

На правах рукописи

Бекмурзаева Гульфизат Баудиновна

Функциональное состояние поджелудочной железы
у детей с нефротическим синдромом

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Османов Исмаил Магомедтагирович, доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Макарова Тамара Петровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии;

Панова Ирина Витальевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры педиатрии и неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Защита диссертации состоится «29» июня 2021 г. в 10.00 ч на заседании диссертационного совета Д 208.071.01 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного высшего образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38 и на сайте: <http://www.rmapo.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Зыков Валерий Петрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Нефротический синдром (НС) занимает одно из ведущих мест среди заболеваний почек в детском возрасте. По данным эпидемиологических исследований, распространенность данной патологии составляет от 12 до 16 случаев на 100 000 детей [Ishikura, 2015; Шилов, 2016; Шумилов, 2018; Игнатова, 2017;].

Исследование аутопсийного материала поджелудочной железы (ПЖ) у детей, умерших от гломерулонефрита, выявило гистоморфологические изменения у 35,7% в виде острого интерстициального панкреатита и панкреонекроза [Бубнова Н. И., 1968; Аль-Хаким Амаль, 1995 Зокиров Н. З., 1998]. Есть единичные работы, свидетельствующие о том, что совокупность микроциркуляторных нарушений, связанных с развитием отека синдрома, с артериальной гипертензией (АГ) на фоне гломерулонефрита, способствует замедлению и уменьшению кровотока в ПЖ с исходом в гипоксию и метаболические расстройства [Лазебник Л. Б., 2003, До J. Н., 2015]. Кроме того, есть данные, свидетельствующие о существенном риске вторичного поражения ПЖ за счет лекарственной терапии, применяемой у детей с НС [Полякова С. И., 2003; Римарчук Г. В., 2008, 2000; До J. Н., 2015, Раимкулова Н. Р., 2017, Игнатова М. С., 2017; Бельмер С. В., 2019]. Известно, что патогенетическое лечение НС предусматривает назначение глюкокортикостероидной и цитостатической терапии [Larkins N., 2016; Ishikura K., 2015, Hjorten R. 2016; Игнатова М. С., 2017]. Согласно международным схемам лечения патогенетическую терапию НС начинают с глюкокортикостероидов (ГКС) [Ishikura K. et al., 2015; Larkins N. et al., 2016; Hjorten R. et al., 2016 Игнатова М. С., Длин В. В., 2017; Настаушева Т. Л. и др., 2017; Шумилов П. В. и др., 2018; Шилов, 2020]. Известно, что иммуносупрессивная терапия ГКС способствует гиперкоагуляции, увеличению вязкости панкреатического секрета и в конечном итоге нарушению внешнесекреторной функции ПЖ [Yahiaoui N., 2017, Бельмер С. В. 2019]. Таким образом, обозначенные факторы могут приводить к поражению ткани поджелудочной железы, развитию острого и/или хронического панкреатита, а также функциональным нарушениям ПЖ. В связи с этим поздняя диагностика поражения ПЖ у детей с НС, отсутствие коррекции тактики ведения и терапии могут существенно влиять на здоровье и качество жизни пациентов.

Степень разработанности темы. Основанием для выбора темы служат научные работы [Бубнова Н. И., 1968; Аль-Хаким Амаль, 1995; Лыкова О.Б., 1994; Зокиров Н. З. 1998] по изучению состояния пищеварительного тракта у детей с заболеваниями почек.

Однако исследований, подтверждающих нарушение функции поджелудочной железы у детей с НС, нами не обнаружено. Также не найдены данные, отражающие параллели изменений функционального состояния поджелудочной железы в зависимости от возраста, дебюта нефротического синдрома, течения НС и проводимой иммуносупрессивной терапии.

Анализ клинических, лабораторно-инструментальных данных при нарушении функции поджелудочной железы представляется актуальным и значимым для определения предикторов поражения ПЖ у детей НС, что является

важным своевременным этапом диагностики для улучшения качества жизни пациентов.

Цель исследования – оптимизировать тактику ведения детей с нефротическим синдромом на основании выявления функциональных нарушений поджелудочной железы.

Задачи исследования:

1. Определить частоту и характер поражения поджелудочной железы у детей с нефротическим синдромом.
2. Выявить взаимосвязь поражения поджелудочной железы у детей с активностью и возрастом дебюта нефротического синдрома.
3. Установить характер и выраженность поражения поджелудочной железы на фоне иммуносупрессивной терапии у детей с нефротическим синдромом.
4. Определить предикторы поражения поджелудочной железы у детей с нефротическим синдромом.
5. Разработать научно-обоснованный диагностический алгоритм при поражении поджелудочной железы у детей с нефротическим синдромом.

Научная новизна исследования. Установлена гетерогенность причин (возраст дебюта, кумулятивная доза и продолжительность терапии ГКС, активность нефротического синдрома, морфологический вариант – НС с минимальными изменениями, индекс массы тела (ИМТ) более 25), вызывающих нарушение экзокринной функции поджелудочной железы.

Доказано, что длительный прием преднизолона и высокая кумулятивная доза у детей с нефротическим синдромом приводит к нарушению функционального состояния поджелудочной железы.

Предложено для исключения гипердиагностики поражения ПЖ у детей с НС проводить комплексное лабораторное и ультразвуковое исследование с использованием функциональных проб.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) поджелудочной железы с использованием постпрандиальной пробы (ППП) и доплерографии позволило выявить ранние признаки поражения и особенности внутриорганного кровотока поджелудочной железы у детей с НС.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработана научно-практическая концепция выявления функциональных нарушений поджелудочной железы (частота, особенности) у детей с НС.

Выявленные предрасполагающие факторы нарушения экзокринной функции поджелудочной железы у детей с НС (ранний возраст дебюта, активность нефротического синдрома, избыточный вес, длительная ГКС-терапия, НС с минимальными изменениями, мужской пол) позволяют улучшить диагностику и усовершенствовать терапевтическую тактику.

Предложено проведение доплерографии сосудов поджелудочной железы для выявления ранних признаков и особенностей нарушения внутриорганного кровотока поджелудочной железы у детей с НС.

Определена целесообразность комплексного лабораторно-инструментального исследования у детей с НС, с использованием

постпрандиальной пробы для верификации нарушений функционального состояния поджелудочной железы.

Разработана схема патогенеза и научно-обоснованный алгоритм выявления нарушений функционального состояния поджелудочной железы у детей с НС на основании полученных данных.

Методология и методы исследования. Методология исследования включала оценку функционального состояния поджелудочной железы у детей с НС с применением комплекса анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных обследований. Работа выполнена в дизайне проспективного, сравнительного исследования, включающего аналитические и статистические методы.

Положения, выносимые на защиту:

1. Нарушения функционального состояния поджелудочной железы, представленные в абсолютном большинстве случаев относительной экзокринной недостаточностью, имеют 90% детей с НС, что необходимо учитывать при планировании обследования этой группы пациентов.

2. По данным УЗИ ПЖ в В-режиме обнаружены изменения у 90% детей с нефротическим синдромом, в связи с этим для исключения гипердиагностики необходимо проведение комплексного УЗИ с использованием функциональных проб и доплерографии.

3. Выявлена взаимосвязь кумулятивной дозы и длительности приема ГКС с функциональным нарушением поджелудочной железы, что необходимо учитывать в тактике обследования данной группы пациентов.

4. Определены предрасполагающие факторы поражения поджелудочной железы у детей с НС (возраст дебюта НС, активность, большая кумулятивная доза преднизолонa, морфологический вариант, повышение ИМТ), которые играют важную роль в своевременном выявлении ранних признаков нарушения функционального состояния поджелудочной железы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационное исследование соответствует формуле специальности 14.01.08 – Педиатрия. Медицинские науки и области исследования: п. 1 паспорта специальности: «рост, физическое, половое и нервно-психическое развитие, состояние функциональных систем ребенка»; п. 6 «внутренние болезни у детей».

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Достоверность полученных данных обеспечивается достаточным и репрезентативным объемом выборок обследованных пациентов, использованием современных методов статистической обработки данных. Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов выполненных разноплановых исследований.

Проведение диссертационного исследования одобрено Этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (выписка из протокола ЛЭК №94 от 14.12.2009 г., экспертного заключения от 24.06.2020 г.).

Результаты работы доложены и обсуждены на совместной научно-практической конференции сотрудников отделения нефрологии, педиатрии,

функциональной диагностики ГБУЗ ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ, кафедры госпитальной педиатрии им. академика В. А. Таболина педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России 05.03.2020 г., протокол № 8.

Материалы диссертации представлены на научно-практических конференциях, а также на конференциях с международным участием: X Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (г. Москва, 2011 г.); XI Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (г. Москва, 2012 г.); XXVII Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ (г. Москва, 2020 г.).

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность работы отделения нефрологии ГБУЗ ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ (г. Москва) с 2015 г., акт внедрения от 03.03.2020 г. и отдела наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М.С. Игнатовой Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (г. Москва) с 2015 г., акт внедрения от 03.03.2020 г.

Личное участие автора. Автор лично участвовал во всех этапах выполнения диссертационного исследования: в самостоятельной разработке идеи диссертации, выборе адекватного метода исследования, формулировке цели и задач, в проведении анализа состояния вопроса по данным современной литературы, в разработке протоколов исследования. Соискатель лично проводил формирование базы данных с анализом полученных результатов, статистическую обработку данных и подготовку основных публикаций по выполненной работе. Автор сформулировал основные положения работы, выводы и практические рекомендации.

Публикации по результатам исследования. По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 5 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

В соответствии с п. 14 Положения, представлено заключение Экспертно-аналитического центра РАН №180221-1 от 18.02.2021, проверка по программе «Антиплагиат» составила 90,56% оригинального текста.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 148 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 93 таблицами и 17 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 191 источник, в том числе 85 отечественных и 106 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Для решения поставленных задач было обследовано 149 детей, которые соответствовали критериям включения и невключения. Семьдесят четыре ребенка основной группы наблюдались с гломерулонефритом, протекающим с НС. Среди 74 детей с НС было 50 (68%) мальчиков и 24 (32%) девочек. На момент включения в исследования 21 (28%) детей были в возрасте от 3 до 6 лет, 41 (56%) – 7–12 лет и 12 (16%) – старше 13 лет.

Критерии включения в основную группу: возраст от 3 до 18 лет, полный НС в дебюте, гломерулонефрит, протекающий с НС, терапия ГКС в анамнезе и на момент обследования, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии невключения в основную группу: возраст до 3 лет, наследственные формы гломерулонефрита, системные заболевания, хроническая почечная недостаточность, инфекционные заболевания органов мочевой системы, отказ подписания информированного согласия на участия в исследовании.

Группу сравнения составили 75 детей, из них 50 – с патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (I), 25 – с патологией почек, протекающей с гематурическим синдромом (II). В I группу сравнения включены 3 (6%) детей в возрасте от 3 до 6 лет, от 7 до 12 лет – 23 (46%), старше 13 лет – 24 (48%) ребенка. Во II группу сравнения вошли дети в возрасте от 3 до 6 лет – 5 (20%), от 7 до 12 лет – 8 (32%), старше 13 лет – 12 (48%).

Критерии включения в подгруппах сравнения: возраст от 3 до 18 лет, дети с гастроудоденальной патологией (группа сравнения I), патология почек с гематурическим синдром (группа сравнения II), отсутствие терапии ГКС в анамнезе и на момент исследования, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии невключения в подгруппах сравнения: возраст до 3 лет, системные заболевания, хроническая почечная недостаточность (ХПН), ГКС терапия в анамнезе и на момент включения в исследование, инфекционные заболевания органов мочевой системы, отказ подписания информированного согласия на участие в исследовании.

Всем детям проводился общепринятый в педиатрической нефрологии комплекс исследований, а также выполнялась копрограмма, определение панкреатической эластазы 1 (ПЭ1) кала. Забор анализа кала для проведения копрограммы и определения концентрации ПЭ1 кала проводился в один день.

Для исключения латентной и ночной артериальной гипертензии (АГ) выполнялось суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Для обработки протоколов СМАД применялись компьютерные программы фирм-производителей «BPLab» (Россия) и «Медитех» (Венгрия).

УЗИ проводилось утром натощак и включало в себя полный осмотр органов брюшной полости и почек в серошкальном режиме (В-режим). Режимы цветового доплеровского картирования (ЦДК), энергетическая доплерография использовались для визуализации магистральных сосудов (чревный ствол и верхнебрыжеечная артерия), кровоснабжающих ПЖ, и мелких паренхиматозных артерий ПЖ. По данным УЗИ ПЖ натощак в режиме «серой шкалы» практически у всех детей с НС (90%) выявлены изменения. Во избежание гипердиагностики поражения ПЖ использовалась функциональная проба с пищевой стимуляцией (постпрандиальная), которая признана наиболее физиологичной.

При выявлении жалоб на боли в животе, диспепсические расстройства, изменений лабораторных показателей и данных УЗИ ЖКТ в режиме «серой шкалы», детей консультировали у гастроэнтеролога, по показаниям выполняли ЭГДС.

Для статистического анализа использовался пакет анализа данных R (версия 3.5.8–3.6.2), выбор методологии анализа производился в соответствии с

параметрами выборки полученного датасета и поставленными задачами исследования. Была использована параметрическая и непараметрическая статистика, Хи-квадрат, тест Фишера, тест Стьюдента, тест Вилкоксона, в том числе их модификации, а также современные методы регрессионного и корреляционного анализов. Выбор метода анализа для каждого конкретного случая использовался после проверки целевой выборки на соответствие и применимость конкретной модели (использованы тесты на нормальность для определения применимости параметрических и непараметрических методов анализа, информационный критерий Акаике для выбора регрессионных моделей и пр.).

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно классификации [Игнатовой М. С., Вельтищева Ю. А., 1989], дети с НС распределены были по степени активности (рисунок 1).

Большое число детей в стадии ремиссии НС можно объяснить тем, что у 86,5% диагностирован стероидчувствительный НС (СЧНС), который быстро отвечал на проводимую стероидную терапию. Дети с НС также были распределены в зависимости от чувствительности к стероидной терапии (рисунок 2).

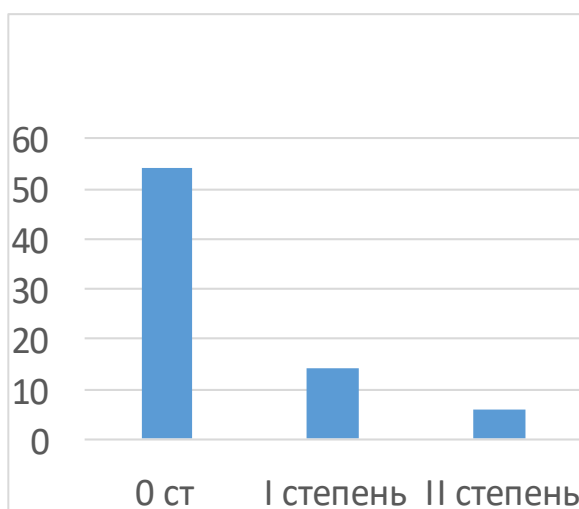


Рисунок 1 – Распределение детей с НС по степени активности

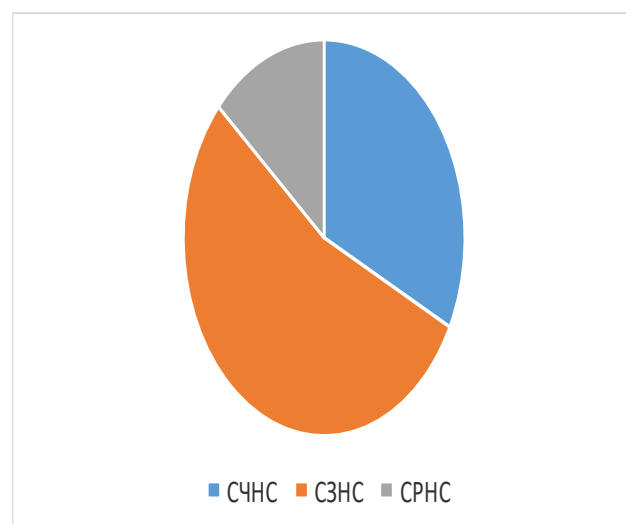


Рисунок 2 – Распределение детей с НС по чувствительности к ГКС

Сравнительный анализ функционального состояния ПЖ у детей с НС с диагностированной патологией ЖКТ (рисунок 3) и недиагностированной патологией ЖКТ не выявил достоверных различий, поэтому дети с НС были нами объединены в одну группу (основная группа).

Основным фактором, определяющим характер, прогноз НС и успех терапии, являются морфологические изменения почечной ткани. Пациентам со стероидрезистентным НС (СРНС) (согласно международным стандартам), детям с стероидзависимым (СЗНС) и с часто рецидивирующим течением перед назначением или сменой иммуносупрессивной терапии проводилось морфологическое исследование почечной ткани. Из 74 обследованных детей с НС пункционная нефробиопсия проведена 20 пациентам.



Рисунок 3 – Характеристика сопутствующей патологии ЖКТ у детей с НС

Подробно изучена иммуносупрессивная терапия (рисунок 4) на момент исследования у детей с НС.



Рисунок 4 – Иммуносупрессивная терапия у детей с НС на момент исследования

На момент обследования 64 (87%) ребенка с НС находились на иммуносупрессивной терапии. Монотерапию преднизолоном получали 44 (59%) ребенка, из них 32 (73%) – ежедневно, 10 (23%) детей – альтернирующим методом, 2 (4%) – на пульс-терапии метипредом. На комбинированной терапии преднизолоном с другими иммуносупрессантами (циклоспорин А, микофенолат мофетил, циклофосфан) были 13 (17,5%) детей.

Для оценки зависимости функционального состояния ПЖ от длительности терапии преднизолоном и других иммуносупрессантов была рассчитана кумулятивная доза (мг/кг). При расчете кумулятивной дозы учитывали дозу иммуносупрессанта, вес ребенка (на момент терапии) и длительность терапии (рисунок 5).

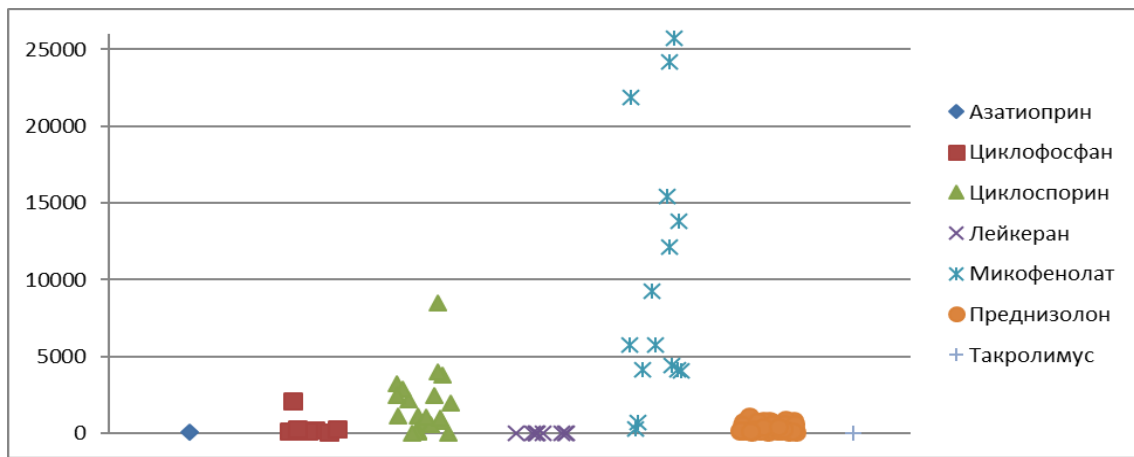


Рисунок 5 – Распределение кумулятивной дозы иммуносупрессантов у детей с НС

Распределение детей по группам в зависимости от стандартной поверхности тела представлялось весьма затруднительным, учитывая длительный анамнез болезни у большинства детей и госпитализацию в отделение наследственных и приобретенных болезней почек иногда спустя несколько лет от момента дебюта НС, а также несвоевременный контроль за антропометрическими показателями по месту жительства (по данным представленных амбулаторных карт).

Анализ показал, что общим фактором, который мог оказать влияние на экзокринную функцию ПЖ, было назначение преднизолона. Другие иммуносупрессивные препараты назначались гораздо реже, в связи с чем анализ проводился по кумулятивной дозе преднизолона. Преднизолон был включен в модель, исходя из 100% случаев использования данного препарата. Однако в нашей работе мы не можем говорить о негативном влиянии именно преднизолона, подразумевается негативное влияние иммуносупрессивной терапии в целом.

У детей с НС АГ часто является сопутствующим заболеванием или присоединяется на фоне проводимой терапии. Среди детей с НС у 49 (66%) диагностирована АГ, из них в четырех случаях заболевание дебютировало с АГ, у остальных детей АГ присоединилась в процессе лечения НС.

Сорок четыре ребенка получали гипотензивную терапию, из них 43 эналаприл в дозе 0,1–0,15 мг/кг/24ч, один ребенок находился на комбинированной терапии эналаприлом и атенололом. Лечение было эффективным у 25 детей с НС, у 19 детей АГ плохо корригировалась. У 11 детей АГ впервые выявлена по данным СМАД (на момент включения в группу без терапии). У 25 (34%) детей с НС по результатам СМАД и разового измерения АД не выявлена АГ.

При анализе анамнестических данных детей с НС диспепсический синдром выявлен у 85%, астеноневротический синдром наблюдался у 73% детей. Абдоминальные боли отмечены у 68% детей с НС.

По результатам ЦДК у 49 (66%) детей с НС определялось обеднение почечного кровотока, у 25 (34%) нарушения почечного кровотока не выявлено. Полученные результаты состояния кровотока в почках у детей с НС соответствует литературным данным [Добрынина М. В., 2006\$ Пыков М. И. и др., 2014].

По результатам копрологического исследования у 58% детей с НС диагностированы нарушения. У детей с НС доминировала стеаторея смешанного

типа, что, вероятно, связано с отечностью слизистой оболочки кишечника и нарушением всасывания жирных кислот (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели копрологического исследования у обследуемых детей

<i>Показатели</i>	<i>Основная группа, n = 74(%)</i>	<i>Группа сравнения I, n = 50(%)</i>	<i>Группа сравнения II, n=25(%)</i>
Креаторея	43 (58)*	30 (60)**	5 (20)
Стеаторея	35 (47)*	25 (50)**	3 (12)
Амилорея	42 (57)*	19 (38)	6 (24)
Норма	31 (42)*	9 (18)**	18 (72)

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении основной группы с группой сравнения II; ** – $p < 0,05$ в сравнении с группой сравнения I с группой сравнения II.

Данные, представленные в таблице, констатируют высокую частоту выявления креатореи и амилореи по сравнению с более низкой частотой обнаружения стеатореи, что может быть обусловлено диетой, рекомендуемой при НС.

Уровень ПЭ1 кала у подавляющего большинства детей был в пределах нормы (таблица 2). Значительное снижение уровня изучаемого фермента выявлено у одного ребенка с НС. Полученные результаты совпадали с литературными данными, поскольку считается, что тест на ПЭ1 кала не позволяет с высокой точностью выявить случаи с легким и умеренным течением заболевания [Lankisch P. G., 1998]. Определение ПЭ1 кала является «золотым стандартом» у детей при диагностике тяжелых экзокринных нарушений ПЖ [Бельмер и др. 2019]. У детей с НС отмечались признаки относительной недостаточности экзокринной функции ПЖ, в связи с чем тест на ПЭ1 кала был малоинформативен, так как он предназначен для выявления абсолютной недостаточности.

Таблица 2 – Медианное значение ПЭ1 кала у обследованных детей, мкг/г

<i>Панкреатическая эластаза I кала</i>	<i>Основная группа n = 74</i>	<i>Группа сравнения I, n = 50</i>	<i>Группа сравнения II, n = 25</i>
Ме	257 (220–310)	328 (288–384)	374 (338–434)

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25%; 75%). Оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни.

Проведен анализ сочетания выявленных изменений по копрограмме и показателей ПЭ1 кала у детей с НС, который не выявил достоверной взаимосвязи (категориальная Аноva, $df = 11$, $p = 0,47$), что возможно свидетельствует о доминировании у детей с НС относительной экзокринной недостаточности ПЖ.

По результатам УЗИ ПЖ в режиме «серой шкалы» у подавляющего большинства детей (90%) выявлены изменения (таблица 3).

Таблица 3 – Результаты УЗИ ПЖ в В-режиме у обследованных детей

<i>Признаки</i>	<i>Основная группа, n = 74 (%)</i>	<i>Группа сравнения I, n = 50 (%)</i>	<i>Группа сравнения II, n = 25 (%)</i>
Размеры ПЖ: – увеличены – уменьшены	65 (88) [*] 9 (12)	45 (90) [*] 5 (10)	2 (8) –
Эхогенность: – норма – повышена	40 (54) ^{2*} 34 (46) ^{5*}	5 (10) 45 (90) ^{4*}	20 (80) ^{3*} 5 (20)
Эхоструктура: – неоднородна – не изменена	66 (89) ^{6*} 8 (11)	45 (90) ^{6*} 5 (10)	4 (16) 21 (84) ^{7*}
Расширение главного панкреатического протока (> 1 мм)	4 (5)	8 (16) ^{8*}	–

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с детьми из группы сравнения II; 2* – $p < 0,05$ по сравнению с детьми из группы сравнения I; 3* – $p < 0,05$ по сравнению с детьми с НС и группой сравнения I; 4* – $p < 0,05$ по сравнению с детьми с НС и группой сравнения II; 5* – $p < 0,05$ по сравнению с детьми группы сравнения II; 6* – $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения II; 7* – $p < 0,05$ по сравнению с детьми с НС и группой сравнения I; 8* – $p < 0,05$ по сравнению с детьми с НС.

По литературным данным (Пыков М.И. и др., 2014), изменение эхоструктуры и увеличение эхогенности паренхимы являются ультразвуковыми признаками возможного хронического панкреатита (ХП). Полученные результаты косвенно могут свидетельствовать об ишемическом поражении ПЖ у детей с НС [Лазебник Л. Б., 2003]. Однако считается, что этот метод исследования не позволяет оценить функциональное состояние ПЖ [Римарчук Г. В., Полякова С. И., 2000] и может привести к гипердиагностике. Признано, что объективная оценка внешнесекреторной функции ПЖ возможна только при проведении провокационных проб. Наиболее физиологичной является пищевая стимуляция, которая повышает чувствительность УЗИ до 93% [Римарчук Г. В., 2008].

По данным постпрандиальной пробы (ППП) выявлены косвенные признаки экзокринной недостаточности ПЖ у 62% детей с НС (таблица 4). По данным ППП функция ПЖ была достоверно чаще сохранна у детей с гематурией в сравнении с детьми из основной группы и группы сравнения с патологией ЖКТ ($p < 0,05$).

Таблица 4 – Анализ ППК у обследованных детей с НС по данным ППП

<i>ППК</i>	<i>Основная группа n = 74 (%)</i>	<i>Группа сравнения I n = 50 (%)</i>	<i>Группа сравнения II n = 25 (%)</i>
до 5%	46 (62) ^{*, 2*}	13 (26)	2 (8)
от 5 до 15%	17 (23)	25 (50) ^{3*, 5*}	5 (20)
> 16%	11 (15)	12 (24)	18 (72) ^{4*}

Примечание: *, 2* – $p < 0,05$ по сравнению с детьми с патологией ЖКТ и гематурией; 3* – $p < 0,05$ по сравнению с детьми с НС; 4* – $p < 0,05$ по сравнению с детьми с НС и группой сравнения I; 5* – $p < 0,05$ по сравнению с детьми с группой сравнения II.

У многих детей, несмотря на диффузное увеличение и гиперэхогенные сигналы, была выявлена адекватная реакция на пищевую стимуляцию, т. е. применение ППП помогло более точно определить изменения морфофункционального состояния ПЖ, что совпадает с литературными данными [Римарчук Г. В., 2008; Полякова С. И., 2003].

Учитывая результаты ППП, НС можно рассматривать как равнозначный этиологический фактор вторичного поражения ПЖ.

Не выявлена зависимость изменений функционального состояния ПЖ у детей с НС от наличия сопутствующей гастродуоденальной патологии.

Для оценки состояния внутриорганный кровотока ПЖ было проведено УЗИ с использованием доплерографии (рисунок 6).

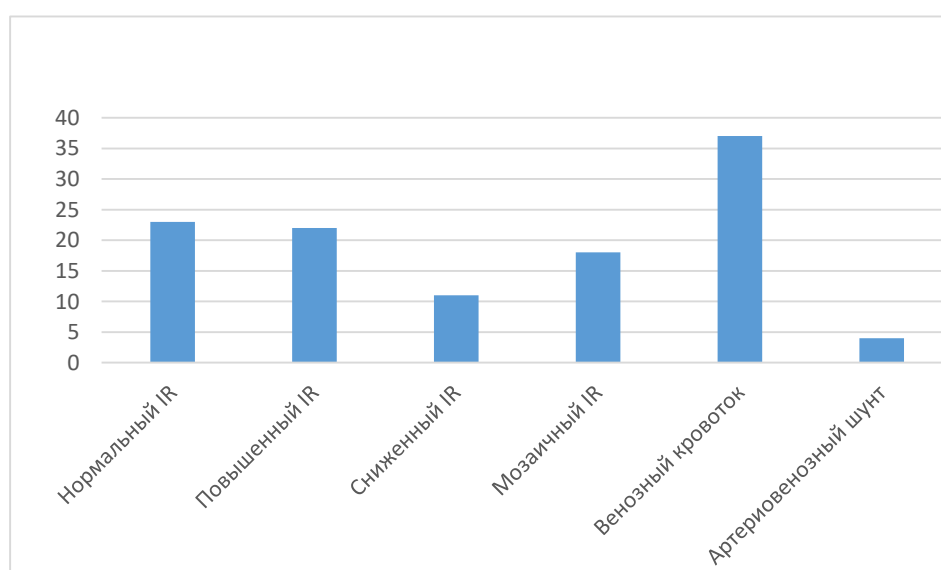


Рисунок 6 – Состояние внутриорганный кровотока поджелудочной железы по данным импульсно-волновой доплерографии

Мозаичность индекса резистентности (IR) выявлена у 24% детей ($0,54 \pm 0,05 / 0,69 \pm 0,04$). С точки зрения ультразвуковой диагностики мозаичность можно рассматривать как отек ткани (участок с дилатированным и спазмированным сосудом), приводящий либо к ее ишемии с развитием фиброза, либо к восстановлению кровотока. Повышение периферического сопротивления [Пыков М. И., 2014] рассматривалось как спазм сосудов, приводящий к последующей ишемии и гипоксии ткани, а снижение периферического сопротивления – как дилатация стенки сосудов, то есть стадия декомпенсации, которая может привести к фиброзу ткани ПЖ.

Изменения внутриорганный кровотока (повышение, снижение, мозаичность периферического сопротивления), возможно, связаны с тем, что при НС страдает не только почечная ткань, но и ПЖ. Как известно, у ПЖ нет «собственных сосудов», в связи с чем ПЖ становится более чувствительна к системным нарушениям микроциркуляции.

Венозный кровоток в ПЖ в норме не визуализируется. У детей с НС венозный кровоток в ПЖ визуализировался у 50%. Выявление венозного кровотока косвенно свидетельствует о застое крови, перераспределении внутриорганной гемодинамики, является признаком отека и ранней стадии воспалительного процесса.

У 5% детей выявлены эхопризнаки артериовенозного шунта, что является ультразвуковым проявлением усиления сосудистого рисунка за счет венозного кровотока ПЖ и косвенно свидетельствует об ишемических процессах в паренхиме железы.

У детей с дебютом НС до 7 лет достоверно чаще по сравнению с более старшей возрастной группой выявляются нарушения экзокринной функции ПЖ: креаторея ($p = 0,04$) и стеаторея ($p = 0,04$) (таблица 5). Полученные результаты подтверждают литературные данные о постепенном нарастании функциональной активности ПЖ [Уголев А. М., 1985; Коротько Г. Ф., 2005]. У детей с дебютом НС младшего возраста функциональная активность ПЖ ниже и более чувствительна к агрессивным факторам.

Таблица 5 – Копрологические нарушения в зависимости от возраста дебюта детей с НС

Возраст дебюта НС	Креаторея		Стеаторея		Амилорея	
	п	%	п	%	п	%
До 7 лет, n = 55	36*	65	30**	55	32	58
Старше 7 лет, n = 19	7	37	5	26	10	53

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,05$

Выполнен анализ сочетания выявленных изменений по копрограмме и показателей ПЭ1 кала и уровня альбумина в крови. По результатам была построена регрессионная модель зависимости (рисунок 7). В качестве предиктора модели было использовано сочетание нарушения копрограммы и показателей ПЭ1 кала.

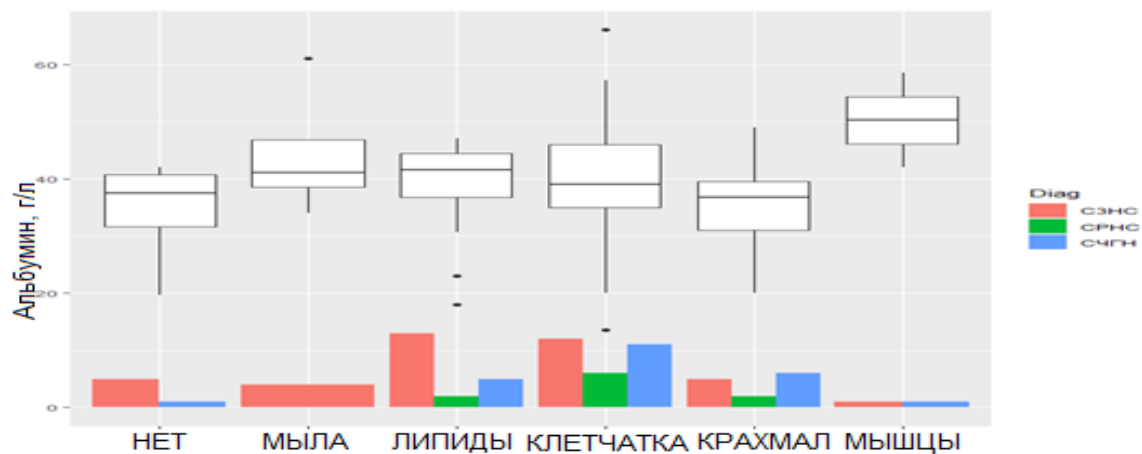


Рисунок 7 – Количественное изменение показателей копрограммы в зависимости от чувствительности к стероидной терапии и уровня альбумина

Анализ не выявил зависимости изменений в копрограмме от уровня альбумина в крови у детей с НС. Вероятно, это связано с тем, что гипоальбуминемия – это проявление тяжести и активности НС. Именно на этой стадии заболевания дети наиболее строго соблюдают диету с ограничением жиров и белковых продуктов.

Проанализировано влияние активности НС и уровня альбумина на показатель ППК. С этой целью построена регрессионная модель зависимости выявленных изменений по данным ППП от уровня альбумина в крови. Был использован метод для упорядоченных категорий (Anova (polr, categorical)) (рисунок 8).

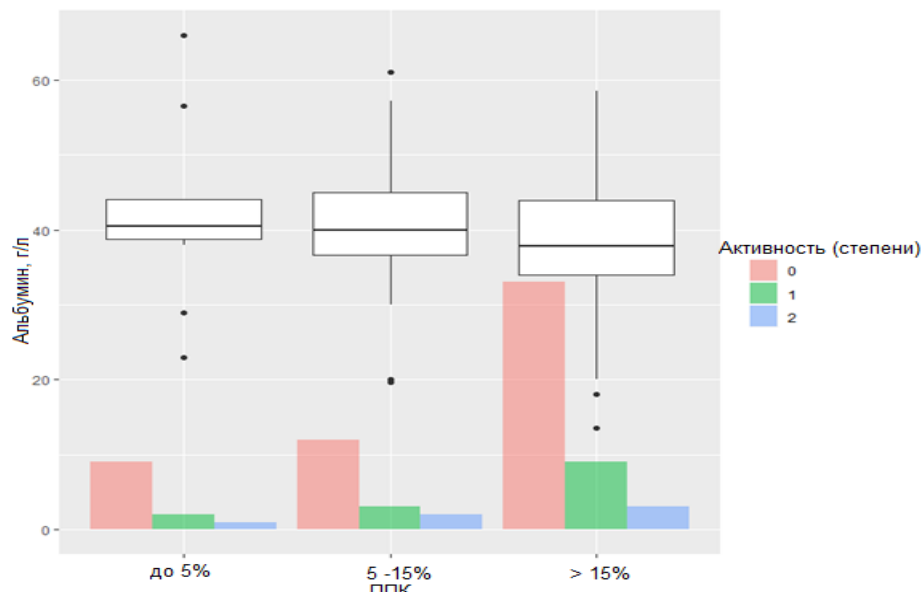


Рисунок 8 – Распределение изменений результатов ППП от уровня альбумина

Выявлено статистически значимое сочетанное влияние активности НС и уровня альбумина на результаты изменений ППП ($p = 0,024$). В основе ППП лежит отражение состояния микроциркуляции в ПЖ. У детей с НС на фоне гипоальбуминемии часто имеет место отечный синдром и, как следствие, нарушение на микроциркуляторном уровне. Кроме того, необходимо учитывать особенности кровоснабжения ПЖ, в частности отсутствие собственных крупных артерий, что может приводить к нарушению на микроциркуляторном уровне в ПЖ [Бельмер С. В., 2019]; и, как следствие, низкий ППК. Нарушения терминального кровообращения в ПЖ отрицательно сказываются на состоянии как экзокринной, так и эндокринной функции [Дмитриев А. Н., 2003]. Гипоальбуминемия, как лабораторное проявление тяжести НС и активное течение НС, повышает риск развития экзокринной недостаточности ПЖ по данным ППП.

У детей с возрастом дебюта НС старше 7 лет статистически значимо чаще функция ПЖ была сохранна, чем у детей с дебютом НС до 7 лет ($p=0,006$).

Для оценки выявленных изменений по копрограмме от чувствительности к стероидной терапии, пола ребенка и уровня альбумина в крови была построена регрессионная модель зависимости (рисунок 9). В качестве предикторов модели

были использованы сочетания нарушения копрограммы в зависимости от чувствительности к стероидной терапии и пола ребенка.

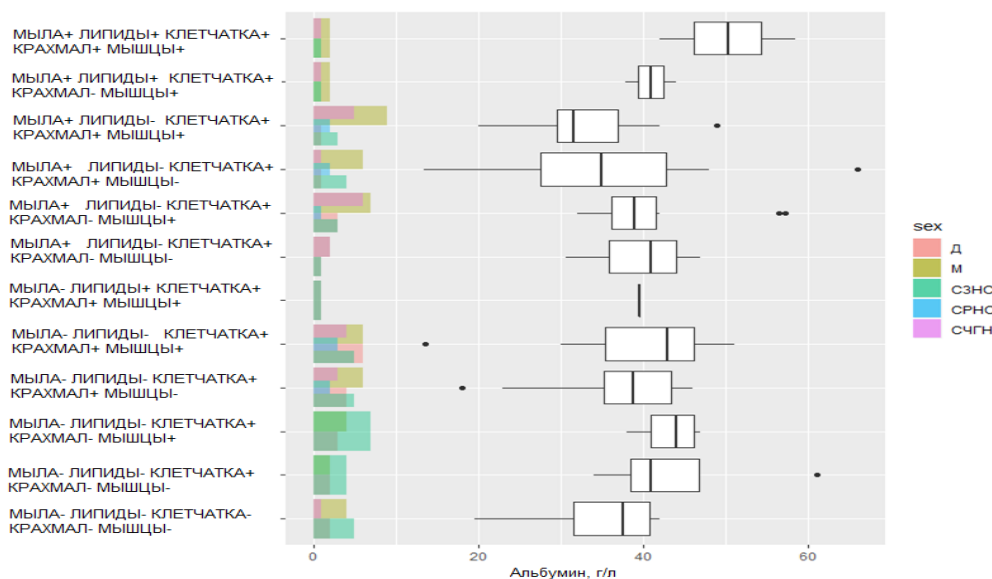


Рисунок 9 – Результаты копрограммы в зависимости от чувствительности стероидной терапии, пола и уровня альбумина

По результатам статистического анализа было получено значимое влияние диагноза (СЧНС, СЗНС, СРНС) ($p = 0,016$) и пола ребенка ($p = 0,063$). При оценке коэффициента остаточной модели в качестве базовой группы по частоте нарушений в копрограмме были приняты пациенты с СРНС. При этом было установлено, что при выявлении диагноза СЗНС отмечено меньшее число отклонений в копрограмме в сравнении с СРНС ($Est - 0,81$, $t\text{-value} - 2,65$). У детей с СЧНС незначимо, в пределах модели, повышалось число отклонений в сравнении с СРНС. Это связано с тем, что при СЧНС дети быстрее реагируют на преднизолон, а при СРНС курс терапии сокращен в связи с неэффективностью. Выявленная закономерность, вероятно, связана с выявленным рецидивирующим течением НС у детей с СЧНС.

Тренд влияния пола на частоту нарушений в основании коэффициента результирующей модели показывает, что частота выявленных нарушений в копрограмме у девочек меньше, чем у мальчиков ($Est - 0,388$, $t\text{-value} - 1,72$). Возможно, это проявление гендерного различия, либо это связано с тем, что дебют НС до 5 лет наиболее чаще отмечается у мальчиков.

Для изучения влияния на функциональное состояние ПЖ была построена регрессионная модель зависимости от выявленных изменений по данным ППП от возраста дебюта, кумулятивной дозы преднизолона и АГ. Результаты категориального регрессионного анализа в модели влияния возраста дебюта, кумулятивной дозы преднизолона – наличия или отсутствия АГ на результаты ППК показали статистически значимое влияние сочетания возраста дебюта и кумулятивной дозы на ППК (рисунок 10).

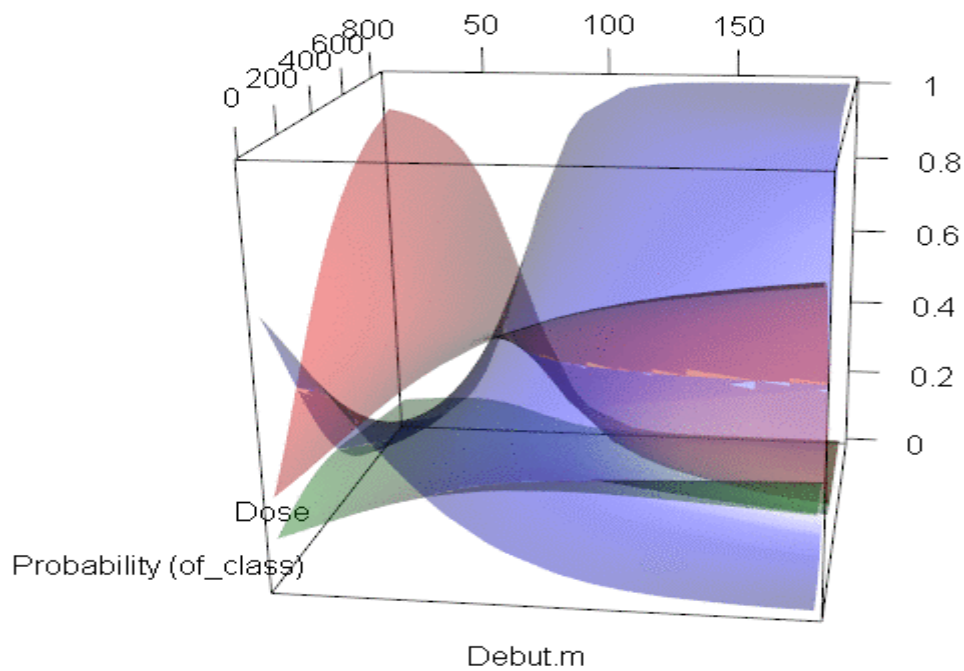


Рисунок 10 – Зависимость поражения поджелудочной железы по данным ППП от возраста дебюта и кумулятивной дозы преднизолона

Это можно объяснить тем, что у детей с НС с ранним возрастом дебюта и кумулятивная доза преднизолона была выше. По литературным данным [Уголев А. М., 1985], ПЖ функционально созревает к 7–9 годам. Ранний возраст дебюта НС повышает риск поражения ПЖ, что связано с влиянием агрессивных факторов на функционально незрелую ПЖ. Также при анализе зависимости ППК от длительности непрерывной терапии ГКС выявлена прямая корреляционная связь ($r = 0,21$; $p = 0,035$) (рисунок 11).

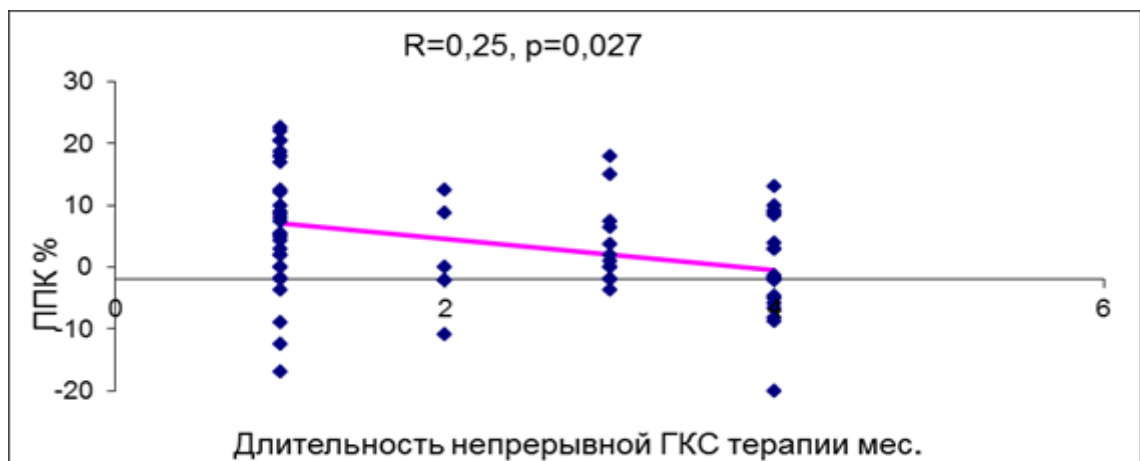


Рисунок 11 – Зависимость ППК от длительности непрерывной ГКС-терапии

Весьма интересные данные получены при УЗИ ПЖ с использованием ППП в зависимости от сочетания нескольких факторов (возраста дебюта НС, кумулятивной дозы ГКС и морфологического варианта НС). Статистически доказана зависимость поражения ПЖ от кумулятивной дозы преднизолона, возраста ребенка и морфологического варианта НС (рисунки 12–13, таблица 6).

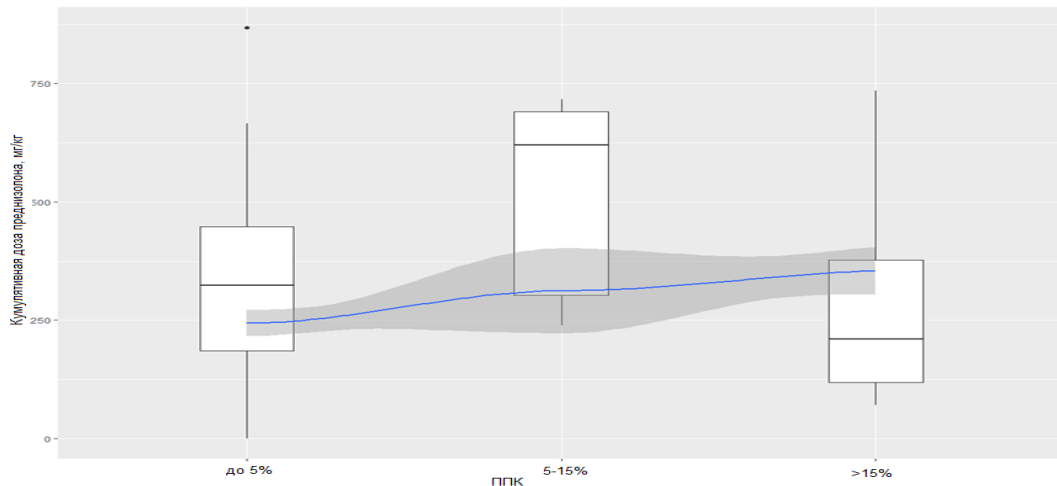


Рисунок 12 – Результаты категориального регрессионного анализа ППК от кумулятивной дозы преднизолона, возраста и морфологического варианта НС

У пациентов с диагностированным морфологическим диагнозом в совокупности с кумулятивной дозой преднизолона чаще выявлены изменения ППП, чем у детей без диагностированного морфологического варианта. Связываем это с тем, что показанием к нефробиопсии (определению морфологического варианта НС) является СРНС и СЗНС, при которых длительность ГКС-терапии дольше, соответственно и кумулятивная доза преднизолона выше, чем у детей с СЧНС.

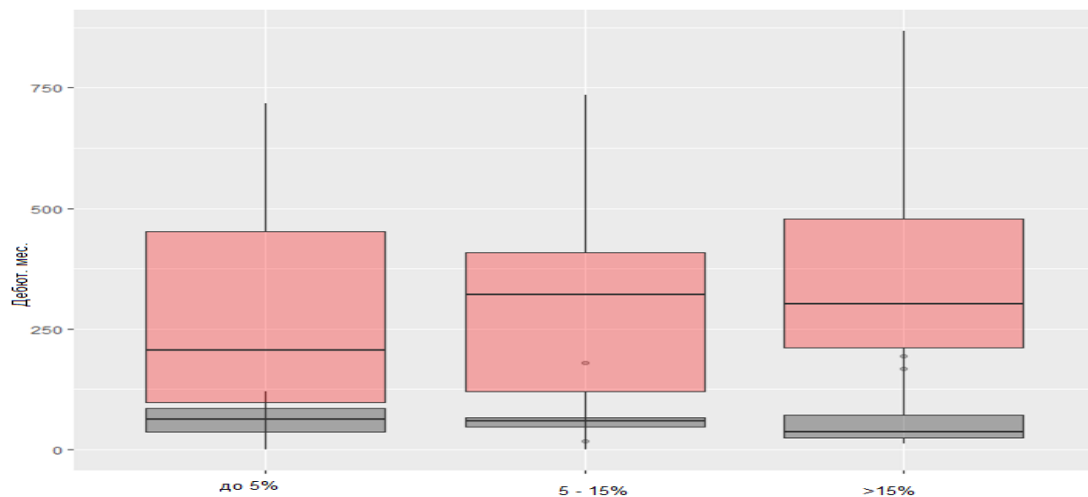


Рисунок 13 – Результаты категориального регрессионного анализа ППК от возраста дебюта НС

Таблица 6 – Результаты категориального регрессионного анализа (Anova) ППК от кумулятивной дозы преднизолона, возраста и от морфологического варианта НС

Фактор	Chi	df	p-value	морф_класс	mean	sd	median	1q	3q
ГКС доза	5,78	2	0,055	0	337,9	198	324	185	447
Возраст	14,2	2	0,0008	1	513,4	226,1	620	302	690

Продолжение таблицы 6

Фактор	Chi	df	p-value	морф_класс	mean	sd	median	1q	3q
ГКС доза*возраст	7,72	2	0,021	2	269,8	190,7	209	118,3	376,5

Одним из частых осложнений длительной ГКС-терапии НС является развитие стероид-индуцированного синдрома Иценко–Кушинга, в некоторых случаях включая и ожирение (3%). В связи с этим изучено влияние избыточной массы тела на функциональное состояние ПЖ.

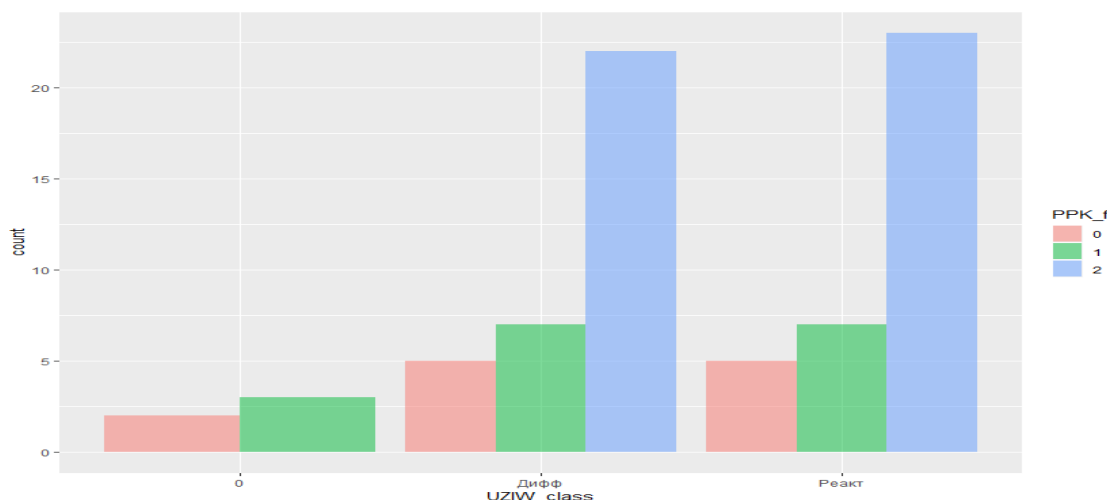


Рисунок 14 – Результаты дисперсионного анализа (ANOVA) изменений на УЗИ в В-режиме, результатов ППП и зависимости от ИМТ

По результатам анализа, вероятность обнаружения изменений ПЖ на УЗИ в В-режиме статистически значимо связано с изменениями на ППП и степенью увеличения ИМТ ($p = 0,036$) (рисунок 14), что соответствует литературным данным [Полякова С. И., 2003]. При этом сочетанного влияния этих факторов не было выявлено, что также соответствует литературным данным [Римарчук Г. В., 2008; Бельмер С. В. и др., 2019].

Таким образом, анализ ультразвуковой (УЗ) картины показал, что ориентир только на УЗИ в серошкальном режиме может привести к гипердиагностике патологии ПЖ. Только совместное использование УЗ-методов с функциональными пробами и оценкой кровотока позволяют объективно оценить картину поражения ПЖ.

Проведенный анализ функционального состояния поджелудочной железы у детей с НС не выявил зависимости от наличия или отсутствия АГ. Отсутствие статистически значимого влияния АГ можно объяснить тем, что практически все дети ($n = 44$; 94%) были на гипотензивной терапии, и АГ была скорригирована.

Разработан диагностический алгоритм выявления поражения ПЖ у детей с НС (рисунок 15)

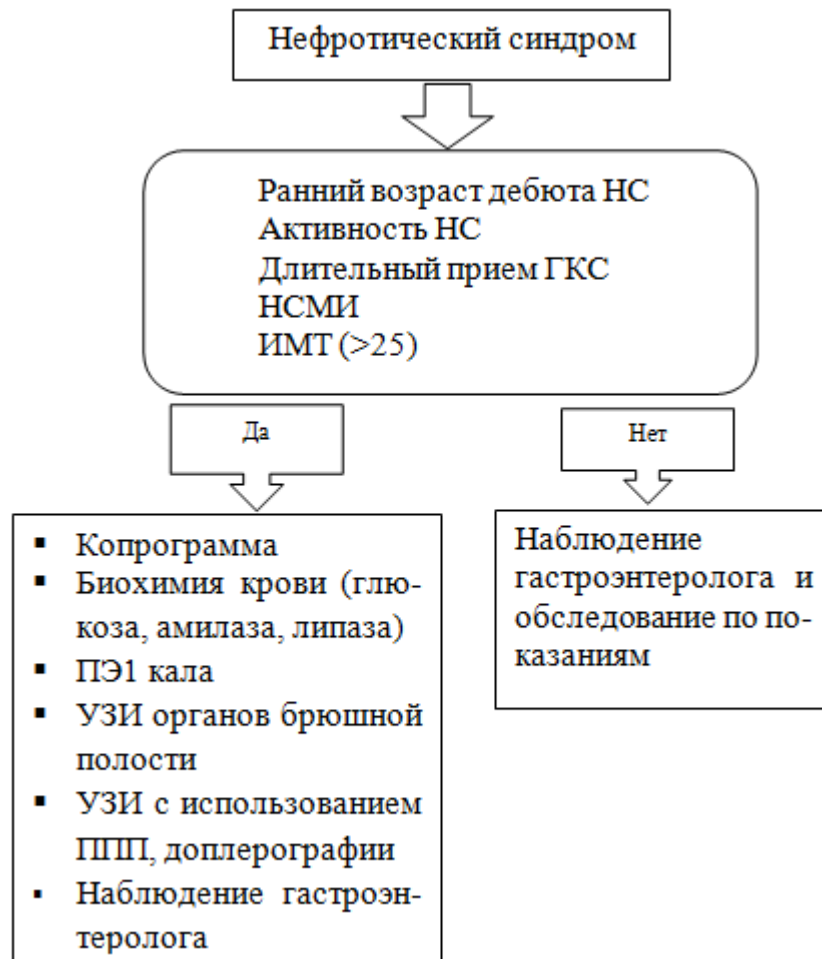


Рисунок 15 – Диагностический алгоритм выявления поражений поджелудочной железы у детей с нефротическим синдромом

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало преобладающую частоту нарушения экзокринной функции поджелудочной железы при развитии НС в сравнении с больными, имеющими хроническую гастродуоденальную патологию и детьми с гематурией. То есть результаты копрологического исследования, определение уровня ПЭ1 кала и комплексное УЗИ позволило выявить нарушение экзокринной функции ПЖ у 2/3 детей с НС. Даже на фоне особой диетотерапии, назначаемой больным с НС, были обнаружены признаки, свидетельствующие о нарушении функциональной активности ПЖ.

Исследованием установлена необходимость обязательной оценки функционального состояния ПЖ у детей с ранним возрастом дебюта НС и длительностью ГКС терапии более 6 месяцев, учитывая в том числе обнаруженные отличительные особенности нарушения гемодинамики паренхиматозных сосудов ПЖ (мозаичность) у детей с данной патологией.

Также было доказано, что в активной фазе НС наиболее информативным методом диагностики экзокринной недостаточности НС является ППП, в отличие от копрограммы и ПЭ1 кала, что, с одной стороны, обусловлено необходимостью соблюдения больными строгой диеты с ограничением жиров и белковых продуктов, а с другой стороны, более выраженными микроциркуляторными

нарушениями в паренхиме органа, что не позволяет выявить изменение функции ПЖ без использования функциональных проб.

Следовательно, на основании полученных результатов для детей с НС определены показания для оценки функционального состояния ПЖ, а именно: выявление стеатореи требует определение ПЭ1 кала и проведение УЗИ органов брюшной полости с использованием функциональных проб (ППП) и оценкой внутриорганного кровотока ПЖ.

ВЫВОДЫ

1. Поражение поджелудочной железы различной степени выраженности выявляется в 90% случаев у детей с НС. Клинический образ поражения поджелудочной железы включает в себя абдоминальный синдром, различную степень выраженности экзокринной недостаточности (абсолютная экзокринная недостаточность поджелудочной железы у одного пациента), по копрограмме креаторея – у 58%, амилорея – у 57%, стеаторея – у 57%). Также эхографические признаки в виде изменения IR (повышение у 30%, снижение у 15%, мозаичность у 24%), нарушения внутриорганного кровотока (50%), изменений микроциркуляций по типу реактивных (23%) и признаки, характерные для хронического панкреатита (62%).

2. При нефротическом синдроме установлена прямая зависимость функциональных нарушений поджелудочной железы от раннего возраста дебюта и активности нефротического синдрома.

3. Выявлена взаимосвязь кумулятивной дозы и длительности приема глюкокортикостероидов с поражением поджелудочной железы, сопровождающимся относительной экзокринной недостаточностью у детей с нефротическим синдромом.

4. Предрасполагающими факторами функциональных нарушений ПЖ у детей с НС являются: возраст дебюта, активность НС, большая кумулятивная доза преднизолона, морфологический вариант НС (минимальные изменения), ИМТ (повышение более 25).

5. Разработан научно-обоснованный диагностический алгоритм поражения поджелудочной железы у детей с нефротическим синдромом, который основан на индивидуальном подходе, учитывающем возраст дебюта, активность, особенности иммуносупрессивной терапии, морфологической картины, ИМТ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для своевременного выявления экзокринной недостаточности поджелудочной железы всем детям с нефротическим синдромом рекомендуется комплексное обследование, включающее копрологический метод исследования, определение ПЭ1 кала, комплексное УЗ-обследование ПЖ.

2. Для оценки состояния ПЖ у детей с НС необходимо проведение УЗИ ПЖ с использованием функциональных проб и оценкой внутриорганного кровотока. При выявлении косвенных признаков ХП решить вопрос о назначении ферментотерапии.

3. У детей с НС, имеющих предикторы поражения поджелудочной железы в виде раннего возраста дебюта НС, длительной глюкокортикостероидной терапии,

морфологического варианта НС (НС с минимальными изменениями), изменение ИМТ (более 25), мужской пол для ранней диагностики поражения поджелудочной железы и определения дальнейшей тактики ведения необходимо комплексное исследование поджелудочной железы и наблюдение гастроэнтеролога.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бекмурзаева, Г. Б. Функциональное состояние поджелудочной железы у детей с гломерулонефритом по данным ультразвукового исследования с использованием постпрандиальной пробы / Г.Б. Бекмурзаева, Л.А. Полещук, И.М. Османов // Материалы X Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». – Москва, 2011. – С. 193.

2. Бекмурзаева, Г. Б. Поражение поджелудочной железы у детей с нефротическим синдромом / Г.Б. Бекмурзаева, Л.А. Полещук // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57, № 1. – С. 54–57. 4/2 с. ИФ = 0,838.

3. Бекмурзаева, Г. Б. Клинико-функциональное состояние поджелудочной железы у детей с нефротическим синдромом / Г.Б. Бекмурзаева, И.М. Османов, О.В. Шатохина, Л.А. Полещук // Вопросы детской диетологии. – 2012. – № 10 (5). – С. 12–16. 5/1,25. ИФ = 0,725.

4. Бекмурзаева, Г. Б. Оценка экзокринной функции поджелудочной железы у детей с нефротическим синдромом по данным ультразвукового исследования с использованием постпрандиальной пробы / Г.Б. Бекмурзаева, Л.А. Полещук, И.М. Османов // Материалы XI Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» // Российский вестник перинатологии и педиатрии: приложение. – 2012. – Т. 57. – №5 (2). – С. 151. ИФ = 0,838.

5. Бекмурзаева, Г. Б. Функциональное состояние поджелудочной железы у детей с нефротическим синдромом по данным ультразвукового исследования с использованием постпрандиальной пробы / Г.Б. Бекмурзаева, Л.А. Полещук, О.В. Шатохина, И.М. Османов // Материалы XI Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» // Российский вестник перинатологии и педиатрии: приложение. 2012. – Т. 57. – № 5 (2). – С. 151. ИФ = 0,838.

6. Bekmurzaeva, G. B. Pancreas function evaluation with postprandial ultrasound in children with nephritic syndrome / G. B. Bekmurzaeva, L. A. Poleschuk, I. M. Osmanov // Pediatric Nephrology. – 2012. – № 27 (1605). – P. 1708. IF = 2,676.

7. Бекмурзаева, Г. Б. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы у детей с нефротическим синдромом / Г.Б. Бекмурзаева, И.М. Османов, П.В. Шумилов // Педиатрия. – 2013. – Т. 92. – № 6. – С. 20–24. 5/1,6. ИФ = 0,577.

8. Бекмурзаева, Г. Б. Экзокринная функция поджелудочной железы у детей с нефротическим синдромом / Г.Б. Бекмурзаева, И.М. Османов // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2014. – № 3. – С. 74–79. 6/3. ИФ = 0,199.

9. Бекмурзаева, Г.Б. Состояние поджелудочной железы у детей с нефротическим синдромом / Г.Б. Бекмурзаева, И.М. Османов, Л.А. Полещук // Материалы XXVII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – Москва, 2020. – С. 9–10.

10. Бекмурзаева, Г.Б. Поражение поджелудочной железы у детей с нефротическим синдромом / Г.Б. Бекмурзаева, И.М. Османов // Медицинский совет. – 2021. – № 1. – С. 134-143. 10/5. ИФ = 0,565.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
 АД – артериальное давление
 ГКС – глюкокортикостероиды
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 ИВД – импульсно-волновая доплерография
 ИМТ – индекс массы тела
 ИФА – иммуноферментный анализ
 НС – нефротический синдром
 НСМИ – нефротический синдром с минимальными изменениями
 ПЖ – поджелудочная железа
 ППК – постпрандиальный коэффициент
 ППП – постпрандиальная проба
 ПЭ1 – панкреатическая эластаза 1
 СЗНС – стероидзависимый нефротический синдром
 СМАД – суточное мониторирование артериального давления
 СРНС – стероидрезистентный нефротический синдром
 СЧНС – стероидчувствительный нефротический синдром
 УЗ - ультразвук
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ХП – хронический панкреатит
 ХПН – хроническая почечная недостаточность
 ЦДК – цветовая доплерография
 IR – индекс резистентности
 ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
 ФСГС- фокально-сегментарный гломерулосклероз