром у детей: эпидемиология, особенности клинико-лабораторного течения, лечение и исходы (одноцентровое исследование). Нефрология и диализ. 2016. 18(3): 282-299.

Bayko S.V., Sukalo A.V., Sudnovskaya K.A. Gemolitiko-uremicheskiy sindrom u de-tey: epidemiologiya, osobennosti kliniko-laboratornogo techeniya, lechenie i iskho-dy (odnocentrovoe issledovanie). Nefrologiya i dializ. 2016. 18(3): 282-299.

3. *Бибков Б.Т., Томилина Н.А.* Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2011 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть первая). Нефрология и диализ. 2014. 16(1): 11-109.

Bibkov B.T., Tomilina N.A. Zamestitelnaya terapiya bolnykh s khronicheskoy pochech-noy nedostatochnostyu v Rossiyskoy Federacii v 1998-2011 gg. (Otchet po dannym Rossiyskogo registra zamestitelnoy pochechnoy terapii. Chast pervaya). Nefrolo-giya i dializ. 2014. 16(1): 11-109.

4. Демография [Электронный ресурс]. URL: http://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/solialnaya-sfera/demografiya_2/ (дата обращения: 03.07.2017).

Demografiya [Elektronnyy resurs]. URL: http://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/solialnaya-sfera/demografiya_2/ (data obrascheniya: 03.07.2017).

5. *Ляликов С.А., Сукало А.В., Кузнецов О.Е.* Центильные характеристики антропометрических и лабораторных показателей у детей в современный период: инструкция по применению. Гродно, 2009. 94 с.

Lyalikov S.A., Sukalo A.V., Kuznecov O.E. Centilnye kharakteristiki antropomet-richeskikh i laboratornykh pokazateley u detey v sovremennyy period: instrukciya po primeneniyu. Grodno, 2009. 94 s.

6. *Молчанова М.С., Петросян Э.К., Казымова С.Э. и др.* Анализ нарушения роста и веса у детей с хронической болезнью почек II-V стадий в России по данным Российского регистра детей с ХПН. Клиническая нефрология. 2011. 22 (8): 26-30.

Molchanova M.S., Petrosyan E.K., Kazymova S.E. i dr. Analiz narusheniya rosta i vesa u detey s khronicheskoy boleznyu pochek II-V stadiy v Rossii po dannym Ros-siyskogo registra detey s KhPN. Klinicheskaya nefrologiya. 2011. 22 (8): 26-30.

7. *Сукало А.В., Байко С.В.* Диализ и трансплантация почки у детей в Республике Беларусь. Нефрология. 2013. 17(3): 46-53.

Sukalo A.V., Bayko S.V. Dializ i transplantaciya pochki u detey v Respublike Be-larus. Nefrologiya. 2013. 17(3): 46-53.

8. 2012 Primary Renal Disease (PRD) codes – ERA-EDTA Registry [Электронный ресурс]. URL: https://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/PRD_code_list.pdf (дата обращения: 21.08.2017).

9. ANZDATA Registry 2013 Pediatric Report. [Электронный ресурс]. URL: http://www.anzdata.org.au/anzdata/AnzdataReport/36thReport/2013c11_paediatric_v1.8.pdf (дата обращения: 21.08.2017).

10. *Becherucci F., Roperto R.M., Materassi M. et al.* Chronic kidney disease in children. Clin. Kidney J. 2016. 9 (4): 583-591.

11. *Chesnaye N., Bonthuis M., Schaefer F et al.* Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: a report of the ESPN/ERA-EDTA registry. Pediatr Nephrol. 2014. 29(12): 2403-2410.

12. *Chesnaye N.C., Schaefer F., Bonthuis M. et al.* Mortality Risk Disparities in Children Receiving Chronic Renal Replacement Therapy for the Treatment of End-Stage Renal Disease Across Europe: An ESPN-ERA/EDTA Registry Analysis. Lancet. 2017. 389 (10084): 2128-2137.

13. ERA-EDTA Registry. Annual report 2015. [Электронный ресурс]. URL: https://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2015.pdf (дата обращения: 21.08.2017).

14. ESPN/ERA-EDTA Registry. [Электронный ресурс]. URL: http://www.espn-reg.org (дата обращения: 21.08.2017).

15. ESRD Among Children, Adolescents, and Young Adults. [Электронный ресурс]. URL: https://www.usrds.org/2016/download/v2_c08_Pediatric_16.pdf (дата обращения: 21.08.2017).

16. ESRD Among Children, Adolescents, and Young Adults: 2017 USRDS Annual data report [Электронный ресурс]. URL: https://www.usrds.org/2017/view/v2_07.aspx (дата обращения: 27.12.2017).

17. *Furth S.L., Hwang W., Yang C. et al.* Growth failure, risk of hospitalization and death for children with end-stage renal disease. Pediatr. Nephrol. 2002. 17(6): 450-455.

18. *Harambat J., van Stralen K.J., Kim J.J. et al.* (2012) Epidemiology of chronic kidney disease in children. Pediatr Nephrol. 2012. 27(3): 363-373

19. *Kaspar C.D.W., Bholah R., Bunchman T.E.* A Review of Pediatric Chronic Kidney Disease. Blood Purif. 2016. 41(1-3): 211-2017.

20. Paediatric renal replacement therapy. [Электронный ресурс]. URL: http://www.msn.org.my/Doc/PublicDoc_PB/Publication/nrr_report2012/chapter_5.pdf (дата обращения: 21.08.2017).

21. *Rees L., Azocar M., Borzych D. et al.* Growth in very young children undergoing chronic peritoneal dialysis. J. Am. Soc. Nephrol. 2011. 22(12): 2303-2312.

22. *Rosenkranz J., Reichwald-Klugger E., Oh J. et al.* Psychosocial rehabilitation and satisfaction with life in adults with childhood-onset of end-stage renal disease. Pediatr. Nephrol. 2005. 20(9): 1288-1294.

23. *Schaefer F., Klaus G., Mehls O.* Peritoneal transport properties and dialysis dose affect growth and nutritional status in children on chronic peritoneal dialysis. J. Am. Soc. Nephrol. 1999. 10(8): 1786-1792.

24. *Schaefer F., Veldhuis J.D., Stanhope R. et al.* Alterations in growth hormone secretion and clearance in peripubertal boys with chronic renal failure and after renal transplantation. Cooperative Study Group of Pubertal development in Chronic Renal Failure. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994. 78(6): 1298-1306.

25. *Schwartz G.J., Munoz A., Schneider M.F. et al.* New equations to estimate GFR in children with CKD. J. Am. Soc. Nephrol. 2009. 20(3): 629-637.

26. *Tizard E.J., Verrina E., van Stralen K.J. et al.* Progress with the European society for paediatric nephrology (ESPN)/ERA-EDTA registry for children with established renal failure (ERF). Nephrol. Dial. Transplant. 2009. 24(9): 2615-2617.

27. U.S. Renal Data System (2012) USRDS 2012 annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. [Электронный ресурс]. URL: http://www.usrds.org/atlas12.aspx (дата обращения: 21.08.2017).

28. *van Huis M., Bonthuis M., Sahpazova E. et al.* Considerable variations in growth hormone policy and prescription in paediatric end-stage renal disease across European countries-a report from the ESPN/ERA-EDTA registry. Nephrol. Dial. Transplant. 2016. 31(4): 609-619.

Дата получения статьи: 17.10.2017

Дата принятия к печати: 07.03.2018

Submitted: 17.10.2017

Accepted: 07.03.2018