

Функциональное состояние почек и почечной гемодинамики у детей с наследственной тромбофилией

О.Л. Чугунова, М.В. Шумихина, Н.Л. Козловская, А.И. Гуревич
ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития России, кафедра госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития России, кафедра нефрологии и гемодиализа факультета послевузовского профессионального образования врачей, Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова

Kidney function and blood supply in children with inherited thrombophilia

O.L. Chugunova, M.V. Shumikhina, N.L. Kozlovskaya, A.I. Gurevich
N.I. Pirogov Russian Medical Research University, Faculty of Pediatrics, Department of hospital pediatrics, I.I. Sechenov Moscow State Medical University, Faculty of postgraduate education, Department of Nephrology and Hemodialysis, N.F. Filatov Children city hospital No 13, Moscow

Ключевые слова: инфаркт почки, ультразвуковое исследование, тромбофилия, липопротеин (а), дети.

Цель работы – изучение состояния здоровья и оценка функции почек у детей с наследственной тромбофилией. Было обследовано 66 детей с генетически подтвержденной формой тромбофилии, из которых 22 перенесли эпизод тромбоза различной локализации, а 44 имели семейный тромботический анамнез. Проведено полное лабораторно-инструментальное обследование, включающее клинические анализы крови и мочи, оценку биохимических параметров крови с определением липопротеина (а), гомоцистеина, коагулограммы с уровнем естественных антикоагулянтов, маркеры антифосфолипидного синдрома, а также биохимическое исследование суточной мочи с определением белка и функции ацидоаммиогенеза. Всем детям выполнено ультразвуковое исследование почек с доплерографией сосудов. Установлено, что у детей с наследственной тромбофилией (за исключением детей с инфарктом почек) при оценке функционального состояния почек изменений (цифр артериального давления, показателей скорости клубочковой фильтрации, микроальбуминурии, ферментурии, ацидоаммиогенеза, концентрационной функции почек) выявлено не было. У всех детей с наследственной тромбофилией индекс почечной массы, скоростные параметры кровотока и индекс резистентности, по данным ультразвукового исследования и доплерографии сосудов почек, соответствовали возрастной норме. У 7 (10,6%) детей с наследственной тромбофилией выявлены аваскулярные гиперэхогенные зоны в паренхиме почек – инфаркт почки. У всех пациентов данной группы определялись статистически значимые различия по сравнению с детьми с наследственной тромбофилией, но без инфаркта, в наличии эритроцитурии, микроальбуминурии, никтурии, нарушении ацидоаммиогенеза, ферментурии. К маркеру поражения почек у детей с наследственной тромбофилией можно отнести повышение уровня липопротеина (а) в 2 раза, что соответствует увеличению риска развития инфаркта почки более чем в 300 раз. Разработан алгоритм по оценке риска тромбоза сосудов почек у детей с наследственной тромбофилией в зависимости от уровня липопротеина (а) и активности естественных антикоагулянтов.

The purpose of the study was to determine kidney function and blood supply in children with inherited thrombophilia. Methods: Laboratory tests were performed in 66 children with identified inherited thrombophilia, 22 of them have arterial or venous thrombosis, 44 did not had symptoms, however had strong family history of thromboembolism. The laboratory tests were performed by clinical analysis of blood and urine, biochemistry blood analysis with detection

Адрес для переписки: ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития России, кафедра госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета
Телефон: 8-499-254-67-62. Чугунова Ольга Леонидовна
E-mail: ol_chugunova@mail.ru

serum level of lipoprotein (a) and homocysteine, blood coagulation tests with activity levels of antithrombin, proteins C and S and antiphospholipid antibody syndrome. 24-h-urine test was also performed. The ultrasound examination with Doppler test was taken in all patients. None of patients had reduced renal function. In 7 (10,6%) children with inherited thrombophilia renal infarction was detected using ultrasound examination. The sonographic sign was hyperechogenic avascular wedge shape zone. All these patients have statistically significant difference in the presence of erythrocyturia, microalbuminuria, nicturia, malfunction of acidoammoniogenesis, enzymuria in comparison with patients with inherited thrombophilia, but without signs of renal infarction. The increased blood level of lipoprotein (a) by more than 2 times is related to kidneys damage in patients with inherited thrombophilia that corresponds to increased risk by a factor of 300 or higher. We developed an algorithm to estimate the risk of renal vessel thrombosis in children with inherited thrombophilia depending on blood level of lipoprotein (a) and activity of natural inhibitors of coagulation.

Key words: renal infarction, ultrasound examination, thrombophilia, lipoprotein (a), children.

По данным ВОЗ, тромбозы являются одной из основных причин гибели человека. Артериальные тромбы служат причиной 95% крупноочаговых инфарктов миокарда, 85% инсультов (ОНМК по ишемическому типу), гангрены конечностей, а также инфарктов других органов – почек, кишечника [1]. В последние годы тромбозы стали встречаться не только в зрелом, но и в молодом, и даже детском возрасте [4, 15, 16]. Оказалось, что частота венозных тромбозов у детей составляет в среднем от 0,7 до 1,9 случая на 100 тысяч детского населения, а среди госпитализированных детей достигает 53 на 100 тысяч [15, 17]. Очевидно, что случаи ранних тромботических эпизодов уже не являются казуистикой, а их последствия имеют не только медицинское, но и социальное значение в связи с возможной инвалидизацией пациентов с данной патологией [3].

Наследственная тромбофилия (НТ), обуславливающая склонность к тромбозам, – распространенная, но мало изученная в детском возрасте проблема. Тромбофилия не является болезнью в общепринятом значении и практически не имеет клинических проявлений, что затрудняет ее диагностику до развития первого эпизода тромбообразования [3, 11, 17].

В настоящее время существуют единичные исследования, посвященные динамическому наблюдению за детьми от матерей с НТ. В предыдущие десятилетия, вплоть до 90-х годов прошлого века, беременность у женщин с НТ в большинстве случаев заканчивалась самопроизвольным прерыванием. Сегодня правильное ведение беременности у этих пациенток может обеспечить рождение доношенного ребенка [5], что требует от врача-педиатра знаний в области гемостазиологии для ранней диагностики генотипических сочетаний, ассоциированных с риском тромбозов, и комплекса мероприятий, направленных на их профилактику.

В последнее время в литературе появляются работы, подтверждающие генетическую основу инфаркта почек у взрослых пациентов [10, 11]. Однако эта патология практически не изучена педиатрами. Лишь единичные исследования посвящены прижизненной диагностике инфарктов почек у детей [6], не выделены группы детей, имеющих высокий риск их развития.

Дети с НТ имеют высокий риск развития тромбозов различных локализаций, в том числе и сосудов почек. Высокая значимость и трудности ранней диагностики тромботического поражения почечных сосудов делают проблему изучения функции почек у детей с НТ актуальной, решению данного вопроса и посвящена настоящая работа.

Цель работы. Оценить состояние здоровья, функцию почек и почечную гемодинамику у детей с наследственной тромбофилией.

Задачи исследования

1. Изучить пренатальный и генеалогический анамнез, физическое развитие и сопутствующую патологию детей с наследственной тромбофилией.
2. Исследовать функцию почек у детей, рожденных от матерей с наследственной тромбофилией, а также перенесших тромбоз различной локализации.
3. Оценить состояние почечной гемодинамики у детей с генетическими формами тромбофилии.
4. Выявить маркеры поражения почек у детей с наследственной тромбофилией.
5. Разработать алгоритм оценки риска развития тромбоза сосудов почек у детей с наследственной тромбофилией и тактику ведения пациентов при его выявлении.

Пациенты и методы исследования

Обследование и катamnестическое наблюдение больных проводилось с декабря 2008 года по март 2011 года. Обследованы 66 детей с генетически подтвержденной формой тромбофилии, представленных в двух подгруппах основной группы: 1-ю подгруппу (44 ребенка) составили дети соматически здоровые и являющиеся носителями генотипических сочетаний, ассоциированных с риском тромбозов, которые были обследованы в связи с отягощенным семейным анамнезом; 2-ю подгруппу (22 человека) – дети с наследственной тромбофилией, перенесшие острый тромбоз различной локализации. Контрольную группу составили 20 детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря (НДМП) и ночным моносимптомным энурезом.

В первую подгруппу были включены пациенты от матерей с наследственной тромбофилией, страдавших хроническим гломерулонефритом и артериальной гипертензией либо перенесших острый тромбоз разной локализации (чаще – вен нижних конечностей), наблюдавшихся в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы № 3 Первого МГМУ им. Сеченова и ГКБ № 1.

Во вторую подгруппу включены дети, наблюдающиеся на базе гематологического консультативного отделения Измайловской детской городской клинической больницы в связи с перенесенным острым тромбозом различной локализации (59% перенесли ишемический инсульт, 27% – тромбоз артерий верхних и/или нижних конечностей, 10% – тромбоз вен верхних и/или нижних конечностей, у одного ребенка был выявлен тромб в правом предсердии).

Группы детей были сравнимы между собой: средний возраст детей ($M \pm SD$) в 1-й подгруппе составлял $9,32 \pm 5,41$, во 2-й – $8,45 \pm 5,5$; в группе контроля – $10,3 \pm 5,0$ года. В обеих подгруппах основной группы преобладали мальчики (в 1-й подгруппе – 65,9%, во 2-й – 63,6%), в группе контроля распределение по полу было равным.

Всем пациентам основной и контрольной групп проводился стандартный комплекс клинического обследования по унифицированным методикам, а также ряд специальных исследований на базах Детского центра лабораторной диагностики ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова и ЗАО «Лаборатория XXI век».

1. Оценка семейного анамнеза с целью выявления у родственников заболеваний, ассоциированных с артериальными/венозными тромбозами различных органов и систем, патологии беременности у женщин, заболеваний почек и сердечно-сосудистой патологии в семье.

2. Оценка соматического статуса на основе результатов собеседования и осмотра пациента с антропометрией, обязательным учетом признаков наличия мезенхимальной дисплазии, трехкратным измерением артериального давления (АД).

3. Клинические анализы крови и мочи.

4. Биохимический анализ крови (с определением уровня гомоцистеина иммуноферментным методом, липопротеина (а) методом иммунотурбидиметрии).

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле Шварца: $СКФ = k \times \text{рост (см)} / \text{креатинин (мкмоль/л)} \times 88,4$, где $k = 0,55$ для детей старше года, для мальчиков-подростков $k = 0,7$; 88,4 – коэффициент перевода креатинина из мг/дл в мкмоль/л.

5. Коагулологическое исследование крови на автоматическом коагулометре (с оценкой активности протеинов С и S, антитромбина III кинетическим колориметрическим методом с использованием хромогенного субстрата, по показаниям иммунотурбидиметрическим методом определяли уровень D-димера).

6. Исследование крови на наличие антифосфолипидных антител (волчаночный антикоагулянт исследовался коагуляционным методом, антикардиолипиновые антитела и антитела к $\beta 2$ -гликопротеину – иммуноферментным методом).

7. Определение микроальбуминурии (МАУ) иммунологическим полуколичественным методом с помощью тест-полосок «Микраль-Тест», F. Hoffmann-La Roche, Швейцария.

8. Анализ мочи по С.С. Зимницкому или в модификации С.Д. Рейзельмана (свободно-мочевая проба для детей в возрасте до 10 лет) для определения концентрационной функции почек.

9. Биохимическое исследование мочи с определением суточной потери белка, солей (оксалатов, уратов), электролитов (кальция, фосфора), функции ацидоаммиогенеза (титруемая кислотность, свободный аммиак).

10. Исследование активности ферментов в моче (арилсульфатаза- α , β -глюкуронидаза, γ -глутамилтрансфераза, холинэстераза).

11. Генетическое исследование с определением протромботических полиморфизмов (дети 2-й подгруппы были обследованы до включения в исследование).

12. Ультразвуковое исследование почек с доплерографией почечных сосудов на аппарате Logiq-3 Expert, США. Проводился осмотр почек в В-режиме, исследовался кровоток при цветовом доплеровском картировании (ЦДК) и дуплексном доплеровском сканировании с оценкой индекса резистентности.

Генетические исследования проведены в лаборатории молекулярной генетики человека НИИ молекулярной медицины при ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» и лаборатории ЗАО «ПИННИ». В работе исследован аллельный полиморфизм шести генов¹, кодирующих разные звенья системы гемостаза, которые условно можно разделить на 3 группы: 1) гены, кодирующие факторы плазменного каскада коагуляции и фибринолиза (факторы I – фибриноген, II – протромбин, V – Лейденская мутация, ингибитор активатора плазминогена типа I – PAI-1); 2) ген, кодирующий компоненты рецепторов тромбоцитов, опосредующих процессы их адгезии и агрегации (гликопротеин IIIa); 3) ген фактора, вовлеченного в патогенез эндотелиальной дисфункции (метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR)).

Статистическая обработка результатов

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи программы STATISTICA 6.0. for Windows корпорации StatSoft, Russia. Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводился с помощью критерия Шапиро–Уилка. В зависимости от соответствия данных нормальному распределению при описании количественных данных использовались следующие расчетные показатели: Me (IQR), где Me – медиана, IQR (Interquartile range) – интерквартильный размах между значениями 25–75 перцентилей (при распределении данных, отличающихся от нормального); либо M (SD), где M – средне-арифметическое, SD (Standard deviation) – стандартное отклонение (при нормальном распределении данных). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число и относительная величина в процентах (%), а для их сравнения применяли точный критерий Фишера (двусторонний вариант). Для проверки согласия наблюдаемых и ожидаемых частот вычисляли критерий хи-квадрат (χ^2). Проводился расчет рисков с определением соотношения шансов (OR, Odds Ratio) и относительного риска (RR, Risk Ratio). Значение этих показателей считались значимыми, если их 95% доверительный интервал – confidence interval (CI) – не включал в себя единицу.

При проведении сравнения сформированных групп пациентов для признаков, имеющих нормальное распределение, использовался критерий Стьюдента (при выполнении второго условия – равенства дисперсий, проверенного по критерию Левена). Для признаков, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Манна–Уитни, в случае мно-

¹ У пациентов 2-й подгруппы основной группы было обследовано от 12 до 17 протромботических полиморфизмов в ЗАО «ПИННИ».

жественных сравнений – критерий Краскела–Уоллиса. С целью преодоления проблемы множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 5% ($p = 0,05$).

В целях выявления характера взаимодействия между показателями, характеризующими изменение в организме ребенка, анализировалась линейная корреляция Пирсона (R) или ранговая корреляция Спирмена (R_s). Корреляционная связь при коэффициенте корреляции до 0,5 расценивалась как низкая, 0,5–0,7 – умеренная, 0,7–0,9 – сильная.

Результаты исследования и их обсуждение

При сравнении семейного анамнеза детей основной и контрольной групп выявлено статистически значимое различие в частоте встречаемости отягощенного акушерского анамнеза у матерей (случаев неразвивающейся на ранних сроках беременности, самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов), а также тромботических эпизодов: в основной группе отягощенный семейный анамнез имелся у 72,7% пациентов, в контрольной – у 20% (двусторонний точный критерий Фишера: $p < 0,01$). В обеих группах преобладали дети со средним гармоничным физическим развитием (63 и 65% соответственно).

Сопутствующая патология встречалась у 71% детей с наследственной тромбофилией. У детей и подростков наблюдались функциональные нарушения и хронические заболевания нервной, сердечно-сосудистой и костно-мышечной систем (рис. 1). Артериальной гипертензии не выявлено ни у одного ребенка.

Генетические исследования проведены всем детям основной группы (представлены в табл. 1). Статистически значимые различия между здоровыми лицами (по данным литературы) и детьми основной группы были выявлены при анализе полиморфизмов в генах фактора V, MTHFR и PAI-1. Гетерозиготный полиморфизм гена фактора V – Лейденская мутация – встретился у 5 детей первой подгруппы и у 3 детей, перенесших тромбоз, что при сравнении со здоровыми оказалось выше в 3,5–4 раза. Частота гомозиготного носительства полиморфизмов генов MTHFR и PAI-1 оказалась выше в 1,5 и 2 раза соответственно. Генотипические сочетания, ассоциированные с риском тромбозов, отмечались в обеих подгруппах: у 53% детей в 1-й подгруппе, у 41% – во 2-й. Часте встречалось одновременное носительство мутантных аллелей генов MTHFR, PAI-1 и фибриногена.

У всех детей показатели клинических и биохимических анализов крови, коагулограммы соответствовали норме. Средний уровень естественных антикоагулянтов по основной группе в целом не выходил за пределы референсных значений (рис. 2). Снижение активности протеина С выявлено у 2 детей первой подгруппы и у 6 – второй, а протеина S – у одного ребенка в каждой подгруппе. Уровень антитромбина III оставался

нормальным у всех обследованных детей. У детей контрольной группы изменения активности естественных антикоагулянтов не зафиксировано.

Доля детей с наследственной тромбофилией, имеющих снижение уровня хотя бы одного естественного антикоагулянта, составила 12%; среди них детей, перенесших тромбоз, было в 1,5 раза больше (5 : 3), чем в группе детей с наследственной тромбофилией и нормальным уровнем естественных антикоагулянтов. Расчет рисков тромбоза показал, что вероятность его развития у детей с наследственной тромбофилией при сниженных уровнях естественных антикоагулянтов выше в 4 раза, однако данный показатель не может считаться статистически значимым (OR = 4,01; 95% CI: 0,7–24,5; $p = 0,1$ двусторонний критерий Фишера), вероятно, из-за небольшого числа пациентов.

Маркеры антифосфолипидного синдрома (наличие волчаночного антикоагулянта, повышенные уровни антикардиолипидных антител и антител к β_2 -гликопротеину) были положительными только у одной девочки с наследственной тромбофилией, у которой развивался илеофemorальный тромбоз. У остальных детей исследованные показатели не отличались от нормы.

У всех детей СКФ соответствовала возрастной норме и составляла: в 1-й подгруппе – 102,2 (IQR 97,5–109,9), во 2-й – 96,4 (IQR 91,8–103,3), в группе контроля – 99,0 (IQR 94,1–108,4) мл/мин. При исследовании парамет-

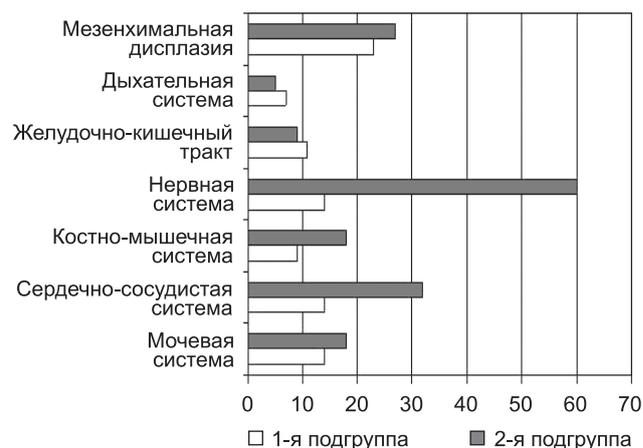


Рис. 1. Структура сопутствующей патологии у детей основной группы

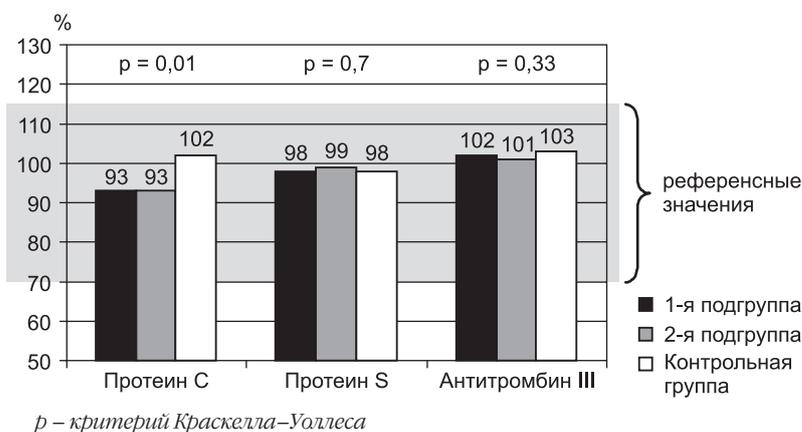


Рис. 2. Средний уровень естественных антикоагулянтов

Таблица 1

Распределение полиморфизмов ДНК у здоровых лиц (по данным литературы) и детей основной группы

Полиморфизм	Генотип*	Здоровые дети по данным литературы, %	Основная группа						p3
			1-я подгруппа		p1	2-я подгруппа		p2	
			n = 44	%		n = 22	%		
Фактор I (фибриноген) -455 G/A	-455 (G/G) -455 (G/A) -455 (A/A)	56 40 4	19 21 4	43 48 9	0,09	13 8 1	59 36 5	0,9	0,4 0,66
Доля аллеля -455 A				0,33			0,23		
Фактор II (протромбин) 20210 G/A	20210 (G/G) 20210 (G/A) 20210 (A/A)	98 2 0	42 2 0	95 5 0	0,22	22 0 0	100 0 0	0,5	0,5
Доля аллеля 20210 A				0,022			0		
Фактор V 1691 G/A	1691 (G/G) 1691 (G/A) 1691 (A/A)	97 3 0	39 5 0	89 11 0	<0,01	19 3 0	86 14 0	0,03	1,0
Доля аллеля 1691 A				0,06			0,07		
PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена-I) -675 4G/5G	-675 5G/5G -675 4G/5G -675 4G/4G	32 45 23	8 19 17	18 43 39	0,03	5 7 10	23 32 45	0,04	0,4 0,6
Доля аллеля -675 4G				0,6			0,61		
GrIIIa (гликопротеин IIIa) 1565 T/C	1565 (T/T) 1565 (T/C) 1565 (C/C)	83 15 2	31 13 0	70 30 0	0,02	17 4 1	77 18 5	0,62	0,38 0,33
Доля аллеля 1565 C				0,15			0,14		
MTHFR (метилен-тетрагидро-фолат-редуктаза) 677 C/T	677 (C/C) 677 (C/T) 677 (T/T)	64 26 10	15 21 8	34 48 18	<0,01	6 13 3	27 59 14	<0,01	0,44 0,7
Доля аллеля 677 T				0,42			0,43		

Примечание. * – жирным шрифтом выделены генотипы, являющиеся потенциальными факторами риска тромбоза. p1 – сравнение ожидаемых и наблюдаемых (в первой группе) частот по критерию χ^2 ; p2 – сравнение ожидаемых и наблюдаемых (во второй группе) частот по критерию χ^2 ; p3 – сравнение наблюдаемых частот распределения полиморфизма в первой и второй группах (точный двусторонний критерий Фишера).

ров общего и биохимического анализов мочи, пробы по Зимницкому, оценке уровня МАУ, ферментурии статистически значимых различий между детьми первой и второй подгрупп основной группы и группы контроля выявлено не было.

По данным УЗИ, размеры почек соответствовали возрастным и расчетным показателям (в зависимости от массы тела ребенка). В среднем индекс почечной массы, определявшийся по стандартной методике (Пыков М.И., 2001), в 1-й подгруппе был равен $0,42 \pm 0,02$ (M \pm SD), во 2-й подгруппе – $0,42 \pm 0,03$ (M \pm SD), в группе контроля – $0,41 \pm 0,03$ (M \pm SD) (статистически не значимо – $p = 0,35$ критерий Стьюдента при сравнении 1-й и 2-й подгрупп, $p = 0,36$ критерий Стьюдента с поправкой Бонферони). При цветовом доплеровском картировании определялось хорошо выраженное сосудистое дерево почки и наличие кровотока в мелких сосудах, который прослеживался в периферических отделах коркового слоя. При доплерографии сосудов почек изменений скоростных параметров кровотока и индекса резистентности (IR) не отмечалось. IR на всех внутривисцеральных сосудах были практически одинаковыми и составляли в 1-й подгруппе $0,67$ (IQR $0,65$ – $0,68$),

во 2-й подгруппе – $0,64$ (IQR $0,63$ – $0,67$), в группе контроля – $0,65$ (IQR $0,63$ – $0,67$).

У 7 детей с наследственной тромбофилией при оценке паренхимы почек методами УЗИ и УЗДГ почечных сосудов выявлены гиперэхогенные зоны треугольной формы с вершиной, направленной в сторону почечного синуса, и отсутствием кровотока в них, что было расценено как инфаркт почки (ИП) (рис. 3).

Из 7 детей с ультразвуковыми признаками ИП пятеро, входившие во 2-ю подгруппу, перенесли экстра-ренальные тромбозы разной локализации (мальчик С. в 1,5 года – тромбоз правой локтевой вены и илеофemorальный тромбоз; мальчик Л. в 14 лет – тромбоз бедренной артерии и тромбоэмболию легочной артерии, девочка К. в 16 лет – илеофemorальный тромбоз, девочка Н. в 2 года – ишемический инсульт, у мальчика А. в период новорожденности визуализировался внутрисердечный тромб в правом предсердии). В 1-й подгруппе одна девочка была обследована в связи с отягощенным семейным анамнезом (у мамы – хронический гломерулонефрит и наследственная тромбофилия), один мальчик наблюдался в связи с агенезией левой почки. Таким образом, ИП диагностирован у 2 из 44

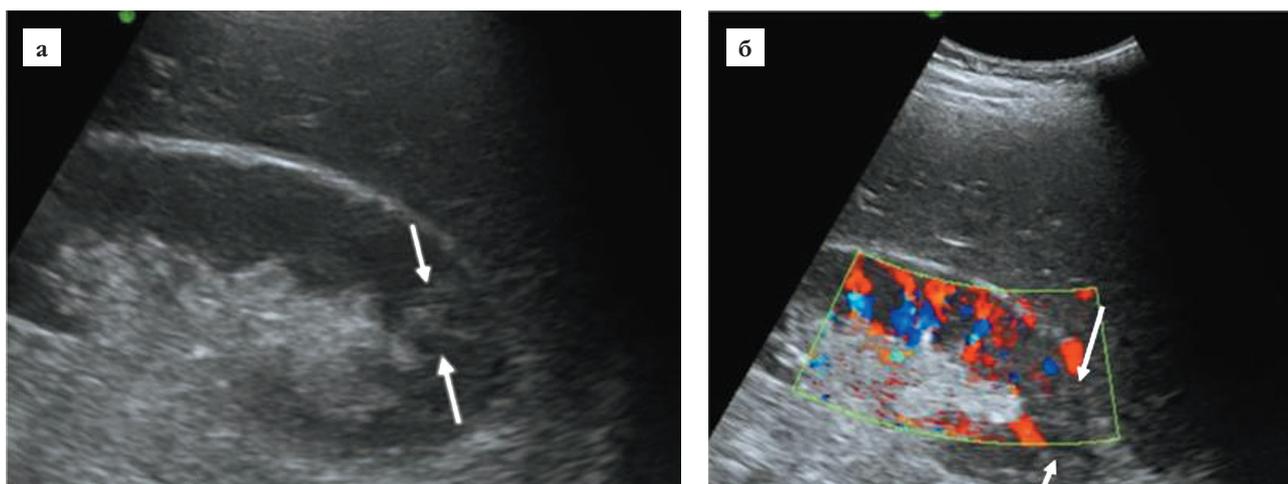


Рис. 3. Ультразвуковое исследование у ребенка с инфарктом почки: а – В-режим, стрелками показана гиперэхогенная зона в верхнем полюсе правой почки (инфаркт участка почки); б – режим ЦДК, стрелками показано отсутствие кровотока в области верхнего полюса правой почки

соматически здоровых детей (4,5%) и 5 из 22 пациентов с тромбозами в анамнезе (22,7%), что в целом по группе (7/66) составило 10,6%.

Из анамнеза троих детей с инфарктом почки (10, 16 и 3,5 года) известно, что ранее у них фиксировалась микроэритроцитурия до 5–7 в п/з, которую рассматривали как результат кристаллурии. Эпизодов повышения АД не наблюдалось ни у одного ребенка, лишь у девочки с АФС-ассоциированной нефропатией артериальное давление находилось в границе 90–95-го перцентиля и составляло 125–128/80–85 мм рт. ст. У двух детей (16 и 1,5 года) при эпизоде острого тромбоза другой локализации имелись жалобы на интенсивные боли в правом боку, которые трактовались как функциональные нарушения ЖКТ в одном случае и подозрение на хирургическую патологию в другом (у девочки 16 лет диагностирована киста правого яичника, однако перекрута, некроза и других изменений не обнаружено).

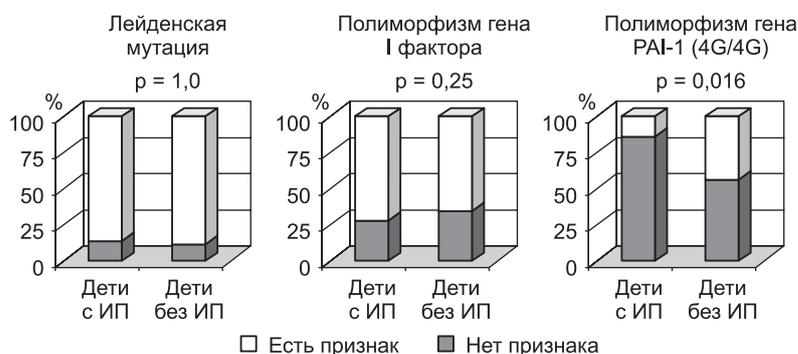
Сводные данные, описывающие наиболее характерные признаки у детей с инфарктом почки, представлены в табл. 2.

Средний возраст детей на момент установления диагноза ИП составил $7,6 \pm 6,6$ года ($M \pm SD$). От момента тромбоза до выявления инфаркта почек прошло в среднем $18,2 \pm 10,5$ мес. ($M \pm SD$). Понимая, что с наибольшей точностью диагноз ИП может быть установлен только с помощью рентгеноконтрастных исследований, мы, тем не менее, решили отказаться от их выполнения в связи с возможным возрастанием риска рецидива тромбообразования у детей с наследственной тромбофилией при манипуляциях на сосудах, особенно сопровождающихся введением контрастного вещества. Поскольку значение методов УЗ-диагностики, особенно при сочетании УЗИ и УЗДГ почечных сосудов, для постановки диагноза ИП не опровергнуто, мы ограничились только ими.

При проведении генетических исследований выявлены полиморфизмы генов PAI-1 (гомозиготный вариант), FV

Leiden, фибриногена (гетерозиготный вариант), а также отмечено наличие гетерозиготного полиморфизма в гене MTHFR (табл. 3), не относящегося к факторам, повышающим риск тромбозов при нормальном уровне гомоцистеина. При сравнении групп детей с участком инфаркта почки и детей без изменений в почках выявлены статистически значимые различия в присутствии гомозиготного полиморфизма в гене PAI-1: при наличии данного полиморфизма риск развития инфаркта почки повышается в 10 раз ($p = 0,016$ двусторонний точный критерий Фишера, $OR = 10,8$, $CI 1,2–260,8$; $RR = 8,6$, $CI 1,1–193,9$) (рис. 4).

По данным коагулограммы, на момент обследования признаков гиперкоагуляции не зафиксировано ни у одного ребенка с инфарктом почки. При исследовании уровней естественных антикоагулянтов у 4 детей выявлено снижение протеина С, у одного – протеина S; уровень антитромбина III был нормальным у всех детей с инфарктом почки (табл. 3). Оказалось, что вероятность развития инфаркта почки у детей с наследственной тромбофилией при наличии сниженного уровня протеина С возрастает в 38 раз по сравнению с детьми, имеющими другие маркеры наследственной тромбофилии, но нормальный уровень протеина С ($OR = 38$ 95%, $CI: 3,6–549,3$; $RR = 13,3$, $CI: 2,9–39,3$; $p = 0,0007$, двусторонний критерий Фишера).



* Значимость p – двусторонний точный критерий Фишера.

Рис. 4. Полиморфизмы генов, выявленных у детей с инфарктом почки и без него

Таблица 2

Наиболее характерные признаки у детей с инфарктом почек

	Мальчик СД	Девочка Л.	Мальчик Л.	Девочка К.	Девочка Н.	Мальчик А.	Мальчик СВ.	
Возраст выявления ИП, лет	3,5	9,8	16,8	16,2	3,7	1,9	1,5	
Возраст тромбоза, лет	1,5		14	16	2	1 мес.		
Локализация экстра-ренального тромбоза	Пр. локт. вена илеофemor. тромбоз	нет	Бедренная артерия, ТЭЛА	Илеофemorальн. тромбоз	Инсульт	Полость сердца	нет	
СКФ по Шварцу, мл/мин	93,6	116,8	124,5	103,4	128,7	88,6	97	
Липопротеин (а), мг/дл	175,5	97,1	59,7	83	32,6	295	76,9	
Гомоцистеин, мкмоль/л	10,6	7,86	12	15,2	4	7,6	7,2	
Протеин С, %	90	94	120	37,5	53,4	25	67	
Протеин S, %	88	96	132	154	89	105	37	
Антитромбин III, %	101	113	98	120	102	84	111	
Полиморфизм генов	PAI +/+	PAI +/- MTHFR +/- FGB +/-	PAI +/+ MTHFR +/-	MTHFR +/-	PAI +/+ LV Leiden +/-	PAI +/+	PAI +/+ MTHFR +/- FGB +/-	
МАУ	+	+	-	+	-	+	+	
Суточная протеинурия, г/с	0,03	0,08	0,1	0,3	0,03	0,08	0,02	
Эритроцитурия	+	-	+	+	-	-	+	
Нарушение ацидоаммиогенеза	+	-	-	+	+	+	+	
Никтурия	+	+	+	+	-	-	-	
Нарушение плотности	-	-	-	+	-	-	+	
Оксалурия	+	+	-	+	-	+	-	
Кальциурия	-	+	-	-	+	-	-	
Ферменты мочи, Е/мг/мл креатинина	γ-ГТ	34,5	26,1	42,3	36,5	43,5	51,6	47,8
	ЩФ	5,9	7,2	2,3	7,5	4,6	6,3	8,6
	ХЭ	4,1	3,7	6,3	2,3	2,4	3,2	1,4
	АлС-α	0,53	0,67	0,45	0,65	0,67	0,87	0,9
	β-ГЛК	0,55	0,2	0,65	0,8	0,53	0,98	0,7
Индекс почечной массы	0,49	0,35	0,46	0,47	0,5	0,38	0,46	
УЗ-локализация инфаркта	ВПП, ВПЛ, НПЛ	ВПП	НПЛ	ВПП	ВПП	ВПП	ВПП	
IR	0,67	0,65	0,62	0,63	0,68	0,66	0,69	

Обозначения: ВПП – верхний полюс правой почки, ВПЛ – верхний полюс левой почки, НПЛ – нижний полюс левой почки, IR – индекс резистентности; +/- – гетерозиготный полиморфизм; +/+ – гомозиготный полиморфизм.

К специальным биохимическим маркерам, исследованным в ходе нашей работы, относилось определение уровней липопротеина (а) (референсные значения 0–30 мг/дл) и гомоцистеина (референсные значения 3,7–13,9 мкмоль/л), при повышении которых увеличивается риск возникновения тромботических эпизодов. В многочисленных работах показано, что апо (а), находящийся в составе Лп (а), сходен по строению с плазминогеном и конкурирует с ним за места связывания как на фибрине, так и на поверхности эндотелиальных клетках, тем самым вытесняя плазминоген

из мест его связывания. Таким образом, уменьшается образование плазмина, что, в свою очередь, снижает активность фибринолиза и приводит к повышенному тромбогенезу. Гомоцистеин обладает выраженным токсическим действием на клетку. В случае появления избытка гомоцистеина в организме он начинает накапливаться в крови, оказывая повреждающее действие на внутреннюю поверхность сосудов, в первую очередь на эндотелиальные клетки.

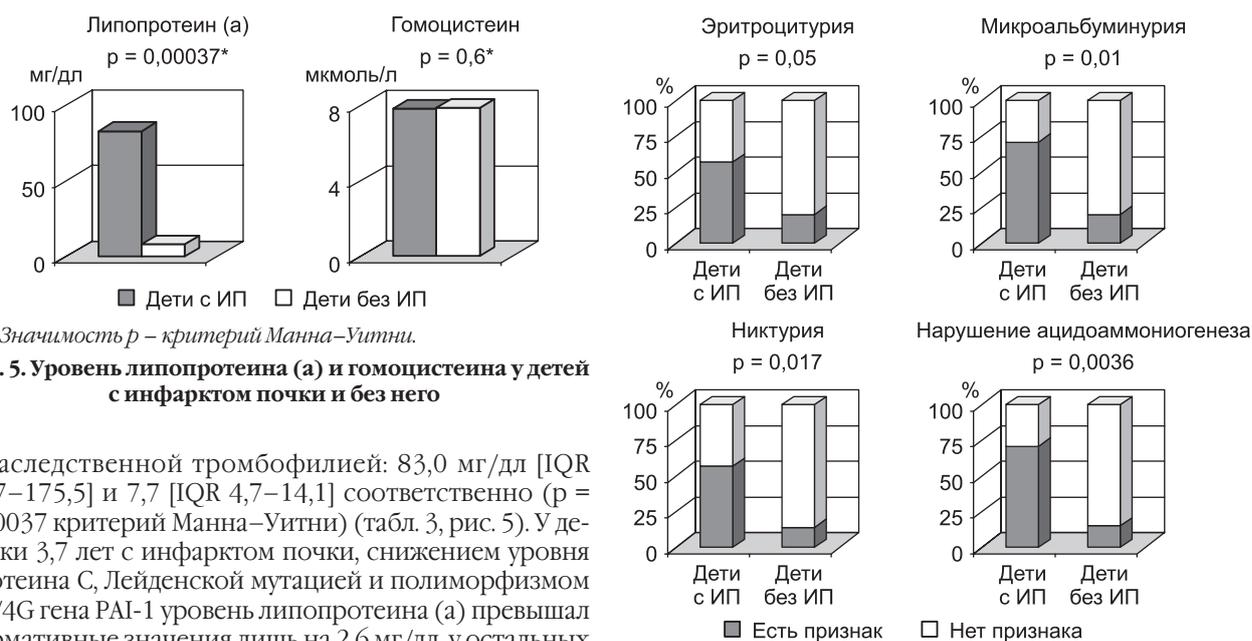
Уровень липопротеина (а) у детей с инфарктами почек был значительно выше по сравнению с детьми

Таблица 3

Сравнение наследственных и приобретенных факторов, предрасполагающих к тромбозу, у детей с наследственной тромбофилией с инфарктом почки и без него

Показатели	Норма	Дети с инфарктом почки		Дети без инфаркта почки		p1
		n	%	n	%	
Полиморфизм генов						
Фибриноген –455 (G/A)		2/7	29	21/59	13	0,25
Лейденская мутация 1691 (G/A)		1/7	14	7/59	12	1,0
PAI-1–675 4G/4G		6/7	86	32/59	54	0,016
		Me	IQR	Me	IQR	p2
Протеин С	70–130%	67,0	37,5–94,0	94,0	86,0–101,0	0,055
Протеин S	60–140%	96,0	88,0–132,0	98,0	92,0–105,0	0,94
Антитромбин III	70–130%	102,0	98,0–113,0	102,0	98,0–106,0	0,64
Липопротеин	0–30,0 мг/дл	83,0	59,7–175,5	7,7	4,7–14,1	0,00037
Гомоцистеин	3,7–14,0 мкмоль/л	7,86	7,2–12,0	7,9	6,14–10,7	0,6

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного и относительного количества детей, имеющих тот или иной признак, либо в виде числовых значений. Распределение некоторых из представленных числовых данных отличалось от нормального (критерий Шапиро–Уилки), в связи с чем применялись описательные статистики и критерии для непараметрических данных. Me – медиана; IQR – интерквартильная широта [25-й процентиль – 75-й процентиль]; p1 – уровень значимости различий (двусторонний точный критерий Фишера) между группами детей с и без инфаркта участка почки; p2 – уровень значимости различий (критерий Манна–Уитни) между группами детей с и без инфаркта участка почки. В графе «полиморфизм генов» приведены выявленные генотипы, являющиеся потенциальными факторами риска тромбоза.



* Значимость p – критерий Манна–Уитни.

Рис. 5. Уровень липопротеина (а) и гомоцистеина у детей с инфарктом почки и без него

с наследственной тромбофилией: 83,0 мг/дл [IQR 59,7–175,5] и 7,7 [IQR 4,7–14,1] соответственно (p = 0,00037 критерий Манна–Уитни) (табл. 3, рис. 5). У девочки 3,7 лет с инфарктом почки, снижением уровня протеина С, Лейденской мутацией и полиморфизмом 4G/4G гена PAI-1 уровень липопротеина (а) превышал нормативные значения лишь на 2,6 мг/дл, у остальных 6 детей – липопротеин (а) был выше в 2–9 раз. При исследовании липопротеина (а) у детей с наследственной тромбофилией, но без ультразвуковых признаков инфаркта почек лишь у одной девушки 17,3 лет зафиксировано повышение липопротеина (а) до 111 мг/дл, у остальных детей уровень липопротеина (а) оставался нормальным. Проведенный нами анализ показал, что у детей с наследственной тромбофилией повышение липопротеина более чем в 2 раза соответствует 300-кратному увеличению риска развития инфаркта почки (p < 00001 по двустороннему критерию Фишера, OR = 348, 95% CI: 14,4–51554; RR = 50,6, CI: 7,9–655,5), чувствительность данного метода составляет 84% (CI: 48,5–98,7), специфичность – 98% (CI: 93,9–99,9).

Уровень значимости p – точный критерий Фишера, двусторонний вариант.

Рис. 6. Частота встречаемости отдельных показателей мочи у детей с инфарктом почки

Средний уровень гомоцистеина у детей с инфарктом почки был равен 7,86 мкмоль/л (IQR 7,2–12,0) и не отличался от такового у детей с наследственной тромбофилией без инфаркта почек – 7,9 (IQR 6,14–10,7) по критерию Манна–Уитни, p = 0,6 (табл. 3, рис. 6). Повышение уровня гомоцистеина до 15,2 мкмоль/л зарегистрировано у одной девочки 16 лет с гетерозиготной мутацией в гене MTHFR. Однако связи с изменениями функционального состояния почек у детей с

Таблица 4

Сравнение показателей, характеризующих функциональное состояние почек, у детей с наследственной тромбофилией с инфарктом почки и без него

Показатели	Норма	Дети с инфарктом почки		Дети без инфаркта почки		p1	
		n	%	n	%		
МАУ	<20 мг/л	5/7	71	12/59	20	0,01	
Эритроцитурия	≤3 в п/з	4/7	57	12/59	20	0,05	
Нарушение ацидоаммиогенеза	Аммиак >30 мМ/сут Титр. к-ты >10 мМ/сут	5/7	71	9/59	15	0,0036	
Никтурия	ДД:НД = 3/1 : 3/2	4/7	57	8/59	14	0,017	
Нарушение плотности	Δ min 10	2/7	29	11/59	19	0,6	
Оксалурия	Оксалаты/креатинин <0,042	4/7	57	13/59	22	0,06	
Кальциурия	<2,5 мг/кг/сут	2/7	29	7/59	12	0,24	
Суточная протеинурия	До 0,2 г/сут	0,08	0,03–0,1	0,04	0,02–0,06	0,15	
		Me	IQR	Me	IQR	p2	
СКФ по формуле Шварца	80–120 мл/мин	103,4	93,6–124,5	101,6	95,8–107,7	0,47	
Ферменты мочи	γ-глутамилтрансфераза	До 45 Е/мг/мл креатинина	39,4	34,5–43,5	33,2	25,6–37,2	0,017
	Щелочная фосфатаза	До 10 Е/мг/мл креатинина	6,3	4,6–7,5	4,6	3,21–6,8	0,38
	Холинэстераза	До 10 Е/мг/мл креатинина	3,2	2,3–4,1	2,1	1,3–3,2	0,059
	Арилсульфатаза-α	До 0,5 Е/мг/мл креатинина	0,67	0,65–0,9	0,35	0,32–0,45	0,00007
	β-глутамилтрансфераза	До 0,4 Е/мг/мл креатинина	0,65	0,53–0,8	0,18	0,12–0,23	0,0003
Индекс почечной массы	0,4–0,6	0,46	0,38–0,49	0,42	0,4–0,23	0,08	
Индекс резистентности (IR)	0,6–0,7	0,66	0,63–0,68	0,65	0,63–0,68	0,66	

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного и относительного количества детей, и имеющих тот или иной признак, либо в виде числовых значений. Распределение некоторых из представленных числовых данных отличалось от нормального (критерий Шапиро–Уилки), в связи с чем применялись описательные статистики и критерии для непараметрических данных. Me – медиана; IQR – интерквартильная широта [25-й перцентиль – 75-й перцентиль]; p1 – уровень значимости различий (двусторонний точный критерий Фишера) между группами детей с и без инфаркта участка почки; p2 – уровень значимости различий (критерий Манна–Уитни) между группами детей с и без инфаркта участка почки.

повышением уровня гомоцистеина в крови не выявлено (критерий корреляции Спирмена $R_s = 0,11$, $p > 0,05$).

В табл. 4 дана характеристика основных лабораторных параметров, характеризующих функциональное состояние почек. СКФ, рассчитанная по формуле Шварца, у детей с инфарктами почек в среднем (Me) составила 103,4 (IQR 93,6–124,5) мл/мин, что при сравнении СКФ у детей без инфарктов почек является статистически не значимым ($p = 0,47$, критерий Манна–Уитни). У двух детей определялась умеренная гиперфльтрация (до 124–128 мл/мин), снижения СКФ не зарегистрировано ни у одного ребенка.

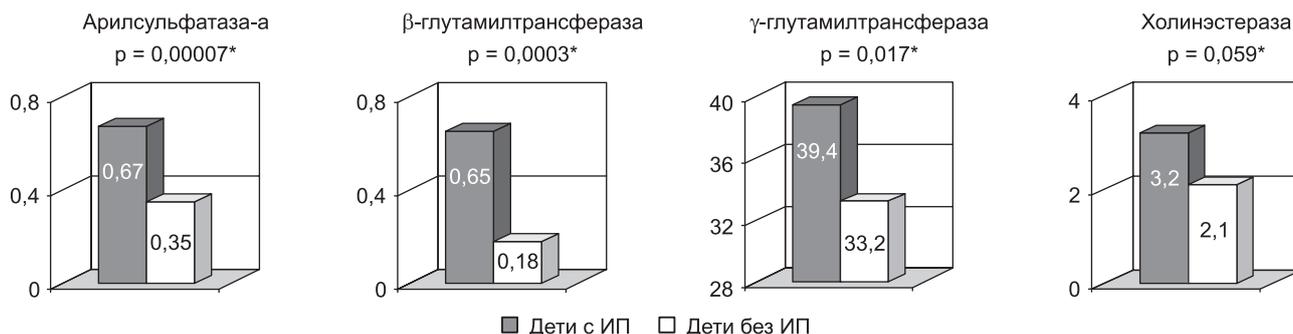
При лабораторном обследовании у детей, перенесших ИП, по сравнению с детьми, имеющими наследственную тромбофилию, но без инфаркта почек, значимо чаще выявляли эритроцитурию ($p = 0,05$), микроальбуминурию ($p = 0,01$), никтурию ($p = 0,017$), нарушения ацидоаммиогенеза ($p = 0,0036$) (числовые данные представлены в табл. 4, рис. 6).

При исследовании ферментов мочи (арилсульфатаза-α, β-глокуронидаза, γ-глутамилтрансфераза, холинэстераза р) определялось статистически значимое (двусторонний критерий Фишера $p < 0,001$ во

всех случаях), повышение лизосомальных ферментов (β-глокуронидазы и арилсульфатазы-α), а также γ-глутамилтрансферазы: в среднем до 0,67 (IQR 0,65–0,9), 0,65 (IQR 0,53–0,8) и 39,4 (IQR 34,5–43,5) соответственно при норме до 0,45, 0,4 и 45 Е/мг/мл креатинина соответственно (табл. 4, рис. 7), что свидетельствует о канальцевой дисфункции. Статистически значимого повышения холинэстеразы, указывающей на повреждение гломерулярного аппарата почек, выявлено не было.

За время катамнеза (от 7 до 28 мес.) новых эпизодов тромбоза сосудистого русла почек выявлено не было. Самочувствие детей, перенесших инфаркт почки, оставалось удовлетворительным. Всем детям при выявлении инфаркта почек была рекомендована по согласованию с врачом-гематологом антикоагулянтная терапия, если пациент не получал ее до этого. Для улучшения клеточного энергообмена применялись антигипоксанты и антиоксиданты (цитохром С, коэнзим Q10, свечи Корилип®, Рибоксин®, Элькар® по стандартным схемам).

В соответствии с результатами проведенного исследования и наблюдения за детьми с наследственной тромбофилией был разработан алгоритм по оценке риска развития тромбоза сосудов почки у детей, учи-



* Значимость p – критерия Манна–Уитни.
 Уровень значимости p – точный критерий Фишера, двусторонний вариант.

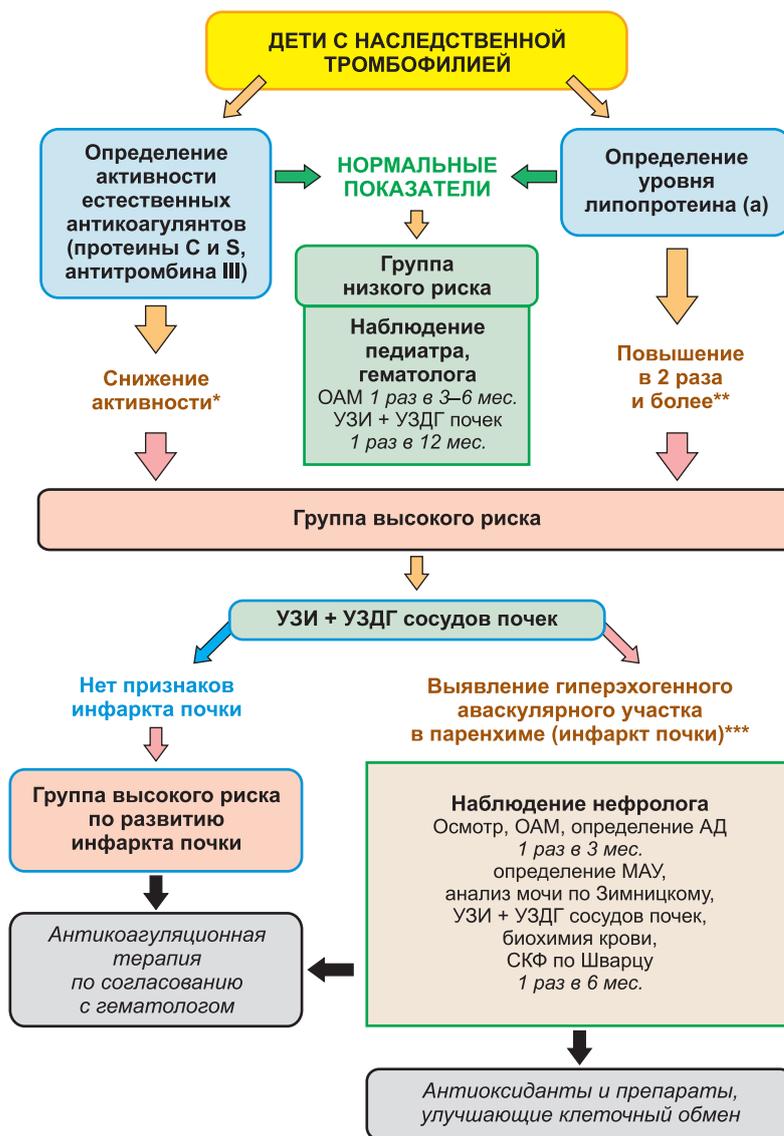
Рис. 7. Показатели ферментурии у детей с инфарктом почки

тывая минимальные клинические проявления, развитие тяжелых осложнений и возможную инвалидизацию пациентов (рис. 8). Алгоритм оценки риска развития тромбоза сосудов почек и тактики ведения детей при его выявлении основывается на выделении групп низкого и высокого риска на основании определения уровня липопротеина (а), активности естественных антикоагулянтов, в первую очередь протеина С, а также результатов УЗИ и УЗДГ сосудов почек.

Таким образом, к группе высокого риска инфаркта почки у детей относится пациент с наследственной тромбофилией, имеющий гиперлиппротеинемию (а) более чем 60 мг/дл, снижение активности протеина С ниже 70%. При проведении УЗИ почек и УЗДГ сосудов почек детям из высокой группы риска следует тщательно исследовать паренхиму почек на наличие гиперэхогенного аваскулярного участка – инфаркта почки.

В настоящем исследовании инфаркт почки был обнаружен нами у 10,6% детей с тромбофилиями, причем в подгруппе детей, имеющих в анамнезе экстраренальные тромбозы, его частота превысила 20%. Дети, перенесшие ИП, имели дефекты системы гемостаза, причем у большинства из них отмечалась комбинация «протромбогенных» факторов. Чаще всего были выявлены полиморфизмы генов MTHFR, PAI-1, фибриногена, при этом они могли сочетаться с дефицитом протеина С, гиперлиппротеинемией (а).

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о мультифакториальном генезе тромбозов, в том числе и сосудов почечного артериального русла, у детей. Это полностью соответствует выводам исследований, проведенных на взрослой популяции, что позволяет рассматривать такую «комбинаторность» как универсальный пусковой механизм тромбообразования при любом возрасте пациента. Более того,



* Вероятность развития инфаркта почки у детей с наследственной тромбофилией при наличии сниженного протеина С возрастает в 38 раз.
 ** Повышение липопротеина более чем в 2 раза у детей с наследственной тромбофилией соответствует увеличению риска более чем в 300 раз.
 *** При выявлении УЗ-признаков инфаркта почек показано обследование на наличие наследственной патологии.

Рис. 8. Алгоритм оценки риска развития тромбоза сосудов почек у детей с наследственной тромбофилией и тактика ведения пациентов при его выявлении

чем больше «протромбогенных» факторов имеется у человека, тем в более раннем возрасте дебютируют у него тромбозы, что подкреплено примерами наших больных. Это еще раз демонстрирует правомерность гипотезы «двойного удара» применительно к тромбозам, о чем мы писали в наших более ранних работах [2].

Безусловно, особый интерес представляют 5 детей из 2-й подгруппы. Развитие у них ИП позволяет сделать заключение о том, что они перенесли множественные тромбозы разных локализаций (тромбоз локтевой вены, бедренной артерии, илеофemorальный тромбоз, тромбоз эмболию легочной артерии, ишемический инсульт и др.), причем 2 из них имели клинические признаки ИП в виде интенсивных болей в боку во время острого тромбоза другой локализации. Таким образом, инфаркт почки может развиваться одновременно с другими тромботическими эпизодами, и только отсутствие представления врачей о возможности развития этой патологии у ребенка не позволило установить диагноз своевременно. Следует отметить, что двое детей с ИП кроме артериальных тромбозов перенесли также и венозные. Комбинация венозных и артериальных тромбозов нечасто встречается даже во взрослой клинической практике, тем больший интерес вызывают наши наблюдения. Интересно, что у мальчика 3,5 лет, имевшего гомозиготную мутацию гена PAI-1 и 6-кратное повышение уровня аполипопротеина (а), тромбозы развились уже в возрасте 1,5 года, что подтверждает значимость концепции «множественности» факторов риска и их связь с возрастом развития тромботического эпизода. Необходимо также подчеркнуть, что в большинстве случаев в нашей выборке ИП имел бессимптомное течение, что весьма характерно для этой патологии и у взрослых. Однако отсутствие болевого синдрома не исключает возможности заподозрить ИП у ребенка на основании изменений в анализе мочи.

Микрогематурия – это второй симптом ИП, также не получивший правильной трактовки, даже несмотря на предшествующий (или одновременный) эпизод болей. Микрогематурия у детей, перенесших ИП, отмечалась чаще, чем у детей соматически здоровых. Принимая во внимание данные нашего исследования, есть основания в ряде случаев рассматривать микрогематурию как единственное проявление инфаркта почки. Если же она сочетается с болевым синдромом или появляется после него, вероятность ИП возрастает. Таким образом, мы можем предполагать, что эритроцитурия, имеющаяся у ребенка (особенно если отягощен семейный анамнез или мать имела акушерскую патологию), должна насторожить врача не только в плане очевидных и чаще безобидных ее причин, но и возможного ИП. Это должно побудить его к дальнейшему обследованию ребенка, в первую очередь к выполнению УЗДГ почечных сосудов.

Наличие «канальцевой» ферментурии у детей с ИП свидетельствует о тубулярной дисфункции. Возможно, что в основе ее лежит ишемия, вызванная тромбообразованием в почечной артериальной русле. По-видимому, с этим же связано наличие микроальбуминурии. Однако ответ на наши предположения могут дать лишь дальнейшие исследования.

С начала XXI века некоторые ученые ставят вопрос о необходимости введения скрининга всего населе-

ния на наследственную тромбофилию, сравнимого с неонатальным скринингом на нарушение обмена веществ [14]. Тем не менее до сих пор на основании имеющихся данных проводить такой скрининг не рекомендуется: частота тромбозов в детском возрасте слишком мала, терапия тромбоза вполне осуществима, а затраты, связанные с общим скринингом, очень высоки [13]. Некоторыми авторами предлагается проведение обследования всех женщин на наличие протромбогенных мутаций перед началом приема оральных контрацептивов [9], хотя и это экономически невыгодно. J. Dalen и J. Dietrich рекомендуют обследовать только женщин из семей с повышенным риском тромбозов [8]. Остается спорным и вопрос о необходимости проведения исследования у родственников пациента с тромбозом при выявлении у него полиморфизма генов, ассоциированных с риском возникновения тромбозов [12]. По нашим данным, у детей из семей с установленной предрасположенностью к тромбозам (первая подгруппа основной группы) имелся полиморфизм генов системы гемостаза, аналогичный таковому у их матерей, что позволило дать соответствующие рекомендации по профилактике тромбозов в будущем.

Заключение

Инфаркт почек у детей можно рассматривать как патологию, имеющую многофакторную природу. Дети с наследственной тромбофилией наиболее уязвимы в плане формирования инфаркта почек. Дополнительным фактором риска инфаркта почек следует считать высокий уровень липопротеина (а), более чем в 2,5 раза превышающий нормальные значения. Дети с наследственной тромбофилией, перенесшие инфаркт почек, требуют диспансерного наблюдения не только гематолога, но и нефролога, так как могут быть отнесены к группе пациентов с хронической болезнью почек.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Бокарев И.Н., Бокарев М.И. Тромбофилии, венозные тромбозы и их лечение // Клиническая медицина. 2002. № 5. С. 4–8.
2. Козловская Н.Л., Боброва Л.А. Генетическая тромбофилия и почки // Клиническая нефрология. 2009. № 3. С. 23–32.
3. Ройтман Е.В., Лобанов Ю.Ф. и др. Протокол ведения все-российского регистра «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе» // Тромбоз, гемостаз и реология. 2010. № 3. С. 48–78.
4. Свиригин П.В., Вдовин В.В. и др. Факторы патологического тромбообразования у детей и подростков с тромбозами, не связанными с катетеризацией сосудов // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2009. Т. 87. № 4. С. 73–79.
5. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике: Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений: Рук. для врачей / Под ред. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. и др. М.: МИА, 2007. 1064 с.
6. Чугунова О.Л., Вербицкий В.И. и др. Инфаркты почек у новорожденных детей // Российский педиатрический журнал. 2001. № 3. С. 10–14.
7. Cabral Ribeiro J., Sousa L. et al. Acute segmental renal infarction due to factor V Leiden // Arch. Esp. Urol. 2009. Vol. 62. № 6. P. 486–488.

8. Dalen J.E. Should patients with venous thromboembolism be screened for thrombophilia? // *Am. J. Med.* 2008. Vol. 121 (6). P. 458–463.
9. Eichinger S. Consequences of thrombophilia screening for life quality in women before prescription of oral contraceptives and family members of VTE patients // *Haemostaseologie.* 2009. Vol. 29 (1). P. 110–111.
10. Gomez P.F., Garcia-Cosmes P. et al. A 48-year-old male with renal infarction and thrombophilia // *Nefrologia.* 2008. Vol. 28 (4). P. 463–464 (испан.).
11. Heit J.A. Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2007. P. 127–135.
12. Kamphuisen P.W., Rosendaal F.R. Thrombophilia screening: a matter of debate // *Neth. J. Med.* 2004. Vol. 62 (6). P. 180–187.
13. Keeling D. Thrombophilia screening or screaming // *J. Thromb. Haemost.* 2010. Vol. 8 (6). P. 1191–1192.
14. Lammers T., Schambeck C.M. Screening for thrombophilia // *Haemostaseologie.* 2008. Vol. 28 (3). P. 135–140.
15. Manco-Johnson M.J. Etiopathogenesis of pediatric thrombosis // *Hematology.* 2005. Vol. 10. Suppl 1. P. 167–170.
16. Trampus-Bakija A. Pediatric thrombosis // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2010. Vol. 48. Suppl. 1. P. 97–104.
17. Young G., Albisetti M. et al. Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Circulation.* 2008. Vol. 118 (13). P. 1373–1382.

Дата получения статьи: 15.03.12
Дата принятия к печати: 1.10.12

Коррекция параметров минеральных и костных нарушений при ХБП у диализных пациентов: специфика в условиях работы в системе обязательного медицинского страхования

А.Ю. Земченков^{1,2}, Р.П. Герасимчук¹, Г.А. Земченков¹

¹ ГБУЗ «Городская Мариинская больница» – Городской нефрологический центр, Санкт-Петербург

² Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней и нефрологии

Correction of the mineral and bone disorders in dialysis patients with CKD: specific feature in the context of Russian National health insurance system

A.Yu. Zemchenkov, R.P. Gerasimchuk, G.A. Zemchenkov

¹ Mariinsky City Hospital, City nephrological center, Saint-Petersburg, Russia

² I.I. Mechnikov North-West Medical Academy, Department of internal diseases and nephrology

Ключевые слова: минеральные и костные нарушения при ХБП, гиперпаратиреоз, гиперфосфатемия, медико-экономические стандарты.

Наблюдательное годичное исследование продемонстрировало распространенность и динамику отклонений параметров минерального и костного обмена при ХБП в одном центре диализа при работе в условиях обязательного медицинского страхования. Текущая практика позволяет удерживать кальциемию у большинства диализных пациентов в целевом диапазоне; у значительной доли пациентов гиперпаратиреоз носит умеренный характер и нечасто требует оперативных вмешательств, но желательное расширение медикаментозной его коррекции; значительная величина доли пациентов с низкообменной болезнью кости обусловлена, возможно, демографическими параметрами. В наибольшей мере отклонение от намеченных параметров качества лечения наблюдается в коррекции фосфатемии, несмотря на интенсификацию диализа и усилия по коррекции диеты. Очевидно, в арсенале средств коррекции фосфатемии существенен дефицит высокоэффективных и безопасных фосфат-связывающих препаратов.

Наблюдательные исследования, подобные представленному, способны указать на недостатки действующих медико-экономических стандартов (МЭС) и наиболее актуальные направления их коррекции.

Адрес для переписки: 191104, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56
Телефон: (812) 275-73-37. Земченков Александр Юрьевич
E-mail: kletk@mail.ru