

Федеральное государственное автономное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования «Российский национальный  
исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**Бекмурзаева Гульфизат Баудиновна**

**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
У ДЕТЕЙ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Османов Исмаил Магомедтагирович

Москва – 2021

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1 Современные представления о поражении поджелудочной железы у детей с нефротическим синдромом.....	10
1.2 Современные методы диагностики заболеваний поджелудочной железы.....	18
1.3 Роль ультразвуковых исследований в диагностике заболеваний поджелудочной железы .....	23
Глава 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	27
2.1 Клиническая характеристика с нефротическим синдромом .....	27
2.2 Клиническая характеристика детей группы сравнения .....	35
2.3 Общеклинические методы исследования .....	39
2.4 Специальные методы исследования.....	41
2.4.1 Морфологическое исследования биоптатов почечной ткани .....	41
2.4.2 Копрологический метод исследования.....	41
2.4.3 Определение активности панкреатической эластазы-1 кала.....	42
2.4.4 Ультразвуковое исследование с определением почечной и панкреатической гемодинамики.....	43
2.5 Постпрандиальное ультразвуковое исследование.....	45
2.6 Статистический анализ данных .....	46
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	47
3.1 Клинико-лабораторная характеристика детей с нефротическим синдромом.....	47
3.2 Характеристика патогенетической терапии .....	49
3.3 Характеристика осложнений течения нефротического синдрома и проводимой терапии .....	55

3.4 Характеристика состояния почечного кровотока у детей с нефротическим синдромом.....	58
3.5 Характеристика сопутствующей патологии у детей с нефротическим синдромом.....	59
3.6 Клинико-anamнестические данные обследованных детей с нефротическим синдромом.....	61
Глава 4. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	65
4.1 Оценка результатов копрологического метода исследования.....	65
4.2 Оценка результатов исследования панкреатической эластазы-1 кала.....	77
Глава 5. ЭХОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ.....	85
5.1 Ультразвуковое исследование поджелудочной железы в В-режиме.....	85
5.2 Ультразвуковое исследование поджелудочной железы с использованием постпрандиальной пробы.....	87
5.3 Ультразвуковое исследование поджелудочной железы в режиме доплерографии (ЦДК, ЭД, ИД).....	101
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	123
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	126
Приложение А (информационное) Значения 50-го и 90-го перцентиля АД по данным суточного мониторирования АД у детей и подростков в зависимости от пола и роста.....	146
Приложение Б (справочное) Показатель индекса массы тела по возрастам.....	148

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность и степень разработанности темы исследования**

Актуальность данной проблемы обусловлена тем, что нефротический синдром (НС) до сих пор занимает одно из ведущих мест среди патологии почек в детском возрасте. По данным эпидемиологических исследований, распространенность заболевания составляет 12–16 случаев на 100 000 детей [Шилов Е. М., 2020; Шумилов П. В. и др., 2018; Игнатова М. С., Длин В. В., 2017; Ishikura K. et al., 2015].

Научные исследования свидетельствуют о том, что отечный синдром, артериальная гипертензия (АГ) и нарушения, возникающие на микроциркуляторном уровне при гломерулонефритах, способствуют замедлению и уменьшению кровотока в ПЖ, что приводит к развитию гипоксии ПЖ [Логинов А. С. и др., 2000; Do J. H., 2015], метаболическим расстройствам.

В условиях обменных и микроциркуляторных нарушений, применяемой терапии у детей с НС [Раимкулова Н. Р. и др., 2017; Шилов Е. М., 2020; Шумилов П. В. и др., 2018; Папаян А. В., Савенкова Н. Д., 2008; Игнатова М. С., Длин В. В., 2017; О Каллагхан К. А., 2009; Цыгин А. Н. и др., 2015] существенно возрастает риск вторичного поражения ПЖ [Логинов А. С. и др., 2000; Do J. H., 2015; Полякова С. И., 2003; Sztéfko K., Panek J., 2001; Римарчук Г. В., 2008; Римарчук Г. В., Полякова С. И., 2000; Бельмер С. В. и др., 2019].

Исследование аутопсийных материалов поджелудочной железы (ПЖ) у детей, умерших от гломерулонефрита, выявило гистоморфологические изменения у 35,7% детей в виде острого интерстициального панкреатита и панкреонекроза [Зокиров Н. З., 1998; Бубнова Н. И., 1968; Аль-Хаким А., 1994].

Патогенетическое лечение НС предусматривает назначение глюкокортикостероидной и цитостатической терапии. Согласно международным схемам, начинают патогенетическую терапию НС с глюкокортикостероидов (ГКС) [Шилов, 2020; Шумилов П. В. и др., 2018; Папаян А. В., Савенкова Н. Д., 2008; Игнатова М. С., Длин В. В., 2017, Игнатова М. С., 2011; Игнатова М. С.,

Вельтищев Ю. Е., 1989; Лойман Э. М. и др., 2010; Настаушева Т. Л. и др., 2017; Жданова О. А. и др., 2017; Larkins N. et al., 2016; Ishikura K. et al., 2015; Hjorten R. et al., 2016]. Иммуносупрессивная терапия ГКС способствует изменению внешнесекреторной активности ПЖ, гиперкоагуляции и увеличению вязкости панкреатического секрета [Бельмер С. В. и др., 2019; Губергирц Н. Б., 2000; Yahiaoui N. et al., 2017].

Все вышесказанное приводит к поражению ткани поджелудочной железы и развитию острого и/или хронического панкреатита.

Вместе с тем в научной литературе до сих пор мало работ, посвященных изучению функционального состояния ПЖ у детей с заболеваниями почек. Поздняя диагностика поражения ПЖ и отсутствие коррекции может существенно влиять на здоровье и качество жизни пациентов. Существует необходимость в изучении функционального состояния ПЖ у детей с НС для улучшения понимания патогенеза возможного вовлечения в патологический процесс и оптимизации профилактической и лечебной тактики.

Цель работы – 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**

Установлена гетерогенность причин (возраст дебюта, кумулятивная доза и продолжительность терапии ГКС, активность нефротического синдрома, морфологический вариант – НС с минимальными изменениями, (индекс массы тела 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.

### **Практическая значимость**

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 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 преднизолона, морфологический вариант, повышение индекса массы тела (ИМТ) более 25), которые играют важную роль в своевременном выявлении ранних признаков нарушения функционального состояния поджелудочной железы.

### **Личный вклад 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 и подготовку основных публикаций по выполненной работе. Автор сформулировал основные положения работы, выводы и практические рекомендации.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность полученных данных обеспечивается достаточным и репрезентативным объемом выборок обследованных пациентов, использованием современных методов статистической обработки. 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 14.12.2009г., экспертного заключения от 24.06.2020г.).

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 05.03.2020г., 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.).

### **Внедрение результатов работы**

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность работы отделения нефрологии ГБУЗ ДГКБ им. З. А. Башляевой ДЗМ (г.Москва) с 2015г.,

акт внедрения от 03.03.2020г. 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 2015г, акт внедрения с 03.03.2020г.

### **Публикации по теме диссертации**

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 5 – в журналах, рекомендованных в перечне ВАК Минобрнауки РФ.

### **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.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Современные представления о поражении поджелудочной железы у детей с нефротическим синдромом

Выделяют абсолютную и относительную экзокринную панкреатическую недостаточность [Захарова И. Н., Холодова И. Н., 2017; Хавкин А. И., 2013; Бельмер С. В. и др. 2019; Fieker A. et al., 2011; Struyvenberg M. R. et al., 2017; Цветкова Л. Н., 2003]. Причины поражения ПЖ у детей многочисленны [Бокова Т. А., 2014; Полякова С. И., 2003; Sankararaman S. et al., 2019; Алешина Е. И. и др., 2011; Дмитриев А. Н., 2003; Зокиров Н. З., 1998; Аль-Хаким А., 1994; Капранов Н. И., Каширская Н. Ю., 2011; Кисляков В. А. и др., 2010; Маев И. В., Кучерявый Ю. А., 2009; Самойлова О. П., 2006; Фамочкин И. И., 1998; Литвинова М. М. и др., 2018; Singh V. K. et al., 2017; Lorenzo D. et al., 2017; Antonini F. et al., 2016; Khafizov K. F. et al., 2018; Шавлохова Л. А., 2003; Гудзенко Ж. П., 1967; Мазурин А. В., 1991; Мухина Ю. Г. и др., 2002].

В литературных источниках приводятся различные данные о распространенности панкреатита у детей. Возможно, это связано с тем, что «начальные, легко протекающие формы острого панкреатита трудно выявить клинически и у детей они своевременно не распознаются» [Завьялкин В. А., 2006; Римарчук Г. В., 1985; Римарчук Г. В., 2008; Буторова Л. И. и др., 2008; Захарова И. Н. и др., 2012; Барская М. А., Завьялкин В. А., 2016; Бельмер С. В. и др., 2019; Perbtani Y., Forsmak S. E., 2019]. «Доля острого и хронического панкреатита в структуре гастроэнтерологической патологии составляет 5–25%» [Белоусова Е. А., Златкина А. Р., 1998; Соловьева А. Л. и др., 1998; Хендерсон Д. М., 1997; Hildebrand P. et al., 1998; Рылова Н. В., 2010; Захарова И. Н., Холодова И. Н., 2017; Guda N. M., Freedman G., 2018]. Такой эпидемиологический разброс связан как с различными диагностическими возможностями, так и с отсутствием единых четких показателей при верификации нозологической формы заболевания [Parniczky A. et al., 2016; Lohr, 2017; Бельмер С. В. и др., 2019]. В большинстве

случаев ХП (хронический панкреатит) развивается как вторичное заболевание и только в 14% случаев – как первичное [Римарчук Г. В., 2008]. Вторичный панкреатит как следствие патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) может развиваться в результате «нарушения оттока панкреатического секрета, заболеваний двенадцатиперстной кишки, повышения интрадуоденального давления различного происхождения, патологии желчевыводящих путей, преждевременной активации панкреатических ферментов в ткани ПЖ» [Маев И. В., Кучерявый Ю. А., 2009; Коротько Г. Ф., 2005; Мерзликин Н. В. и др., 2014; Бельмер С. В. и др., 2019].

Этиологическими факторами, не связанными с патологией пищеварительного тракта, могут быть различные инфекционные заболевания, глистные инвазии, травмы, патологии эндокринной системы и соединительной ткани, аллергические заболевания, хроническая почечная недостаточность (ХПН), системные процессы с нарушением микроциркуляции вследствие артериальной гипертензии (АГ), гиперкоагуляция, изменения онкотического и осмотического давления в кровяном русле и окружающих тканях, токсическое воздействие некоторых лекарственных средств – глюкокортикостероидов, фуросемида, нестероидных противовоспалительных средств, антибиотиков и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента [Бокова Т. А., 2014; Дмитриев А. Н. 2003; Киричук В. Ф., 1997; Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А., 2003; Логинов А. С. и др., 2000; Самойлова О. П., 2006; Фаустов Л. А. и др., 2002; Фомочкин И. И., 1998; Alberti-Flor J. J. et al., 2005; Di Fazano C. S. et al., 1999; Dobszai D., Matrai P., 2019; Domschke S. et al., 1993; Fang C. C. et al., 1996; Felig D. M., Topazian M., 1996; Golay V., 2012; Griesce-Philippi J. I. et al., 2010; Kawa S. et al., 2014; Kota S. K., 2012; Linssen M. M. et al., 2011; Liviu L. et al., 1996; Mallory A. et al., 1988; Nango D. et al., 2019; Pretis N. D. et al., 2018; Mikolasevic I. et al., 2016; Rassiati E. et al., 2003; Renkes P. et al., 2003; Sammet D., 1998; Tenner P. P., 2014; Vicaud E., 1992; Yoshizawa Y. I. et al., 1999; Li Y. I. et al., 2000; Aljebab F. et al., 2016; Aljebab F. et al., 2017; Glueck C. J. et al., 1994; Sankararaman S. et al., 2019; Kumar S., Garipey C. E., 2013].

«Повреждение ПЖ при системных процессах связано с высвобождением значительного количества вазоактивных медиаторов, что ведет, с одной стороны, к прямому повреждению паренхимы и, с другой стороны, к нарушению микроциркуляции в органе, к его ишемии, вторичному повреждению с последующим склерозированием» [Оноприев В. И. и др., 2002; Пыков М. И. и др., 2014; Эльдарханова А. И., 2006; Bockman D. E., 1992; Chen C. C. et al., 1999; Inoue K. et al., 2003; Mann O. et al., 2009; Menger M. D. et al., 1996, 2001; Sendur R., Pawlik W. W., 1996; Struijker-Boudier H. A. et al., 1992; Vicaut E., 1992; Бельмер С. В. и др., 2019; Bloechle C. et al., 1998].

### **Патогенез поражения ПЖ**

Патогенетические механизмы поражения ПЖ до конца не изучены. Единого представления о патогенезе хронического панкреатита до настоящего времени не сформулировано.

«Среди патофизиологических механизмов развития хронического панкреатита выделяют дисбаланс между содержанием панкреатических ферментов и их ингибиторов. Следствием этого является активация протеолиза с деструкцией ацинарной ткани и развитие недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ» [Коротько Г. Ф., 2005; Ивашкин И. Т. и др., 2002; Barrett A. et al., 2012; Braganza J. M., 2011; Wejnarska K. et al., 2016; Beer S., Mössner J., 2017]. «Протеолиз сопровождается повышением уровня гистамина и кининов, что вызывает расстройство гемодинамики» [Благовидов Д. Ф., Благовидов Д. С., 1976; Conwell D. L. et al., 2014; Dembinski A. et al., 2001; DiMagno E. P. et al., 2019]. В связи с тем, что у детей отмечается высокая активность ингибиторных систем, патологический процесс в ПЖ у них, как правило, ограничивается только отечной стадией, не достигает степени некроза [Белоусова Е. А., Златкина А. Р., 1998; Ивашкин И. Т. и др., 2002; Guda N.M., 2018; Horstmann O. et al., 1999; Manohar M. et al., 2017].

«Большая роль в патогенезе воспалительных заболеваний ПЖ отводится нарушению оттока панкреатического секрета и дуоденостазу» [Ивашкин И. Т. и др., 2002; 115. Griesche-Philippi J. I. et al., 2010; Kawa S. et al., 2014; Konturek S. J. et al., 1993; Li Y. I. et al., 2000; Braganza J. M., 2011]. «Указанные состояния чаще

всего наблюдаются при патологии верхних отделов ЖКТ. Так, при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки возможен спазм сфинктера Одди и/или отек дуоденального соска. Гастродуоденит сопровождается застоем пищевого химуса в двенадцатиперстной кишке и дискинезией данной области. Эти состояния приводят к забросу кишечного сока с содержащейся в нем энтерокиназой в панкреатический проток, в результате чего происходит превращение трипсиногена в трипсин» [Полещук Л. А., 2010]. Трипсин активирует лизосомальные ферменты и протеиназы, что ведет к протеолитическому некробиозу панкреацитов [Благовидов Д.Ф., 1976 Мазурин А.В., 1991; Antonini F. et al., 2016; Conwell D.L., 2014, Dembinski A, 2001, Dixit A. et al., 2016; Решетиллов Н. Р. и др., 1997; Manohar M. et al., 2017; Мухина Ю. Г. и др., 2002]. Особую роль указанные расстройства приобретают в случае аномалий развития ПЖ (в том числе при сужении протоковой системы), нарушения иннервации, сдавления соседними органами [Кучерявый Ю. А., 2009; Tom K. Lin, 2018; Hoffmeister A. I. et al., 2012; Rabinovich A. et al., 2006].

Интересна теория вторичных изменений в ПЖ, происходящих в результате интестинальных эндокринопатий [Логинов А. С. и др., 2000; Коротько Г. Ф., 2005; Бельмер С. В. и др., 2019]. Согласно данной теории, «заброс соляной кислоты из желудка способствует закислению среды в двенадцатиперстной кишке, что приводит к непрерывной выработке энтерохромоаффинными клетками секретина, который стимулирует ПЖ с последующим формированием ее отека» [Шавлохова Л. А., 2003].

«Ключевым звеном патогенеза поражения ПЖ являются как локальные нарушения микроциркуляции на уровне ПЖ, так и системные» [Бельмер С. В. и др., 2019]. «Богатое кровоснабжение ПЖ и внутриорганные артериальные анастомозы обеспечивают, с одной стороны, чрезвычайную пластичность артериального русла железы в условиях нарушенного кровотока за счет быстрого перераспределения крови, а с другой – определяют скорость развития необратимых изменений паренхимы» [Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А., 2003]. Эти патологические изменения способствуют поступательному нарастанию дистрофических и

атрофических изменений в ПЖ с развитием внешнесекреторной недостаточности [Дмитриев А. Н., 2003; Маев И. В., Кучерявый Ю. А., 2009; Костюченко А. Л., Филин В. И., 2000; Фаустов Л. А. и др., 2002; Wejnarska K. et al., 2016; Хендерсон Д. М., 1997]. Нарушения терминального кровообращения в ПЖ оказывают негативное влияние как на ее внешне-, так и на внутрисекреторную функции [Дмитриев А. Н., 2003; Коротько Г. Ф., 2005; Bockman D. E., 1992; Menger M. D. et al., 2001; Mann O. et al., 2009; Manohar M. et al., 2017; Sendur R., Pawlik W. W., 1996].

«Гипертрофия мышечного слоя, гиперэластоз, дистонические изменения артерий среднего и малого калибра были выявлены в 30% случаев по данным морфологического исследования резецированных участков ПЖ. Участки спазма и пареза артериального отдела сосудов, стаза крови в них соседствовали с очагами периваскулярных изменений и отека» [Аль-Хаким А., 1994; Зокиров Н.З., 1998; Inoue K. et al., 2003]. «Инвагинация спазмированного проксимального участка в паретически расширенный дистальный» [Фаустов Л. А. и др., 2002; Маев И. В., Кучерявый Ю. А., 2009]. Было сделано заключение, что «морфологические изменения и степень функциональной недостаточности находятся в прямой зависимости от степени сосудистой окклюзии» [Дмитриев А. Н., 2003].

Обнаружено, что «для пациентов с метаболическим синдромом характерны как функциональные, так и органические изменения сосудов ПЖ. При этом нарушения внутриорганного кровообращения более выражены при ожирении и гиперлипидемии II и IV типов» [Дмитриев А. Н., 2003; Бокова Т. А., 2014; Полякова С. И., 2003; Dobzai, 2019; Mikolasevic I. et al., 2016; Pretis N. D. et al., 2018; Sztefko K., Panek J., 2001].

### **Поражение ПЖ при нефрологических заболеваниях**

По данным Kroner et. al., у 2/3 пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) отмечается поражение ПЖ, обусловленное тем, что повышенный уровень креатинина в сыворотке крови (более 300 мкг/мл) вызывает гиперсекрецию гастрина, холецистокинина, глюкагона и трипсина [Kroner, 2019]. «Эти данные подтверждают предположение о том, что при ХПН повышена

преимущественно концентрация гормонов, стимулирующих экзокринную функцию ПЖ» [Баранов, 2005; Golay 2012; Маев И. В. и др., 2009].

При заболеваниях почек может повышаться уровень гастрина, который оказывает стимулирующее действие на ПЖ. Установлено, что у пациентов в активном периоде хронических заболеваний почек, гломерулонефрита и пиелонефрита, отмечается дисбаланс продукции и разрушения глюкагона, гастрина, холецистокинина и других гормонов. Неспособность почек катаболизировать ряд полипептидных гормонов приводит к их накоплению с последующими эндокринными и обменными нарушениями. Показано, что «гипергастринемия приводит к гиперсекреции соляной кислоты, набуханию слизистой оболочки желудка. Следствием этого являются выраженные морфологические изменения гастродуоденальной зоны» [Маев И. В., Кучерявый Ю. А., 2009].

Вместе с тем одним из мало изученных аспектов этиопатогенеза поражения ПЖ является НС, характеризующийся выраженной протеинурией (более 3 г в сутки у взрослых и 50 мг/кг в сутки у детей), гиподиспротеинемией, гиперлипидемией, отеками разной степени выраженности [Игнатова М. С., Курбанова Э. Г., 2002; Папаян А. В., Савенкова Н. Д., 2008; Шилов Е.М., 2020; Шумилов П. В. и др., 2018].

По данным Уголева А. М. и Пермякова Н. К., протеолитическая активность ПЖ постепенно увеличивается, достигая своего максимума в 4–6 лет, липолитическая – в 9 лет, амилолитическая – к 6–9 годам [Уголев А. М., 1985; Бельмер С. В. и др., 2019]. Активность панкреатических ферментов при рождении и ее дальнейшая динамика сильно зависят от наличия и длительности воздействия агрессивных факторов и имеет адаптивный характер. У детей при незначительной утрате экзокринной функции ПЖ могут наблюдаться выраженные клинические симптомы панкреатической недостаточности, которые обусловлены незрелостью ферментных систем и механизмов регуляции секреции в детском организме. В 80% случаев НС у детей дебютирует в возрасте от 1 года до 7 лет, в 20% случаев – с 7 до 14 лет, чаще у мальчиков (2:1) [Папаян А. В., Савенкова Н. Д., 2008].

Одним из ведущих симптомов НС является гипопротеинемия и протеинурия. В условиях гипоальбуминемии повышается токсичность препаратов, связанных с альбумином. Тяжелая гипопротеинемия может приводить и к экзокринным недостаточностям в связи с дефицитом ферментов [Бельмер С.В., 2019]. Низкая концентрация белка-переносчика железа – трансферрина – приводит к развитию гипохромной микроцитарной железодефицитной анемии и как следствие – к гипоксии.

По данным литературы, заметное повышение триглицеридов в крови может привести к поражению поджелудочной железы [Kota, 2012; Naas M. E., 2016]. Есть данные о том, что гипертриглицеридемия или хиломикронемия может быть причиной панкреатита в 1–7% [Seng-Ian Gan et al., 2006]. Отмечается увеличение заболеваемости острым панкреатитом у детей на фоне гиперлипидемии. По литературным данным, «частота встречаемости достигает 12–38%» [Searles G. E. et al., 2002; Pretis N. D. et al., 2018]. «Патогенетический механизм, ведущий к тяжелому поражению ПЖ, заключается в токсическом воздействии на ткань ПЖ чрезвычайно высоких концентраций свободных жирных кислот, которые не могут быть полностью связаны с сывороточными альбуминами плазмы крови» [Donschke S. et al., 1993].

Пахомова И. Г. (2003) в своей работе продемонстрировала увеличение частоты рецидивов ХП при сочетании с АГ. Присоединение АГ у детей ускоряет патологические изменения на микроциркуляторном уровне, поддерживая воспалительный процесс. По данным Игнатовой М. С. (2011), у детей с НС с минимальными изменениями в 20% случаев сопровождается АГ, частота которой увеличивается при назначении ГКС [Shatat, 2019].

Согласно принятым международным схемам при НС у детей патогенетическую терапию начинают с применения ГКС [Игнатова, М. С. 2017; Папаян А. В., Савенкова Н. Д., 2008; Namasaki Y., 2017]. Именно чувствительность к ним в большой мере определяет прогноз заболевания. Длительная терапия ГКС приводит к метаболическим, микроциркуляторным нарушениям, что в свою очередь

вызывает развитие различных патологических состояний, требующих соответствующей медикаментозной терапии.

Панкреотоксичность стероидов остается спорной темой. Доказано, что как эндогенные, так и экзогенно вводимые ГКС могут модулировать внешнесекреторную активность поджелудочной железы, вызывая как гиперкоагуляцию, так и увеличение вязкости панкреатического секрета. В связи с этим есть специально введенный, но пока официально не принятый термин – «стероидный панкреатит» [Губергирц Н. Б., Христич Т. Н., 2000; Di Fazano C. S. et al., 1999; Felig D. M., Topazian M., 1996; Renkes P. et al., 2003; Nango D. et al., 2019].

Кроме того, для лечения хронических очагов инфекции при НС часто используют антибактериальную терапию, которая способствует развитию сладжа и развитию энзокринной недостаточности поджелудочной железы [Fang C. C. et al., 1996; Gumaste, 1989; Liviu L. et al., 1996; Renkes P. et al., 2003; Rassiat E. et al., 2003; Sammet, 1998].

Одними из осложнений ГКС-терапии является стероид-индуцированный синдром Иценко–Кушинга, ожирение. По данным литературы [Lankisch, 1998], при избыточной массе тела повышается неблагоприятный прогноз течения острого и хронического панкреатита. Полякова С. И. (2003) в своей работе показала, что чем выше индекс массы тела, тем менее выражены компенсаторные возможности ПЖ по сравнению с детьми с гармоничным физическим развитием [Полякова С. И., 2003; Алешина Е. И. и др., 2011; Бокова Т. В., 2014].

### **Стероидный сахарный диабет**

«Назначение ГКС может приводить к различным нежелательным реакциям, среди которых наиболее часто встречаются артериальная гипертензия, остеопороз и стероидный сахарный диабет (ССД)» [Нуруллина Г. И., 2017].

Рецепторы к ГКС присутствуют практически во всех клетках организма. Известно, что экзогенное введение ГКС стимулирует аппетит. «Увеличение уровня свободных жирных кислот, в избытке продуцируемых висцеральным жиром, обеспечивает усиление инсулинорезистентности (ИР), липотоксичности, замедление

метаболизма инсулина в печени. Помимо этого, активация катаболических процессов в периферических тканях приводит к накоплению большого количества субстратов для печеночного глюконеогенеза» [Триголосова И. В., 2016]. «На фоне применения ГКС также отмечается снижение секреции инсулина. Уменьшение секреции инсулина может быть связано как с непосредственным повреждающим эффектом ГКС на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, так и с подавлением активности глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1)» [Триголосова И. В., 2016; Linssen M. M. et al., 2011].

ССД развивается не у всех пациентов. Гришкевич и соавторами было показано, что факторами риска развития ССД у нефрологических пациентов являются гипергликемия, гиперхолестеринемия, высокий индекс массы тела (ИМТ), а также высокодозная (50 мг/сут и более) терапия ГКС [Гришкевич Е. В., 2013]. По данным Триголосовой (2016) и Kim (2011), факторами риска развития ССД являются также ожирение и генетическая предрасположенность к нарушениям углеводного обмена. Для выявления ССД на ранних стадиях у таких пациентов рекомендован обязательный мониторинг уровня глюкозы в крови через 2 часа после приема пищи.

## **1.2 Современные методы диагностики заболеваний поджелудочной железы**

«Ранняя диагностика болезней ПЖ невозможна без применения комплекса лабораторно-инструментальных методов исследования. Несмотря на широкое применение и возрастающую доступность различных методов исследования, к сожалению, остается значительным число диагностических ошибок. Возможна как гипер-, так и гиподиагностика. Затруднениям в диагностике способствуют особенности анатомического расположения ПЖ, большая вариабельность клинических проявлений, низкая специфичность и чувствительность большинства лабораторных тестов.

Большое значение в оценке функционального состояния ПЖ придается определению активности ферментов в крови и моче. Наиболее распространено

изучение активности амилазы, трипсина, его ингибитора, липазы, эластазы в сыворотке крови, а также амилазы, липазы в моче, повышение содержания которых служит одним из важных лабораторных маркеров обострения панкреатита» [Рылова Н. В., 2010].

Повышение уровня иммунореактивного трипсина также не является специфичным и может повышаться при ХПН, раке ПЖ, холецистите, гиперкортицизме [Маев И. В., Кучерявый Ю. А., 2009]. Как следует из публикации Katagawa M. (2007), «выделение трипсина представляет весьма трудную задачу, кроме того, наряду с исследованием трипсина необходимо изучать и содержание в крови его ингибиторов, а также отношение ингибитор/трипсин в сыворотке крови» [Katagawa, 2007] (см. также [Губергирц Н. Б., Христич Т. Н., 2000; Dixit, 2016]).

Противоречивы данные и о диагностической ценности липазы. По мнению Ивашкина Т. В. и соавт., «изучение активности липазы сыворотки крови не имеет каких-либо преимуществ перед исследованием иммунореактивного трипсина или панкреатической изоамилазы» [Ивашкин Т. В. и др., 2002]. По данным других авторов, этот тест является чувствительным и высокоспецифичным (100%) [Domingues, Munoz, 2010].

Литературные данные свидетельствуют о высокой чувствительности (100%) и специфичности (до 90%) определения концентрации фосфолипазы А2 в крови и моче для ХП [Nevalainen, 1999; Винокурова, 2001].

Литературные данные также свидетельствуют, что «ров, активность сывороточной эластазы 1 повышается при панкреатите раньше и удерживается дольше. Так, показано, что повышенный уровень фермента поддерживается в течение 8–10 дней после обострения ХП» [Gumaste V. V., 1994]. В то же время, по данным Маева, «нет корреляции между уровнем гиперэластаземии и степенью деструкции ткани ПЖ и не имеет диагностического значения при функциональной недостаточности» [Маев И. В., Кучерявый Ю. А., 2009].

По данным Римарчук Г. В., у пациентов с хроническим воспалительным процессом в ПЖ могут отмечаться «нормальные показатели уровня ферментов в

крови и моче. В такой ситуации могут иметь диагностическую ценность «провокационные» тесты, при которых исследуют уровень сывороточных ферментов натощак и после стимуляции ПЖ. Повышение уровня ферментов (феномен «уклонения» ферментов) как ответ на введение раздражителей указывает на наличие патологического процесса в ацинарной ткани или может свидетельствовать о наличии препятствия для оттока панкреатического сока» [Римарчук Г. В., 2008].

«Большую роль в изучении состояния ПЖ отводится функциональным методам исследования. Предложено множество методик, изучающих показатели секреторной деятельности ПЖ, но большинство из них инвазивные» [Рылова Н. В., 2010]. Применение этих методик в клинической практике имеет целый ряд ограничений, включая техническую сложность, высокую стоимость, а также возможность возникновения нежелательных реакций в связи с внутривенным введением стимуляторов [Римарчук Г. В., 1985].

Простейшим и доступным методом оценки перевариваемости различных компонентов пищи служит копрологическое исследование. Этот метод исследования позволяет подтвердить наличие экзокринной недостаточности ПЖ [Белоусова А. Э., 1998; Бельмер С. В. и др., 2019]. Однако может оказывать влияние на точность данного метода ряд факторов, «в частности, объем выделяемой в просвет кишечника желчи, ее качественный состав, состояние моторики кишечника, наличие воспалительных процессов в тонкой кишке, терапия ферментативными препаратами, соблюдение больным стандартной диеты с высоким содержанием жира и мясных продуктов и т. п. Учитывая перечисленные ограничивающие факторы, копрологическое исследование можно считать лишь ориентировочным. Тем не менее назначение этого метода исследования оправдано на начальном этапе обследования.

Более достоверную количественную оценку липолитических процессов в кишечнике дает липидограмма кала с определением количества триглицеридов методом тонкослойной хроматографии» [Хендерсон Д. М., 1997].

К маркерам экзокринной недостаточности ПЖ относится панкреатическая эластаза-1 кала (ПЭ1) [Хасанова, 2019; Хавкин А. И., 2013; Рылова, 2018; Бельмер С. В. и др., 2019; Коровина Н. А., 2003; Nisser K., 2001; Masero Carroccio, 1998; Keller, 2015]. Mallory и Travis впервые описали данный фермент в 1975 г., определив его как «протеиназа Е, фермент, который продуцируется только ацинарными клетками ПЖ и не обнаруживается в других органах и тканях». Группа эндопептидаз, принадлежащих к сериновым протеиназам, носит единое название «эластазы» [Яровая, 1985; Domínguez-Muñoz, 1995], их отличительный признак – расположение в их активном центре классической триады из остатков серина, гистидина и аспарагиновой кислоты, которые осуществляют нуклеофильную атаку на пептидные связи белков и приводят к их гидролитическому расщеплению. Эластазы специфичны в отношении пептидных связей, образованных карбоксильными группами аланина, валина, лейцина. «Этот органоспецифический фермент активируется трипсином с образованием ПЭ1. Отличительной особенностью фермента ПЭ1 кала является высокая стабильность при прохождении через кишечник и практически полная резистентность к деградации другими протеиназами и микрофлорой ЖКТ» [Рылова, 2018; Conwell D. L. et al., 2014; Walkowiak, 2004; Amanquah, 2004]. «Данный фермент не разрушается протеиназами, так как продвигается по кишечнику в комплексе с желчными кислотами. Необходимо особо отметить, что концентрация ПЭ1 в фекалиях выше в 5–6 раз, чем в секрете ПЖ» [Sammet, Souweine].

В 1990-х годах немецкой фирмой ScheBoRBioTech разработан метод иммуноферментного определения панкреатической эластазы в стуле. В норме активность эластазы-1 у детей старше месяца и взрослых составляет 200 мкг/г кала. «Колебания этого показателя от 100 до 200 мкг/г свидетельствуют об умеренной степени экзокринной недостаточности ПЖ. В случае снижения активности эластазы-1 менее 100 мкг/г кала диагностируется тяжелая степень поражения железы» [Бельмер С. В. и др., 2019; Рылова, 2018].

«Выгодным отличием исследования концентрации ПЭ1 в кале от другого высокочувствительного метода определения экзокринной функции ПЖ –

панкреазин-секретинного теста – является неинвазивность и относительная простота выполнения» [Barrett A. et al., 2012].

«Существуют и другие широко распространенные методы оценки функции ПЖ, такие как определение фекального жира, химотрипсина, трипсина, амилазы, липазы» [Хавкин А. И., 2013; Рысь; Фамочкин; Митьков]. Эти методы характеризуются низким уровнем чувствительности, специфичности, а также подвержены влиянию рН-среды и целого ряда лекарственных средств [Баранов; Hildebrand P. et al., 1998; Nevalainen; Vanga, 2018]. По сравнению с данными тестами ПЭ1 имеет диагностическую чувствительность 63–100% в зависимости от стадии и формы недостаточности ПЖ. В целом для всех пациентов чувствительность ПЭ1 составляет 93% [Vanga, 2018; Бельмер С. В. и др., 2019; Рылова, 2018].

«В тоже время литературные данные по применению этой методики противоречивы» [Рылова Н. В., 2010]. По мнению одних исследователей, «определение фекальной эластазы-1 является более чувствительным методом по сравнению с другими методами диагностики ХП. Так, сравнительное исследование с целью определения диагностической значимости фекальной липазы и фекальной эластазы показало, что чувствительность и специфичность в оценке экзокринной недостаточности ПЖ фекальной эластазы выше, чем фекальной липазы (87,3% и 77,8%)» [Masero, 2000; Walkowiak J. et al., 2004] (см. также [Nevalainen, 1998; Tsushima, 1998; Leeds, 2011]).

По данным других исследователей, «фекальная эластаза-1 превосходит по чувствительности другие методы диагностики ХП, но недостаточно выявляет случаи с легким и умеренным течением заболевания» [Lankisch P. G. et al., 1998]. Schmidt I. с соавт. (1998) считают, что «оценка уровня фекальной эластазы помогает только в определении тяжелой формы недостаточности экзокринной функции ПЖ», но не в случаях легкой или средней степени тяжести, что может приводить к серьезным диагностическим и клиническим проблемам. При этом результаты лабораторных исследований достоверно не коррелируют с тяжестью

морфологических изменений, которые наблюдаются при ХП [Бельмер С. В. и др., 2019].

Бельмер С. В. и соавт. (2019) считают, что «у пациентов с нормальными значениями эластазы-1 кала и относительной недостаточностью ПЖ, данный метод имеет ограниченное значение. Лишь сопоставив данные эластазы-1 с результатами косвенных тестов (копрограммы или липидограммы кала), можно сделать вывод о вторичном характере пищеварительной недостаточности. Исключением является только первичная липазная недостаточность, при которой на фоне выраженной стеатореи за счет триглицеридов наблюдается нормальное значение фекальной эластазы-1 кала» [Бельмер С. В. и др., 2019].

### **1.3 Роль ультразвуковых исследований в диагностике заболеваний поджелудочной железы**

Среди инструментальных методов наиболее значимым является метод ультразвукового исследования (УЗИ), позволяющий быстро получить ценную информацию о состоянии ПЖ [Шавлохова Л. А., 2003; Dimcevski, 2013; Пыков М. И. и др., 2014; Sato, 2018; Kitano, 2019; Ignee, 2018]. К преимуществам УЗИ относят отсутствие ионизирующей радиации, неинвазивность, возможность визуализации во всех возрастных группах, а также исследование нормальной или пораженной ПЖ в реальном времени и возможность получения изображения органа в различных плоскостях [Glasbrenner, 2002; Ian, 2006; Terrance, 2005; Труфанова, 2016]. У детей железа визуализируется лучше, чем у взрослых. Объясняется это меньшими размерами тела и относительно большей левой долей печени, которая служит акустическим окном [Пыков М. И. и др., 2014; Римарчук Г. В., 2008; Di Serafino, 2018; Сандриков, 2012]. Дистальная часть тела и хвост ПЖ хорошо визуализируются у детей в положении лежа на животе, с использованием левой почки в качестве акустического окна. «Чувствительность УЗИ составляет от 60 до 80%, а специфичность – от 66,2 до 90%» [Пыков М. И. и др., 2014; Шавлохова Л. А., 2003; Wescott H. P., 1995; Mergener K., 1998]. «При

диффузном поражении ПЖ точность метода УЗИ достаточно высока – 87–94%» [Яковенко, 1998; Engjom, 2016]. Показано совпадение прижизненных данных УЗИ с гистологической картиной при ХП по данным аутопсии в 83,3% случаев [Оноприев В. И. и др., 2002]. «Характерными признаками при ХП являются неравномерность контуров ПЖ и изменение ее размеров. При обострении заболевания чаще отмечается увеличение органа, в период ремиссии возможно либо возвращение к нормальным размерам [Яковенко, 1998; Митьков, 2011; Кудрявцева, 2017; Ozgaglayan, 2014], либо даже уменьшение размеров ПЖ» [Пыков М. И. и др., 2014; Dimcevski, et al., 2013; Ortega, 2011]. «Кроме того, может изменяться эхоструктура железы с уменьшением или усилением ее эхогенности» [Логинов А. С. и др., 2000; Masoero, 2000; Пыков М. И. и др., 2014]. Диагноз ХП может быть подтвержден также в случае выявления кальцификатов в ткани органа. «При этом у больных с недлительным анамнезом и редкими обострениями заболевания эхоструктура ПЖ неоднородная, эхосигналы повышенной интенсивности разбросаны по всей паренхиме. В случае длительного течения панкреатита отмечается однородная структура ткани с повышенной эхогенностью» [Vftd, 2009; Glasbrenner, 2002]. Отметим, «что если полагаться только на данные УЗИ в «серошкальном» режиме, это может привести к гипердиагностике ХП» [Dimcevski, 2013; Di Serafino, 2018; Полещук Л. А. и др., 2013].

«Данные о кровотоке можно получить с помощью ультразвуковых приборов (использующих эффект Доплера), таких как цветное доплеровское картирование и доплерометрия» [Полещук Л. А. и др., 2013; Пыков М. И. и др., 2014; Митьков В. В. и др., 2011]. «В связи с тем, что наиболее ранние изменения в ПЖ происходят на уровне микроваскулярного русла, визуализация паренхиматозного кровотока в ПЖ приобретает особое значение для оценки ее состояния» [Бельмер С. В. и др., 2019; Губергирц Н. Б., Христич Т. Н., 2000; Захарова И.Н., 2012; Коротько Г. Ф., 2005; Маев И. В., Кучерявый Ю. А., 2009].

Наиболее обоснованной и популярной во взрослой практике остается кембриджская классификация структурных изменений в ПЖ при ХП, основанная

на данных лучевых методов исследования (УЗИ, компьютерная томография и эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография). Однако данная классификация не отражает ранние стадии поражения ПЖ и клинические характеристики ХП, и у детей мало применима.

«Показатели УЗИ натошак, несомненно, гораздо менее информативны, чем провокационные тесты, выявляющие резерв ферментообразования и наличие адаптационных механизмов в самой ПЖ» [Римарчук Г. В., 2008; Пыков М. И. и др., 2014]. Как и все органы пищеварения, ПЖ подчинена единым законам периодической деятельности. «Основной постпрандиальный ответ ПЖ (до 75%) отмечается в кишечную – III фазу пищеварения в результате инкреции секретина и эндогенного холецистокинина, что приводит к увеличению объема сока, его бикарбонатной щелочности и дегрануляции зимогенных гранул. Секреция фактически реализуется только в пищеварительный период» [Решетилов, 1997; Лебедев, 1987; Уголев А. М., 1985].

«Разработана методика УЗИ ПЖ с использованием пищевой нагрузки, которая позволяет с большей точностью (на 23%), чем традиционное обследование, диагностировать патологию ПЖ (ХП, реактивные изменения ПЖ) [Полякова С. И., 2003]. Ультразвуковое исследование натошак не отражает функциональной активности ПЖ, а после пищевой стимуляции чувствительность УЗИ в диагностике ХП повышается до 93% [Полякова С. И., 2003].

«В многочисленных клинических и экспериментальных работах был определен характер изменений постпрандиального периода при патологии ПЖ. В ряде работ изучен не только сам факт постпрандиальной гиперемии органов пищеварения, но и гуморальная регуляция этого состояния гастроинтестинальными гормонами» [Geenen J. E., 2000; Mizushima T., 2004; Фомочкин, 1998].

«Характер постпрандиальной реакции ПЖ при патологических состояниях может существенно и неоднозначно изменяться. Во многом он определяется способностью к секреции эндогенного холецистокина и адекватной реакции на него» [Augarten A., 1998; Bockman D. E., 1992; Horstmann O. et al., 1999; Mijasaka

К., 1998]. Состояние ишемии как ключевой фактор альтерации и трансформации отека в некроз также оказывает влияние на постпрандиальную реакцию [Киричук, 1997; Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А., 2003; Sendur R., Pawlik W. W., 1996; Menger M. D. et al., 2001; Limmer J. C. et al., 1997; Bloechle C. et al., 1998; Mann O. et al., 2009; Manohar M. et al., 2017].

Диагностика патологии ПЖ является сложной задачей, в особенности у детей. Прежде всего, ввиду отсутствия ярких клинических проявлений патологического процесса. В то же время современные методы лабораторной диагностики поражения ПЖ еще недостаточно применяются в педиатрической практике. В связи с этим актуальным является изучение характера поражения ПЖ при НС у детей и разработка плана для оценки состояния поджелудочной железы.

## Глава 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Клиническая характеристика с нефротическим синдромом

Для решения поставленных задач было обследовано 74 ребенка, что соответствовало критериям включения и исключения, приведенным ниже. Дети находились на лечении и обследовании в отделении наследственных и приобретенных болезней Научно-исследовательского института им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (руководитель – д. м. н., профессор В. В. Длин) и в нефрологическом отделении ГБУЗ ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ (зав. отд. к.м.н. Тамбиева Е.В.). Пациенты были включены в исследование согласно следующим критериям:

*Критерии включения:*

- Возраст от 3 до 18 лет
- ГН, протекающий с НС
- Полный НС в дебюте заболевания
- Терапия ГКС в анамнезе или на момент обследования
- Подписанное информированное согласие на участие в исследовании

*Критерии невключения:*

- Возраст до 3-х лет и старше 18 лет
- Наследственные формы ГН
- Системные заболевания
- ХПН
- Инфекционные заболевания органов мочевой системы
- Отказ подписания информированного согласия на участие в исследовании

Распределение детей по полу представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Распределение детей по полу

	<i>Мальчики, n (%)</i>	<i>Девочки, n (%)</i>	<i>Всего</i>	
			n	%
Исследуемая группа	50 (68)	24 (32)	74	100

Среди 74 детей распределение по полу было следующим: 50 (68%) мальчиков и 24 (32%) девочек.

Проанализирован возраст детей на момент включения в исследование (таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Распределение детей по возрасту

	<i>Возраст, гг.</i>			<i>Всего</i>	
	<i>от 3 до 6, n (%)</i>	<i>от 7 до 12, n (%)</i>	<i>от 13 до 18, n (%)</i>	n	%
Исследуемая группа	21 (28)	41 (56)	12 (16)	74	100

На момент исследования были дети: от 3 до 6 лет ( $n = 21$  28%), в возрасте 7–12 лет ( $n = 41$ ; 56%) и старше 13 лет ( $n = 12$ ; 16%).

Для уточнения нозологической формы заболевания и определения тактики лечения пациентам с НС проводился анализ анамнестических данных (анамнез жизни, болезни и генеалогический), результатов клинико-лабораторного и функционального исследований, а также морфологическое исследование почечной ткани (см. параграф 2.2). По результатам обследования был диагностирован НС, требующий проведения стандартной ГКС-терапии у всех 74 пациентов.

В таблице 2.3 представлена классификация активности и критерии стадии болезни у детей с нефропатиями [Игнатова М. С., Вельтищев Ю. А., 1989].

Таблица 2.3 – Активность и стадии болезни у детей с нефропатиями [Игнатова М. С., Вельтищев Ю. Е., 1989]

<i>Признак</i>	<i>Степень выраженности признака</i>	<i>Степень активности</i>
Экстраренальные изменения	++	III
Обменные сдвиги	++	
Мочевой синдром	++	
Экстраренальные изменения	+	II
Обменные сдвиги	+	
Мочевой синдром	++	
Экстраренальные изменения	–	I
Обменные сдвиги	±	
Мочевой синдром	+	
Экстраренальные изменения	–	0

Распределение пациентов по группам активности в зависимости от степени активности представлено в таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Распределение детей с НС по степени активности

<i>Степень активности</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
0 степень	54	73
I степень	14	19
II степень	6	8
III степень	0	0
Всего	74	100

Как следует из таблицы 2.4 стадия клинико-лабораторной ремиссии диагностирована у 54 (73%) детей с НС, у 14 больных (19%) – I степень активности, у 6 (8%) пациентов – II степень. Большое число детей в стадии ремиссии НС можно объяснить тем, что у 86,5% детей диагностирован стероидчувствительный вариант НС.

Проведен анализ частоты рецидивов НС у детей (таблица 2.5): часто рецидивирующее течение – более 2 обострений в течение 6 месяцев, редко рецидивирующее – менее 2 обострений в течение 6 месяцев.

Таблица 2.5 – Распределение детей по течению НС

<i>Течение НС</i>	<i>n = 74</i>	<i>%</i>
– часто рецидивирующее	18	24
– редко рецидивирующее	34	46
– персистирующее	10	14
Дебют	8	11
Ремиссия	4	5
Всего	74	100

Из 74 проанализированных пациентов у 34 (46%) выявлялось редко рецидивирующее течение, у 18 детей (24%) – часто рецидивирующее, персистирующее течение – у 10 (14%), у 8 детей (11%) был дебют НС, и 4 ребенка были в ремиссии (5%).

У детей с НС артериальная гипертензия часто является сопутствующим заболеванием или присоединяется на фоне проводимой терапии. Распределение детей по частоте АГ представлено в таблице 2.6.

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.

Таблица 2.6 – Распределение детей с НС по наличию АГ

	<i>n</i>	%
Дети с АГ	49	66
Дети без АГ	25	34
Всего	74	100

Лечение было эффективным у 25 детей с НС, у 19 детей АГ плохо корригировалась. У 11 детей АГ впервые выявлена по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД) (на момент включения в группу без терапии). У 25 (34%) детей с НС по результатам СМАД и разового измерения артериального давления (АД) не выявлена АГ. Подробная характеристика АГ и проведенная терапия описаны в разделе клинической характеристики больных (глава 3).

Все дети в дебюте НС получали ГКС и при обострениях, если были стероидчувствительными или стероидзависимыми. Средняя длительность ГКС-терапии при манифестации или обострении составляла в среднем 6 месяцев. Для анализа влияния стероидной терапии на функциональное состояние ПЖ дети с НС были разделены на две группы в зависимости от длительности непрерывной ГКС-терапии (таблица 2.7).

Таблица 2.7 – Распределение детей с НС в зависимости от длительности ГКС-терапии

<i>Длительность непрерывной ГКС-терапии</i>	<i>n</i>	%
менее 6 месяцев	17	23
более 6 месяцев	57	77
Всего	74	100

Как следует из таблицы 27, длительность непрерывной ГКС-терапии до 6 месяцев была у 17 детей (23%) с НС ( $M \pm m$  3,35±0,08 месяцев), а более 6 месяцев – у 57 (77%) ( $M \pm m$  25,5±4,8 месяцев).

По данным литературы [Уголев А. М., 1985], функциональная активность ПЖ нарастает постепенно к 7–9 годам, что и определило распределение детей на две группы в зависимости от возраста дебюта НС (таблица 2.8).

Таблица 2.8 – Распределение детей в зависимости от возраста дебюта НС

<i>Возраст дебюта</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
до 7 лет	55	74
старше 7 лет	19	26
Всего	74	100

Дебют НС до 7 лет диагностирован у 55 (74%) детей ( $M \pm m$  3,34 $\pm$ 1,57 лет), в возрасте старше 7 лет – у 19 (26%,  $M \pm m$  9,9 $\pm$ 2,82 лет).

Эффективность иммуносупрессивной терапии оценивалась по наличию или отсутствию клинико-лабораторной ремиссии после назначения адекватных курсовых и возрастных доз ГКС (таблица 2.9).

Таблица 2.9 – Распределение детей в зависимости от чувствительности к глюкокортикостероидной терапии

<i>Чувствительность к ГКС-терапии</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
СЗНС	40	54
СЧНС	24	32
СРНС	10	14
Всего	74	100

В зависимости от чувствительности к ГКС-терапии дети с НС были разделены на стероидзависимых (СЗНС) ( $n = 40$ ; 54%), стероидчувствительных (СЧНС) ( $n = 24$ ; 32%) и стероидрезистентных (СРНС) ( $n = 10$ ; 14%).

Основным фактором, определяющим характер, прогноз НС и успех терапии, являются морфологические изменения почечной ткани. Всем пациентам со СРНС (согласно международным стандартам), детям с СЗНС и с часто рецидивирующим

течением перед назначением или сменой иммуносупрессивной терапии проводилось морфологическое исследование почечной ткани (таблица 2.10). Из 74 обследованных детей с НС пункционная нефробиопсия проведена 20 пациентам.

Таблица 2.10 – Морфологические варианты поражения почек у детей с НС

<i>Морфологические варианты</i>	<i>СЧНС</i>	<i>СЗНС</i>	<i>СРНС</i>
Минимальные изменения	3	9	–
Фокально-сегментарный гломерулосклероз	–	–	8

Выявленные при пункционной нефробиопсии варианты поражения почечной ткани различались у детей в зависимости от чувствительности к терапии. Необходимо отметить, что фокально-сегментарный гломерулосклероз встречался только в группе со СРНС. У детей с СЧНС и СЗНС выявлен морфологический вариант, характеризующий НС с минимальными изменениями.

По морфологическому варианту дети были разделены на две группы: НС с минимальными (НСМИ) изменениями диагностирован у 12 (13%) детей и ФСГС (фокально-сегментарный гломерулосклероз) – у 8 (11%) больных.

Проведен анализ распределения детей с НС по виду вскармливания на первом году жизни и ИМТ (таблица 2.11).

Таблица 2.11 – Распределение детей с НС в зависимости от вида вскармливания на первом году жизни

<i>Вид вскармливания</i>	<i>&lt; 6 месяцев, n = 74 (%)</i>	<i>&gt; 6 месяцев, n = 74 (%)</i>
Грудное	30 (41)	18 (24)
Смешанное	21 (28)	22 (30)
Искусственное	23 (31)	34 (46)
Всего	74 (100)	74 (100)

Как видно из таблицы 2.11, только 41% детей находились на естественном вскармливании первые месяцы жизни, 28% детей получали смешанное

вскармливание и каждый третий (31%) – вскармливание смесями. Во втором полугодии жизни значительно сократилось количество детей на естественном вскармливании (с 30 до 18 человек), возросло число пациентов (с 23 до 34) на искусственном виде вскармливания.

Имеются работы [Перлмуттер Д., 2017], рассматривающие искусственное вскармливание фактором повышенного риска развития различных заболеваний в дальнейшей жизни, что связано с изменениями микробиоты кишечника у здоровых младенцев. Польза бактерий *Lactobacillus* заключается в том, что они создают умеренно кислую среду, в которой сокращается рост патогенных бактерий. *Lactobacillus* обладают способностью использовать молочный сахар, лактозу, в качестве «топлива». Благодаря этому новорожденные перерабатывают лактозу, содержащуюся в грудном молоке.

Интерес представлял анализ ИМТ (приложение Б) у пациентов с НС (таблица 2.12).

Таблица 2.12 – Распределение детей с НС в зависимости от ИМТ

<i>ИМТ, %</i>	<i>n = 74</i>	<i>%</i>
18,5–24,9	64	86
25,0–29,9	7	10
30,0–34,9	3	4
Всего	74	100

У 64 детей (86%) ИМТ был в пределах нормы, у 7 (10%) отмечена избыточная масса тела (ИМТ 25–29,9%) и у 3 детей (4%) диагностировано ожирение (ИМТ 30–34,9%). Ретроспективный анализ амбулаторных карт не выявил данных (отсутствие записи массы тела и роста ребенка старше 1 года), представленный анализ проведен на основании данных осмотра на момент включения в исследуемую группу.

Как видно из таблицы 2.12, у 10% детей отмечалась избыточная масса тела, а у 4% – ожирение. Мы привыкли считать проблему ожирения или избыточного

веса чисто математической – количество потребляемых калорий превышает количество расходуемых. При этом последние исследования свидетельствуют, что кишечная микробиота играет основополагающую роль в энергетической динамике организма, т. е. влияет на уравнение с потреблением и расходом калорий [Перлмуттер Д. 2017].

## 2.2 Клиническая характеристика детей группы сравнения

Дети находились на лечении и обследовании в гастроэнтерологическом центре Научно-исследовательского института им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (руководитель – д. м. н., профессор А.И. Хавкин) и в педиатрическом и нефрологическом отделениях ГБУЗ ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ (главный врач – д. м. н., профессор Османов И.М.).

Одну группу сравнения составили дети с гастродуоденальной патологией, вторую группу сравнения – пациенты с гематурическим синдромом. Пациенты были включены в исследование согласно следующим критериям:

### *Критерии включения:*

- Возраст от 3 до 18 лет
- Гастродуоденальная патология, без заболеваний почек (группа сравнения I)

– Гематурический синдром

– Отсутствие терапии ГКС в анамнезе и на момент включения

– Подписанное информированное согласие на участие в исследовании

### *Критерии невключения:*

– Возраст до 3-х лет и старше 18 лет

– Нефротический синдром

– ХПН

– Инфекционные заболевания органов мочевой системы

– ГКС-терапия в анамнезе и на момент включения в группу

– Отказ подписания информированного согласия на участие в исследовании

В группе сравнения с патологией ЖКТ под нашим наблюдением находилось 50 детей: в возрасте от 3 до 6 лет – 6% ( $n = 3$ ), от 7 до 12 лет – 46% ( $n = 23$ ), старше 13 лет – 48% ( $n = 24$ ) детей.

В группе сравнения с гематурией было 25 детей: в возрасте от 3 до 6 лет – 20% ( $n = 5$ ), от 7 до 12 лет – 32% ( $n = 8$ ), старше 13 лет – 48% ( $n = 12$ ) детей.

По результатам обследования выявлены следующие нозологические формы заболеваний ЖКТ (таблица 2.13).

Таблица 2.13 – Характеристика заболеваний ЖКТ у детей группы сравнения

	<i>n</i>	%
Хронический гастродуоденит	15	30
Хронический гастрит	12	24
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	7	14
Хронический дуоденит	4	8
Язвенная болезнь желудка	3	6
Язвенная болезнь 12-перстной кишки	2	4
Сочетание двух и более заболеваний ЖКТ	7	14

Чаще у детей (30%) с патологией ЖКТ выявлен хронический гастрит, хронический гастродуоденит (24%), реже гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (14%), хронический дуоденит (8%), язвенная болезнь желудка (6%) и 12-перстной кишки (4%). У 14% детей диагностирована сочетанная патология ЖКТ.

По результатам обследования были уточнены причины гематурии у детей (таблица 2.14).

Таблица 2.14 – Характеристика нозологий в группе с гематурией

	<i>n</i>	%
IgA-нефропатия	6	24
Наследственный нефрит (патология коллагена IV типа, болезнь тонких базальных мембран)	5	20

## Продолжение таблицы 2.14

	n	%
Поликистозная болезнь почек	5	20
Гематурия неясного генеза (нефритический синдром)	4	16
Дисметаболическая нефропатия (кристаллурия, мочекаменная болезнь)	3	12
Постстрептококковый нефрит	2	8

По результатам нефробиопсии у 20% детей выявлена морфологическая картина наследственного нефрита и у 24% – IgA-нефропатии. У 20% пациентов причиной эритроцитурии была поликистозная болезнь почек и у 2 детей (8%) – постстрептококковый нефрит. На момент включения в группу 4 пациента были госпитализированы с направляющим диагнозом нефритический синдром для уточнения диагноза. Возраст дебюта заболеваний ЖКТ у детей из группы сравнения был в возрастных рамках от 3 до 14 лет (таблица 2.15).

Таблица 2.15 – Длительность гастродуоденальной патологии

	<i>M±m</i>
Возраст дебюта, годы	6,02±0,74
Длительность ЖКТ-патологии, годы	3,81±0,74
Возраст на момент включения в исследование, годы	8,72±0,56

Как видно из таблицы, средний возраст дебюта составил 6,02±0,74 лет. Длительность заболеваний ЖКТ у детей была от 3 до 6,5 лет, средняя – 3,81±0,74 года. На момент включения в исследование возраст детей находился в диапазоне от 3 до 18 лет, средний – 8,72±0,56 лет.

Как следует из таблицы 2.16, средний возраст впервые выявленной гематурии составил 5,26±0,64 лет. Средняя длительность гематурии на момент включения в группу 4,15±0,68 года, средний возраст – 9,43±0,43 лет.

Таблица 2.16 – Длительность выявленной гематурии

	<i>M±m</i>
Возраст дебюта, годы	5,26±0,64
Длительность выявленной гематурии, годы	4,15±0,68
Возраст на момент включения в исследование, годы	9,43±0,43

Клиническое обследование детей групп сравнения выявило высокую частоту сопутствующей патологии (таблица 2.17).

Таблица 2.17 – Характеристика сопутствующей патологии детей группы сравнения

<i>Сопутствующая патология</i>	<i>Группа с патологией ЖКТ</i> <i>n (%)</i>	<i>Группа с гематурией</i> <i>n (%)</i>
Вегетососудистая дистония	25 (50)	8 (32)
Патология ЛОР-органов		
– хронический фарингит	15 (30)	9 (36)
– хронический тонзиллит	10 (20)	12 (48)
Аллергический ринит	10 (20)	5 (20)
Анемия	10 (20)	1 (4)

В группе сравнения с патологией ЖКТ самой частой сопутствующей патологией являлись вегетососудистая дистония, отмечаемая у половины обследованных детей, высокая частота патологии ЛОР-органов (хронический тонзиллит у 20% и хронический фарингит у 15% детей), у каждого пятого ребенка имелись сведения о наличии в анамнезе аллергического ринита. Примерно такой же была частота выявленной анемии (20%), что, вероятно, связано с нарушением всасывания, длительной диетой (ограничением мясных продуктов), тяжестью основной патологии.

У детей с гематурией чаще была диагностирована патология ЛОР-органов: хронический тонзиллит (48%) и хронический фарингит (36%), вегетососудистая

дистония выявлена (32%) и реже аллергический ринит (20%). У одного ребенка выявлена анемия.

### 2.3 Общеклинические методы исследования

У каждого больного собирались анамнестические данные, проводилось клинико-генеалогическое исследование. Учитывались особенности питания детей в раннем возрасте, сроки манифестации и начальные симптомы почечной патологии, а также данные о сопутствующей патологии и осложнений течения и проводимой терапии НС, об эффективности предшествующего лечения.

При анализе гастроэнтерологического анамнеза особое внимание уделялось наследственной отягощенности и жалобам, ранее диагностированной патологии до дебюта НС, результатам предыдущих обследований ЖКТ.

При общеклинической оценке внимание уделялось жалобам, выраженности отечного синдрома и артериальной гипертензии. При отсутствии видимых отеков выполнялась проба Мак-Клюора–Олдрича. Оценивалось также физическое развитие ребенка, определялось число малых аномалий развития. Физическое развитие детей оценивалось с использованием центильных таблиц, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения (The WHO Multicentre Growth Reference Study, 2003).

В перечень обязательных лабораторных исследований входили повторные клинические анализы крови и мочи, коагулограмма, анализ суточной мочи с определением белка, цилиндров.

Выполнялся биохимический анализ крови с определением общего белка, белковых фракций, холестерина, общих липидов, билирубина, сахара, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, электролитов (калия, натрия, кальция, неорганического фосфора), ферментов (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, амилаза). Биохимические параметры крови определялись на автоматическом анализаторе «Финпиет» (Финляндия).

Методы функционального состояния почек включали в себя определение клиренса эндогенного креатинина с пересчетом на стандартную величину поверхности тела ребенка, рН мочи, удельного веса в пробе Зимницкого и пробы на концентрирование.

Исследования осуществлялись в клинико-диагностической лаборатории общей патологии Научно-исследовательского института им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова и в отделении функциональной диагностики ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ.

Всем детям с НС трехкратно измеряли АД аускультативным методом. Для исключения латентной и ночной АГ проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) осциллометрическим способом с оценкой средних значений САД и ДАД, индекса времени АД в течение дневного и ночного периодов суток и 24-часовой период, суточного индекса – степени ночного снижения АД (ABPM-0,2/М «BPLab», Россия, «Медитех», Венгрия). Для обработки протоколов СМАД применялись компьютерные программы фирм-производителей («BPLab», Россия; «Медитех», Венгрия). Оценка данных СМАД производилась с использованием референсных значений для соответствующего возраста, пола и роста детей [Soergel M. et al., 1997] (приложение А).

После рекомендации гастроэнтеролога и при визуализации значительного содержимого в желудке натощак по данным УЗИ проводили эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) (n = 28; 26%). При проведении ЭГДС верхних отделов ЖКТ применялись гибкие фиброгастроскопы типа «Olympus» (GIF-xp20 и GIF-xp10). Процедура выполнялась под местной анестезией (в виде аэрозоля 10%-м раствором лидокаина). При проведении ЭГДС оценивались характер морфологических изменений слизистой оболочки. ЭГДС сопровождалось взятием биопсийного материала слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Биоптаты фиксировались в 10%-м растворе нейтрального формалина и заливались парафином.

По показаниям больного консультировали у гастроэнтеролога, оториноларинголога, стоматолога, уролога, гинеколога и других специалистов.

При наличии очагов хронической инфекции проводили санацию консервативным или оперативным путем.

## **2.4 Специальные методы исследования**

### **2.4.1 Морфологическое исследования биоптатов почечной ткани**

Биопсия почечной ткани (чрескожным пункционным методом) была выполнена в отделении уроандрологии ДГКБ им. З.А.Башляевой ДЗМ (заведующий отделением – к.м.н. Буркин А.Г.), в отделении урологии ДГКБ № 9 им. Сперанского ДЗМ (заведующий отделением – к. м. н. Руненко В.И.) и в отделении пересадки почки (заведующий отделением – д. м. н., профессор Каабак М. М.) ФГБУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» РАМН (директор – д. м. н., профессор Дземешкевич С. Л.). Морфологическое исследование почечной ткани пациентов с НС с проведением световой и электронной микроскопии, а также иммунофлюоресценции нефробиоптатов проводилось д. м. н., профессором Варшавским В.А. и к. б. н., Голицыной Е. П. на кафедре патологической анатомии (зав. – академик РАЕН, профессор, д. м. н. Пауков В. С.) ГОУ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (д. м. н., профессор, ректор – академик РАН Глыбочко П. В.), профессором, д.м.н. Столяревич Е.С. в патолого-анатомическом отделении ГКБ №52 ДЗМ, к. б. н. Повилайтите П.Е. в отделе высокотехнологических методов диагностики «Патолого-анатомического бюро» Ростовской области, к. м. н. Невструевой В. В. в лаборатории общей патологии (руководитель – д. м. н., профессор Сухоруков В. С.) ФГБУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии» Минздравсоцразвития России. Морфологический диагноз устанавливался в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра для N.04 «Нефротический синдром» и рекомендациями Международного Общества патологии почек [Шилов Е.М., 2020].

### **2.4.2 Копрологический метод исследования**

Всем детям обязательно проводился анализ копрограммы. Для проведения сравнительного анализа использовались нормы и клинико-диагностические значения копрограммы [Кильдиярова Р. Р., 2015].

### **2.4.3 Определение активности панкреатической эластазы-1 кала**

Панкреатическая эластаза-1 кала определялась методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением моноклональных антител (Elastase 1 stool test, SheVo Biotech, Германия). Сущность метода заключается в том, что на поверхность лунок планшета для ИФА нанесены первые моноклональные антитела, специфичные только к ПЭ1, присутствующей в образце для анализа пациента, и стандарт для ПЭ1 из набора для ИФА связывается с этими антителами для иммобилизации на планшете. Вторые моноклональные антитела (биотинилированные) связываются с ПЭ1 в течение следующей инкубации. Затем добавляют конъюгат пероксидазы хрена со стрептавидином для связывания с биотином вторых антител. Пероксидаза хрена окисляет субстрат – диамониевую соль АВТС (2,2'-Азино-био-(3-этилбензотиазолин-6-сульфоная кислота)), который приобретает темно-зеленый цвет. В заключение концентрацию окисленной АВТС определяют фотометрически.

Данный набор ИФА позволяет определять концентрации ПЭ1 в стуле в пределах от 15 до 500 мкг/г кала. Показатели концентрации ПЭ1, не достигающие нижнего порога, должны определяться как <15 мкг/г кала. Концентрации ПЭ1, превышающие значения верхнего предела определения метода, должны быть представлены как >500 мкг/г кала.

Нормой считается значения ПЭ1 в кале выше 200 мкг/мл кала. Более низкие значения указывают на панкреатическую недостаточность.

Материал для исследования: образец оформленного кала размером в горошину (около 100 мг).

Взятые от пациента образцы могут храниться до 3 дней при температуре 4–8 °С или до одного года при температуре минус 20 °С. Незаведенные

экстракты кала могут храниться при температуре 4–8 °С в течение одного дня или до одного года при температуре минус 20 °С.

#### **2.4.4 Ультразвуковое исследование с определением почечной и панкреатической гемодинамики**

Ультразвуковое исследование проводилось утром натощак и включало в себя полный осмотр органов брюшной полости и почек в серошкальном режиме (В-режим). Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате «Voluson 730 Expert» (заведующая отделением функциональной диагностики Научно-исследовательского института им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, к. м. н. Осипова Э. К., врач УЗ-диагностики, к. м. н. Полещук Л. А. и заведующий отделением функциональной диагностики ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ Недостоев А.А., врач УЗ-диагностики, к. м. н. Лаврова Т.Р.), работающем в режиме реального времени с конвексным датчиком 2,5–7 МГц, линейным датчиком 5–12 МГц, мультичастотным конвексным датчиком 3D/4D (2,0–5,0 МГц), автоматически сканирующим в двух перпендикулярных направлениях. Использовались стандартные настройки параметров и отдельных функций для исследования органов брюшной полости, забрюшинного пространства, которые частично корректировались в процессе исследования в зависимости от возраста, анатомо-функциональных особенностей конкретного пациента.

Комплексное УЗИ включало в себя УЗИ в В-режиме пре- и постпрандиально, цветовую доплерографию (ЦДК), энергетическую доплерографию (ЭД) и импульсно-волновую доплерографию (ИД).

С помощью УЗИ в В-режиме оценивали морфологическую структуру паренхимы, размеры анатомических отделов ПЖ, наличие эхоконтрастных образований, кист, кальцинатов и конкрементов, расширение главного панкреатического протока (просвет не должен превышать 1 мм), утолщение его стенок, выявляли рефлюксы, косвенные признаки гастродуоденита и фиброза железы по уменьшению размеров и уплотнению паренхимы. Эхогенность

паренхимы ПЖ сравнивалась с экзогенностью печени (изоэхогенна или эхогенность ниже печеночной). Размеры ПЖ оценивались с использованием нормативов, разработанных Пыковым М. И. с соавт., 2014 (таблица 2.18).

Таблица 2.18 – Возрастные размеры поджелудочной железы у детей [Пыков М. И. и др., 2014]

<i>Возраст (лет)</i>	<i>Головка, мм</i>	<i>Тело, мм</i>	<i>Хвост, мм</i>	<i>Сумма*, мм</i>
4–6	8	6	9–11	23–25
7–9	12–14	8	14–16	34–38
10–12	14–16	10–12	16–18	40–46
13–15	17	12–14	18	47–49

Примечание: \* – сумма предложена для удобства оценки постпрандиальных размеров.

Режимы ЦДК и ЭД использовались для визуализации магистральных сосудов (чревный ствол и верхнебрыжеечная артерия), кровоснабжающих ПЖ, и мелких паренхиматозных артерий ПЖ. Метод ЦДК основан на кодировании в цвете значения доплеровского сдвига излучаемой частоты. Для оценки сосудов применялись следующие настройки аппарата: для чревного ствола и верхней брыжеечной артерии – диапазон скоростей от 0 до 1,5 м/сек, для оценки внутриорганного кровотока – от 0 до 0,25 м/сек; частота повторения импульсов 3,5–7 кГц. Цветовая шкала имела стандартные установки для исследования соответствующих типов сосудов по скорости и частоте импульсов. Количество сосудов, визуализируемых при ЦДК в ПЖ, в среднем у одного ребенка составило от 3 до 7.

С целью дифференцировки сосудов на артериальные и венозные, также для количественной оценки кровотока применялась импульсно-волновая доплерометрия. Использовались конвексные датчики с частотой 2,5–7 МГц. Измерение параметров кровотока осуществлялось на уровне средней трети чревного ствола и на расстоянии 0,1–0,5 см отхождения верхнебрыжеечной

артерии от брюшной аорты. Диапазон скоростей при исследовании чревного ствола и верхнебрыжеечной артерии от 0 до 1,5 м/сек, для оценки паренхиматозных артерий ПЖ – от 0 до 0,25 м/сек, доплеровский фильтр в диапазоне от 50 до 100 кГц, выставлялся угол от 15 до 30. Режим ИД позволяет регистрировать венозный спектр кровотока и феномен артериовенозных шунтов.

## **2.5 Постпрандиальное ультразвуковое исследование**

Важно отметить, что если полагаться только на данные УЗИ ПЖ натощак в режиме «серой шкалы», это может привести к гипердиагностике поражения ПЖ.

Существует прямая функциональная связь между кровоснабжением ПЖ и ее секреторной способностью. Объективная оценка внешнесекреторной функции ПЖ возможна только при проведении провокационных проб, наиболее физиологична пищевая стимуляция. В норме постпрандиальная реакция заключается в интенсивном увеличении кровотока в поджелудочной железе, что проявляется увеличением ее размеров, так называемое состояние «рабочей гиперемии». Постпрандиального увеличения не возникает у больных хроническим панкреатитом, перенесших операции на ПЖ, больных муковисцидозом, замедляется при сахарном диабете. УЗИ натощак не отражает функциональной активности ПЖ, а после пищевой стимуляции чувствительность УЗИ в диагностике хронического панкреатита повышается до 93%. Поэтому, кроме традиционного исследования натощак, проводили УЗИ ПЖ в постпрандиальный период, позволяющий уточнить функциональное состояние ПЖ по степени «рабочей гиперемии», возникающей после физиологической – пищевой стимуляции [Римарчук Г. В., 2008].

Метод состоит из двух этапов:

- 1) в межпищеварительный период – стандартное исследование натощак с описанием паренхимы, контуров, определением размеров головки, тела и хвоста ПЖ;
- 2) в пищеварительный период – через 1,5–2 часа после физиологического завтрака, сбалансированного по белкам, жирам и углеводам, состоящего из

продуктов, мало задерживающихся в желудке (омлет, белый хлеб с маслом, кофе или чай с молоком). После опорожнения желудка и повторной визуализации ПЖ измеряют размеры тех же анатомических отделов, фиксируют изменения, происшедшие в паренхиме ПЖ.

Рассчитывался процент увеличения суммы размеров головки, тела и хвоста ПЖ до и после завтрака – постпрандиальный коэффициент (ППК). Показатели ППК выше 15% косвенно свидетельствовали о сохранной функции ПЖ, ППК от 5 до 15% свидетельствуют о реактивных нарушениях микроциркуляции в ПЖ, а ППК до 5% – как косвенный признак нарушения функции ПЖ типичной для ХП. Применялись нормативы размеров ПЖ, разработанные Пыковым М. И. с соавт., 2014 (см. табл. 2.9).

## 2.6 Статистический анализ данных

Для статистической обработки данных 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. Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями вычислялся коэффициент корреляции Спирмена (ранговая корреляция) или бисериальная корреляция. О силе и связи между исследуемыми показателями судили по величине и знаку коэффициента регрессии (R). Достоверными считали корреляции с  $p < 0,05$ . Все величины критических значений приведены без поправки на множественность. При построении регрессионных моделей применяемый метод определялся типом зависимой величины (непрерывная, категориальная и т. д.). Структура модели уточнялась пошагово на основании экспериментальных данных в автоматическом режиме с помощью информационного критерия Акаике (step model selection with AIC). Анализ полученных моделей проводился в рамках методов ANOVA/ANCOVA. Где необходимо, также приведены оценки эффектов (предсказания модели) на основании построенных моделей в рамках метода LSMEANS.

## Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Клинико-лабораторная характеристика детей с нефротическим синдромом

Нами проанализировано 74 истории болезней детей с ГН с НС: 50 мальчиков и 24 девочки. Наибольшая заболеваемость наблюдалась среди детей от 7 до 12 лет – 41 человек (56%), реже в возрасте от 3 до 6 лет – 21 (28%) и 13–18 лет – 12 (16%). У обследованных детей с НС анализировали биохимические показатели крови (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Лабораторные показатели крови у детей с НС

<i>Показатели</i>	<i>M±m</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
СОЭ, мм/ч	28,2±2,37	29	39
Амилаза альфа, Ед/л	50±12,54	74	100
Гипоальбуминемия	18,24±3,26	20	27
Гиперлипидемия:			
– холестерин, ммоль/л	10,44±1,3	32	43
– триглицериды, ммоль/л	3,7±0,31	38	51
– холестерин НП*, ммоль/л	7,1±0,43	18	23
– холестерин ВП**, ммоль/л	1,84±0,07	40	54
Гиперкоагуляция:			
– фибриноген, г/л	5,29±0,51	24	32
– протромбиновый индекс, %	128,8±7,2	39	53
Коэффициент атерогенности	4,85±0,49	20	27

Примечание: \* – НП – низкая плотность; \*\* – ВП – высокая плотность.

Представленные в таблице 3.1 данные свидетельствуют о том, что у 29 (39%) детей с НС (СОЭ) была ускорена (28,2±2,37 мм/ч). Гиперлипидемия была комбинированная (Пв): у 32 (43%) (10,44±1,3 ммоль/л) детей по холестерину, у 38

(51%) ( $3,7 \pm 0,31$  ммоль/л) по триглицеридам, у 18 (23%) детей ( $7,1 \pm 0,43$  ммоль/л) по уровню холестерина низкой плотности и у 40 (54%) ( $1,84 \pm 0,07$  ммоль/л) по холестерину высокой плотности. Повышение коэффициента атерогенности (КА)  $> 3$  отмечено у 20 (27%) детей ( $4,85 \pm 0,49$ ). Гипоальбуминемия определялась у 20 (27%) детей ( $18,24 \pm 3,26$  г/л).

Показатели альфа-амилазы в крови не превышали референсных значений.

По коагулограмме гиперфибриногенемия отмечалась у 24 (32%) ( $5,29 \pm 0,51$  г/л) и повышение протромбинового индекса у 39 (53%) ( $128,8 \pm 7,2\%$ ). При НС установлен дефицит антикоагулянтов – антитромбина III, протромбина С и S. По этой причине в коагулограмме отмечались такие признаки гиперкоагуляции, как гиперфибриногенемия, повышение протромбинового индекса. Известно, что ведущими причинами гиперкоагуляции при НС являются повышение белков острой фазы и реакция на стероидную терапию. Гипергликемии у детей с НС выявлено не было. Наиболее частым клиническим проявлением НС являются отеки различной степени выраженности (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Характеристика отечного синдрома у обследованных детей

<i>Отеки</i>	<i>n = 74</i>	<i>%</i>
Отсутствие отеков	48	65
Периферические	19	26
Асцит + периферические отеки	7	9
Анасарка	–	–

Как следует из таблицы 3.2, периферические отеки наблюдались у 19 (26%) детей и асцит в сочетании с периферическими отеками диагностирован у 7 (9%).

Нами проанализирован возраст дебюта и длительность НС, также возраст детей с НС на момент включения в исследование (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Характеристика течения НС у обследованных детей

<i>Показатели</i>	<i>M±m</i>
Возраст дебюта, гг.	5,02±0,71
Длительность НС, гг.	4,51±0,65
Возраст на момент включения в исследование, гг.	9,87±0,84
Число рецидивов в год	2,12±0,92

Длительность НС у детей была от 2 месяцев до 14,6 лет. НС чаще дебютировал в возрасте до 7 лет ( $n = 55$ ; 74%;  $M\pm m$  3,44±0,47 лет), реже – старше 7 лет ( $n = 19$ ; 26%;  $M\pm m$  9,9±0,84 лет). Средняя продолжительность болезни составила 4,51±0,65 лет. Средний возраст детей на момент дебюта НС – 5,02±0,71 лет. Средний возраст больных на момент обследования составил 9,87±0,84 лет.

По нашим наблюдениям, мальчиков ( $n = 50$ ) было вдвое больше, чем девочек ( $n = 24$ ). Дети с НС чаще дебютировали в возрасте до 7 лет (74%) и средний возраст детей на момент дебюта – 5 лет, что свидетельствует о слабости (незрелости) иммунологической защиты и, по-видимому, объясняется гормональными сдвигами у дошкольников и младших школьников в период первого физиологического вытяжения (5–7 лет).

Таким образом, клинико-лабораторная характеристика детей, включая выраженные отеки, значительные сдвиги биохимических, общеклинических показателей крови и системы гемостаза, свидетельствовали о тяжести состояния.

### 3.2 Характеристика патогенетической терапии

Нами подробно изучена предшествующая и на момент исследования иммуносупрессивная терапия у детей с НС. По результатам обследования у детей диагностирован НС, требующий проведения стандартной ГКС-терапии у всех 74 пациентов.

На момент обследования 64 (87%) ребенка с НС находились на иммуносупрессивной терапии (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Монотерапия преднизолоном на момент исследования у детей с НС

<i>Преднизолон</i>	<i>n = 44</i>	<i>%</i>
– ежедневный	32	73
– альтернирующий	10	23
– пульс-терапия	2	4
Всего	44	100

Монотерапию преднизолоном получали 44 (59%) ребенка, из них 32 – ежедневно, 10 детей – альтернирующим методом, 2 – на пульс-терапии метипредом.

На комбинированной терапии преднизолоном с другими иммуносупрессантами были 14 детей (16%) (таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Иммуносупрессивная терапия на момент исследования у детей с НС

<i>Иммуносупрессанты</i>	<i>n = 74</i>	<i>%</i>
Преднизолон	44	59
– ежедневный	32	43
– альтернирующий	10	14
– пульс-терапия	2	2
Циклоспорин А + преднизолон	9	12
Циклофосфан + преднизолон	2	2
Микофенолат мофетил + преднизолон	2	2
Циклоспорин А	7	9
Микофенолат мофетил	2	2
Циклоспорин А + микофенолат мофетил	1	1
Без терапии на момент исследования	10	13

Как видно из таблицы, на комбинированной терапии преднизолон с циклоспорином А находились 9 (12%) детей, двое (2%) – с микофенолат мофетилом, двое – на пульс-терапии метипредом с циклофосфаном. На

монотерапии селективными иммуносупрессантами было 10 (12%) детей с НС, из них 7 (9%) получали циклоспорин А и три ребенка – микофенолат мофетил (2%). Один ребенок со стероидрезистентным НС получал циклоспорина А с микофенолатом мофетилом. Десять (13%) детей не получали иммуносупрессивную терапию на момент включения в исследование.

Все дети основной группы в дебюте заболевания и при рецидивах НС получали ГКС в течение различного времени. Средняя продолжительность ГКС-терапии при манифестации или обострении НС составляла 6 месяцев. Для анализа влияния ГКС-терапии детей с НС разделили на две группы, в зависимости от длительности непрерывной ГКС-терапии на момент обследования. Семнадцать детей с НС получали ГКС менее 6 месяцев ( $M \pm m$  3,35±0,08 месяцев) и 57 детей более 6 месяцев ( $M \pm m$  25,5±4,8 месяцев).

Пациенты на альтернирующем курсе получали по 1,5 мг/кг/48ч в течение четырех недель с дальнейшим снижением по схеме по месту жительства.

Нами изучен характер иммуносупрессивной у больных со стероидчувствительным, стероидрезистентным и часто рецидивирующим течением НС (рисунок 3.1).



Рисунок 3.1 – Предшествующая иммуносупрессивная терапия у детей с НС

Все дети с НС ( $n = 74$ ) получали преднизолон, 22 (30%) ребенка лечились циклоспорином А. На пульс-терапии метилпреднизолоном (30 мг/кг, но не более 1000 мг) были 20 (27%) детей, 14 (19%) детей получали микофенолат мофетил, 13 (18%) детей – лейкокеран, 8 (11%) детей были на пульс-терапии циклофосфаном, двум детям (3%) был назначен такролимус, двум (3%) – азатиоприн.

Комбинированную терапию (сочетание преднизолона с циклоспорином А и циклоспорин А с микофенолатом мофетилом) получали дети со стероидзависимым НС, стероидрезистентным НС или часто рецидивирующим течением НС. Селективный иммуносупрессант подключался на альтернирующем курсе преднизолона, с последующей его отменой. На комбинированной терапии преднизолоном и циклоспорином А находились 8 (11%) детей. Только один ребенок со стероидрезистентным НС получал лечение двумя селективными иммуносупрессантами (циклоспорин А и микофенолат мофетил).

В связи с стероидзависимым или стероидрезистентным вариантами течения НС часто требовалась комбинация иммуносупрессивных препаратов или смена терапии при отсутствии эффекта или по результатам морфологической картины.

На рисунке 3.2 представлены иммуносупрессивные препараты, которыми проводилась терапия в комбинации с преднизолоном в анамнезе. Представленные сочетания не всегда применялись одновременно, подробный анализ представлен ниже.



Рисунок 3.2 – Предшествующая иммуносупрессивная терапия у детей с НС в комбинации с преднизолоном

Детям с НС проводилась следующая иммуносупрессивная терапия в комбинации с преднизолоном:

- с ингибитором кальциневрина и левамизолом были 13 (18%) детей;
- с микофенолатом мофетилом или ингибиторами кальциневрина (такролимус, циклоспорин А) – 10 детей (14%);
- с ингибитором кальциневрина или лейкераном – 9 пациентов (12%);
- с микофенолатом мофетилом или лейкераном – 8 детей (11%);
- с микофенолатом мофетилом или ингибитором кальциневрина или лейкераном – 7 детей (9%);
- с микофенолатом мофетилом или ингибитором кальциневрина или левамизолом – 6 детей (8%);
- с ингибитором кальциневрина или циклофосфаном – 2 детей (3%);
- с ингибиторами кальциневрина, или левамизолом, или азатиоприном – 2 пациента (3%);
- с микофенолатом мофетилом или циклофосфаном – 1 ребенок (1%).

Также нами проведен аналогичный анализ одновременного применения преднизолона с другими препаратами (рисунок 3.3).



Рисунок 3.3 – Предшествующая иммуносупрессивная терапия у детей с НС одновременной комбинации с преднизолоном

На одновременной терапии преднизолоном и левамизолом был 31 (42%) ребенок, с ингибитором кальциневрина – 24 пациента (32%), с микофенолатом мофетилом – 16 детей (22%), с лейкераном – 12 (16%), с циклофосфаном – 9 (12%), с азатиоприном – один ребенок. На комбинированной пульс-терапии преднизолоном из расчета 30 мг/кг, но не более 1000 мг № 6–8 с ингибитором кальциневрина находились 2 ребенка и с микофенолатом мофетилом – один ребенок.

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 3.4).

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).

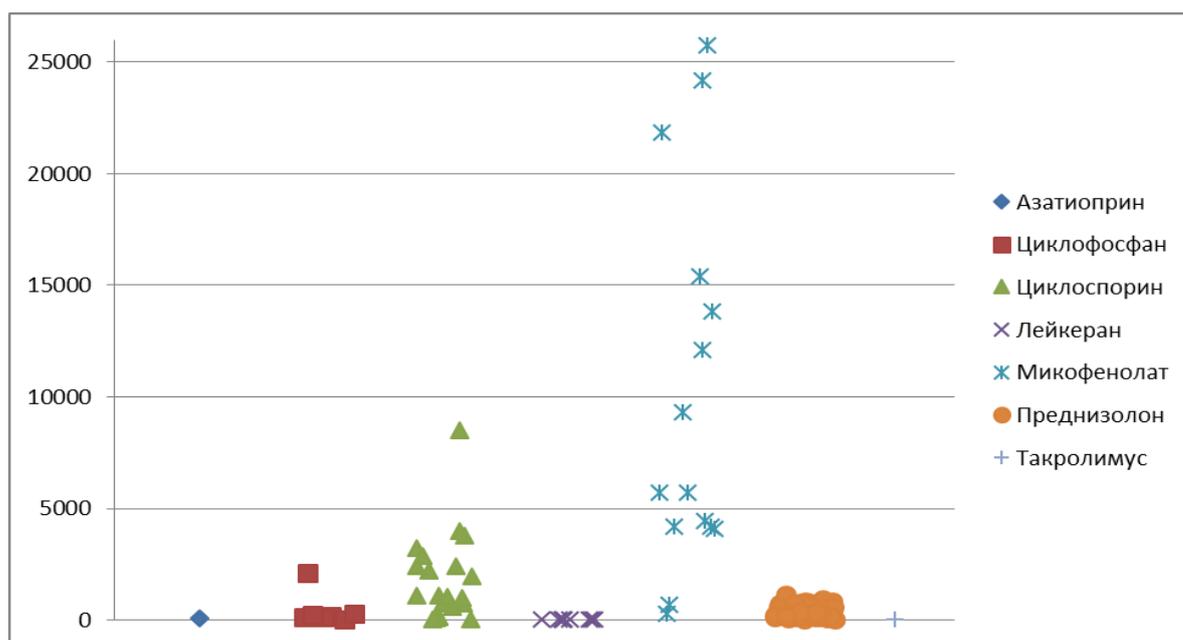


Рисунок 3.4 – Распределение кумулятивной дозы иммуносупрессантов у детей с НС

По результатам регрессионного анализа было показано отсутствие влияния других иммуносупрессантов (азатиоприн, циклофосфан, циклоспорин, лейкеран, микофенолат мофетил, такролимус) на функциональное состояние ПЖ. Общим фактором, который мог оказать влияние на экзокринную функцию ПЖ, был преднизолон. Прочие препараты были назначены меньшему числу пациентов и были исключены из модели, в связи с чем анализ влияния кумулятивной дозы на функциональное состояние ПЖ проводился с использованием данных по кумулятивной дозе преднизолона.

### **3.3 Характеристика осложнений течения нефротического синдрома и проводимой терапии**

Как уже было отмечено, не только течение НС, но его осложнения и последствия терапии преднизолоном могут осложнить состояние ПЖ. Интерес представляет проведенный нами анализ влияния проводимой терапии преднизолоном. В связи с этим изучены осложнения терапии (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Осложнения иммуносупрессивной терапии у детей с НС

<i>Осложнения</i>	<i>n = 74</i>	<i>%</i>
Артериальная гипертензия	46	62
Синдром Иценко – Кушинга	31	42
Стероидная катаракта	16	22
Поражение кожи	14	19
Остеопороз	10	14
Анемия гипохромная	5	7
Задержка роста	4	5

Наиболее часто среди осложнений у детей выявлены АГ – 46 (62%) и стероид-индуцированный синдром Иценко–Кушинга – у 31 (42%), реже

диагностирована стероидная катаракта – у 16 (22%), поражение кожи в виде фолликулитов и угревой сыпи – у 14 (19%) детей и остеопороз – у 10 (14%).

Фолликулит и угревая сыпь наблюдались на фоне максимальных доз преднизолона, которые купировались при переходе на альтернирующий курс или при отмене преднизолона.

Гипохромная анемия и задержка роста диагностирована в 5 случаях. Задержка роста и остеопороз отмечены только у детей на длительной непрерывной терапии преднизолоном (более 36 мес.).

Одним из симптомов, характеризующих тяжесть состояния больного и прогрессирование почечной патологии, является АГ.

Проведен анализ анамнеза заболевания у детей с учетом характера АГ (таблица 3.7). По результатам ретроспективного анализа амбулаторных карт и сбора анамнеза, до дебюта НС АГ не была диагностирована у детей, в связи с чем мы рассматривали последнюю как вторичную на фоне самого НС или терапии. В работе использовали классификацию АГ по результатам СМАД (см. пункт 2.3.2).

Таблица 3.7 – Частота встречаемости артериальной гипертензии у детей с НС

	<i>n</i>	%
Дети с АГ	49	
– АГ в дебюте НС	3	66
– АГ на фоне течения НС	46	
Дети без АГ	25	34

Лишь у трех детей НС дебютировал с АГ, в остальных случаях АГ присоединилась на фоне течения НС – 46 (62%), что расценивалось как осложнение терапии.

По результатам СМАД была выявлена АГ у 49 детей (66%) (таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Характеристика артериальной гипертензии у детей с НС по данным СМАД (n = 49)

<i>Характеристика АГ</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>
АГ лабильная	15	31
АГ стабильная	34	69
Всего	49	100

Как видно из таблицы, стабильная АГ по результатам СМАД диагностирована у 34 (69%) и лабильная АГ у 15 (31%) детей.

Было отмечено, что при отмене преднизолона АД постепенно стабилизировалось. У 25 (34%) детей АГ не диагностирована.

При нормализации АД не исключена возможность улучшения кровоснабжения, микроциркуляции и в ПЖ. В связи с этим был проведен анализ эффективности проводимой гипотензивной терапии (таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Эффективность гипотензивной терапии у детей с НС

<i>Терапия АГ</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Эффективная	25	51
Неэффективная	19	39
Без терапии	5	10
Всего	49	100

Гипотензивную терапию получали 44 (90%) ребенка, из них 43 – эналаприл по 0,1–0,15 мг/кг/24ч и один ребенок – комбинацию эналаприла с атенололом. У 5 (10%) детей была выявлена АГ по данным СМАД, но не начата гипотензивная терапия. На момент обследования гипотензивная терапия была эффективной у 25 (51%) детей и у 19 (39%) АГ плохо корригировалась с помощью гипотензивных препаратов. В дальнейшем детям с плохо корригируемой АГ проводился подбор гипотензивных средств под контролем СМАД.

### 3.4 Характеристика состояния почечного кровотока у детей с нефротическим синдромом

В работе исследовалась взаимосвязь между изменением кровотока в почках и ПЖ, с этой целью оценивалось наличие диффузного или локального обеднения почечного кровотока в паренхиме почек в режиме ЦДК и доплерографии сосудов почек.

У всех детей с НС при проведении УЗИ почек оценивался кровоток методом ЦДК (таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Характеристика состояния почечного кровотока по данным ЦДК

<i>Состояние кровотока</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Кровоток обеднен	49	66
Кровоток до капсулы	25	34

По результатам ЦДК у 49 (66%) детей с НС определялось обеднение почечного кровотока, а у 25 (34%) детей нарушения почечного кровотока не наблюдалось. Критерии неизменного кровотока – хорошо выраженное сосудистое дерево (как артериальное, так и венозное) и наличие кровотока в мелких сосудах почки, которые прослеживаются в периферических отделах коркового слоя [Пыков М. И. и др., 2014].

Доплерография сосудов почки выполнялась при выявлении обеднения почечного кровотока по данным ЦДК. Измерение периферического сопротивления (повышение и/или снижение) методом ИД сосудов почек осуществлялось на уровне почечных, сегментарных, междольковых, дуговых и междольковых артерий. Признаком повышения периферического сопротивления был спазм сосудов, приводящий к последующей ишемии и гипоксии ткани, а признаком снижения – дилатация стенки сосудов, то есть стадия декомпенсации, которая может привести к фиброзу почечной ткани. Также выявлены участки с мозаичностью IR (визуализация на одном участке как снижения IR, так и

повышения IR). С клинической точки зрения мозаичность – это косвенный признак отечности тканей или стадии восстановления почечного кровотока, когда на одном и том же участке почечной ткани обнаруживаются косвенные признаки спазма (повышение IR) и дилатации сосудов (снижение IR) [Пыков М. И. и др., 2014] (таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Характеристика состояния почечного кровотока по данным ИВД

<i>Индекс резистентности</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Норма	20	27
Повышение	23	31
Снижение	13	18
Мозаичность	18	24

По данным импульсно-волновой доплерографии нормальные показатели IR были у 20 (27%) детей, повышенные – у 23 (31%), снижение определяли у 13 (18%) и мозаичность – у 18 (24%).

Таким образом, анализ почечного кровотока по данным ЦДК и доплерографии сосудов почек показал нарушение гемодинамики в виде снижения IR, повышения IR и мозаичности.

### **3.5 Характеристика сопутствующей патологии у детей с нефротическим синдромом**

Одним из этиологических факторов частых рецидивов и, возможно, даже манифестации НС являются хронические очаги инфекции, наличие аллергических реакций (рисунок 3.5).

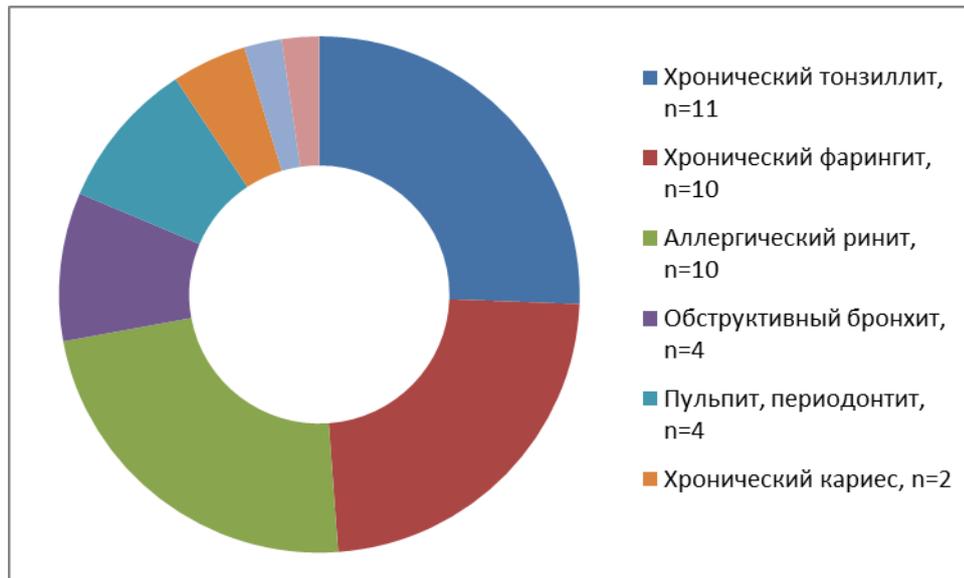


Рисунок 3.5 – Сопутствующие заболевания у детей с НС

Как видно из рисунка 3.5, наиболее частой основной сопутствующей патологией у детей с НС был хронический тонзиллит у 11 (15%), хронический фарингит у 10 (14%) и аллергический ринит у 10 (14%). Но в то же время имелись и сочетанные сопутствующие заболевания.

У детей с НС диагностировали: рецидивирующий обструктивный бронхит у 4 (5%) детей, хронический кариес у 2 (3%), пульпит и периодонтит выявлялись у 4 детей (5%). У одного ребенка с часто рецидивирующим течением НС в процессе обследования диагностирована бронхиальная астма.

Все дети проходили обязательную диагностику туберкулеза с помощью диаскин-теста. У одного ребенка выявлена тубинфицированность.

Детей консультировали у гастроэнтеролога при выявлении жалоб на характерные боли и диспепсические расстройства, при наличии изменений лабораторных показателей и изменений по данным УЗИ ЖКТ в режиме «серой шкалы». Только после рекомендации гастроэнтеролога и при визуализации значительного содержимого в желудке натошак по данным УЗИ проводили ЭГДС (n = 28; 26%).

Согласно проведенному обследованию у 26 (35%) детей с НС были выявлены заболевания ЖКТ, в некоторых случаях сочетанная сопутствующая гастропатология (таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Характеристика сопутствующей ЖКТ-патологии у детей с НС

<i>Сопутствующая патология</i>	<i>n = 74</i>	<i>%</i>
Хронический гастрит	12	16
Хронический гастродуоденит	8	11
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	8	11
Хронический дуоденит	3	4
Язвенная болезнь желудка	1	1

Чаще диагностировался хронический гастрит – в 12 (16%) случаях, реже встречались гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и хронический гастродуоденит – в 8 (11%) случаях, хронический дуоденит (n = 3; 4%) и у одного ребенка диагностирована язвенная болезнь желудка.

Таким образом, у детей с НС были выявлены сопутствующие заболевания как со стороны желудочно-кишечного тракта, так и других органов. Возможно, некоторые из них являются осложнением течения и терапии НС, или НС является одним из факторов риска манифестации сопутствующей патологии.

### **3.6 Клинико-anamнестические данные обследованных детей с нефротическим синдромом**

Длительность течения НС (симптом «госпитализма») или возможно терапия преднизолоном являлись причиной развития астеноневротического, диспепсического и болевого синдромов (таблица 3.13).

Таблица 3.13 – Клинические синдромы обследованных детей

<i>Синдромы</i>	<i>Исследуемая группа</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>
Диспепсический	63	85
Астеноневротический	54	73
Болевой (абдоминальный)	50	68

При анализе анамнестических данных диспепсический синдром выявлен у 63 (85%) детей с НС. Астеноневротический синдром наблюдался у 54 (73%) детей. Абдоминальные боли отмечены у половины детей (n = 50; 68%)

Характеристика болевого синдрома представлена в таблице 3.14.

Таблица 3.14 – Характеристика болевого синдрома у детей

<i>Признаки</i>	<i>Исследуемая группа, n = 74</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>
<i>Характер боли:</i>		
– острые, приступообразные	2	3
– ноющие, тупые	25	34
– чувство тяжести	25	34
<i>Связь с приемом пищи:</i>		
– натощак и ночные	2	3
– несвязанные с едой	13	18
– через 20–30 минут после еды	24	32
– через 1–1,5 часа после еды	23	31
<i>Провоцирующие факторы:</i>		
– негативные эмоции	18	24
– погрешности в диете	26	35
– сезонность	23	31
– физические нагрузки	5	7
<i>Область болезненной пальпации:</i>		
– эпигастральная	25	34
– пилородуоденальная	11	15
– параумбиликальная	17	23
– левое подреберье	7	9
– правое подреберье	9	12
– опоясывающая	9	12

Продолжение таблицы 3.14

<i>Признаки</i>	<i>Исследуемая группа, n = 74</i>	<i>Исследуемая группа, n = 74</i>
	<i>n</i>	<i>n</i>
<i>Локализация болезненности (точки):</i>		
– точка Мейо-Робсона	18	24
– точка Шоффара	15	20
– точка Дежардена	13	18

У 25 (34%) детей с НС отмечались ноющие и тупые абдоминальные боли, чувство тяжести у 25 (34%), острые и приступообразные абдоминальные боли – у 2 детей (2%),

Была отмечена связь болевого синдрома с приемом пищи: через 20–30 минут после еды – у 24 (32%) детей, через 1–1,5 часа после еды – у 23 (31%), не связанные с приемом пищи – у 13 (18%), боли натошак – у 2 (3%)

На возникновение болевого синдрома у детей с НС влияли погрешности в диете ( $n = 26$ , 35%), сезонность ( $n = 23$ , 31%), негативные эмоции ( $n = 18$ , 24%) и физические нагрузки ( $n = 5$ , 7%).

Необходимо отметить, что наиболее часто болевые ощущения локализовались в эпигастральной ( $n = 25$ , 34%), параумбиликальной ( $n = 17$ , 23%), пилородуоденальной ( $n = 11$ , 15%), в левом подреберье ( $n = 7$ , 9%), в правом подреберье ( $n = 9$ , 12%). Следует отметить, что у 10% детей с НС боли носили опоясывающий характер; болезненность в точках и зонах проекции ПЖ выявлена: в точке Мейо-Робсона – у 18 (24%), Шоффара – у 15 (20%), Дежардена – у 13 (18%), что может свидетельствовать о вовлечении в патологический процесс ПЖ.

У детей с НС были отмечены следующие диспепсические расстройства (таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Характеристика диспепсических явлений обследованных детей

<i>Признаки</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
– повышенный аппетит	63	85
– метеоризм	48	65
– неустойчивый стул	26	35
– сниженный аппетит	11	15
– запоры	8	11
– отрыжка	7	9
– тошнота	3	4

Повышенный аппетит – у 63 (85%), метеоризм – у 48 (65%), неустойчивый стул – у 26 (35%), сниженный – у 11 (15%), запоры – у 8 (11%), отрыжка – у 7 (9%), тошнота – у 3 (4%). Астеноневротические расстройства встречались более чем у половины детей (таблица 3.16).

Таблица 3.16 – Характеристика астеноневротического синдрома у детей с НС

<i>Признаки</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
– головные боли	35	47
– слабость, утомляемость	36	48
– раздражительность	32	43
– головокружение	7	9

Астеноневротический синдром проявлялся преимущественно головной болью ( $n = 35$ ; 47%), утомляемостью ( $n = 36$ ; 48%), раздражительностью ( $n = 32$ ; 43%) и головокружением ( $n = 7$ ; 9%)

## Глава 4. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 4.1 Оценка результатов копрологического метода исследования

Нами проведено копрологическое исследование у больных с НС ( $n = 74$ ) и у детей групп сравнения (с гастродуоденальной патологией ( $n = 50$ ) и гематурией ( $n = 25$ )) (таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Показатели копрологического исследования у обследуемых детей

<i>Показатели</i>	<i>Основная группа, <math>n = 74(\%)</math></i>	<i>Группа сравнения (патология ЖКТ), <math>n = 50(\%)</math></i>	<i>Группа сравнения (гематурия), <math>n = 25(\%)</math></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 с гематурией; \*\* –  $p < 0,05$  в сравнении группы с патологией ЖКТ с группой с гематурией.

Как видно из таблицы 4.1, установлена высокая частота нарушения экзокринной функции ПЖ. Креаторея встречалась практически с одинаковой частотой у детей с НС (58%) и патологией ЖКТ (60%). Стеаторея (разных типов) выявлялась у 47% детей с НС и у 50% пациентов с патологией ЖКТ (10%). По данным копрологии, у большей части детей с НС (57%) и у 38% детей с патологией ЖКТ определялось повышенное содержание зерен крахмала, что свидетельствует о нарушении функции амилаз [Мухина Ю. Г., 2002]. У детей с НС достоверно чаще выявлена амилорея в сравнении с группой с

гастроудоденальной патологией ( $p < 0,05$ ), что связано с факторами риска у пациентов с НС (длительность стероидной и иммуносупрессивной терапии, активность НС, гиперкоагуляция, АГ, возраст дебюта НС). В группе детей с гематурией экзокринная функция ПЖ по результатам копрологического исследования была более сохранной: у 72% детей не выявлено нарушений, креаторея встречалась у 20% детей, стеаторея – у 12% и амилорея – у 24%.

У пациентов с НС достоверно чаще в сравнении с группой детей с гематурией выявлялась стеаторея, креаторея и амилорея, и реже нормальные показатели копрограммы ( $p < 0,05$ ). Также достоверно чаще у детей с гастроудоденальной патологией в сравнении с группой с гематурией встречалась креаторея, стеаторея и реже нормальные показатели ( $p < 0,05$ ).

Проведен анализ частоты изменений показателей копрограммы у детей в зависимости от степени активности НС (таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Копрологические нарушения в зависимости от активности НС

<i>Степень активности</i>	<i>Креаторея</i>		<i>Стеаторея</i>		<i>Амилорея</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
0 степень, <i>n</i> = 54	33	61	27	50	28	52
I степень, <i>n</i> = 14	8	57	7	50	9	64
II степень, <i>n</i> = 6	2	33	1	17	5	83

Как видно из таблицы 4.2, в ремиссии НС по данным копрограммы выявлена креаторея у 33 детей (61%), стеаторея – у 27 (50%) и амилорея – у 28 (52%) пациентов. У пациентов с I степенью активности креаторея встречалась у 8 (57%) детей, стеаторея – у 7 (50%) и амилорея – у 9 (64%) детей. В группе со II степенью активности креаторея отмечалась у 2 (33%) детей, стеаторея – у 1 ребенка и амилорея – у 5 детей (83%). Достоверных различий при оценке функционального состояния ПЖ по результатам копрологического исследования в зависимости от степени активности НС не выявлено.

У детей с НС с сопутствующей АГ по данным копрологического исследования выявлена креаторея у 30 детей (61%), стеаторея – у 21 (43%) и амилорея – 28 (57%) пациентов. В группе детей с НС без АГ определялась креаторея у 13 (52%), стеаторея – у 14 (56%) и амилорея – у 14 (56%). Полученные нами данные свидетельствуют об активной роли АГ в развитии креатореи, стеатореи, амилореи у большинства пациентов. Достоверных различий у детей в зависимости от сопутствующей АГ не получено, что, возможно, обусловлено тем, что у большинства детей выявленная АГ была скорректирована и на момент включения в группу пациенты получали гипотензивную терапию (таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Копрологические нарушения в зависимости от наличия АГ

<i>Артериальная гипертензия</i>	<i>Креаторея</i>		<i>Стеаторея</i>		<i>Амилорея</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Дети без АГ, n = 25	13	52	14	56	14	56
Дети с АГ, n = 49	30	61	21	43	28	57

Также надо отметить, что у детей с НС АГ является не единственным фактором риска нарушения функционального состояния ПЖ. В доступной нам литературе подобных сопоставлений не обнаружено.

Анализ показателей копрограммы у детей в зависимости от возраста дебюта НС представлен в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Копрологические нарушения в зависимости от возраста дебюта детей с НС

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

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

Как видно из таблицы 4.4, у детей с возрастом дебюта до 7 лет выявлены следующие нарушения по копрограмме: креаторея – у 36 (65%), стеаторея – у 30 (55%), амилорея – у 32 (58%). В группе детей с возрастом дебюта старше 7 лет: креаторея – у 7 (37%), стеаторея – у 5 (26%) и амилорея – у 10 (53%).

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 ( $p = 0,04$ ). Полученные результаты подтверждают литературные данные о постепенном нарастании функциональной активности ПЖ [Уголев А. М., 1985; Коротько Г. Ф., 2005]. У детей младшего возраста функциональная активность ПЖ ниже и более чувствительна к агрессивным факторам.

Таким образом, выявлены изменения в копрограмме у детей с ранним дебютом НС и от длительности глюкокортикостероидной терапии к моменту их обследования.

Нами изучены результаты копрограммы у пациентов в зависимости от длительности непрерывной ГКС-терапии (таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Копрологические нарушения в зависимости от длительности непрерывной ГКС-терапии

<i>Длительность ГК- терапии, мес.</i>	<i>Креаторея</i>		<i>Стеаторея</i>		<i>Амилорея</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<i>&lt; 6, n = 17</i>	10	59	8	47	14*	82
<i>&gt; 6, n = 57</i>	33	58	27	47	28	49

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

У детей с НС с длительностью непрерывной ГКС-терапии более 6 месяцев чаще отмечена креаторея ( $n = 33$ ; 58%), стеаторея ( $n = 27$ ; 47%) и амилорея ( $n = 28$ ; 49%). Креаторея достоверно чаще выявлена у детей НС с длительностью непрерывной ГКС-терапии более 6 месяцев в сравнении с длительностью менее 6 месяцев. У детей с НС с длительностью непрерывной терапии менее 6 месяцев

креаторея выявлена у 10 (59%) детей, стеаторея – у 8 (47%) и амилорея – у 14 (82%). Достоверно чаще встречалась амилорея у детей длительностью непрерывной ГКС-терапии до 6 месяцев в сравнении с группой с длительностью терапии более 6 месяцев ( $p < 0,01$ ). Полученный результат можно объяснить следующим образом. Амилолитическая активность панкреатического секрета определяется амилазой, которая секретируется сразу в активной форме. Однако для полноценного течения процессов переваривания значение рН в просвете двенадцатиперстной кишки должно быть близким к нейтральному. На фоне длительной терапии преднизолоном повышается кислотность желудка, что может снижать активность амилаз.

Проведена оценка результатов копрологического исследования у детей с НС в зависимости от получаемой в анамнезе или на момент исследования иммуносупрессивной терапии. Длительное течение НС (рецидивирующий, стероидзависимый и стероидрезистентный варианты) требует продолжительной иммуносупрессивной терапии. В манифестации и при редко рецидивирующих вариантах проводится монотерапия преднизолоном, а в дальнейшем в зависимости от морфологического варианта или течения НС подключались селективные иммуносупрессанты, цитостатики.

Проведенный дисперсионный анализ с использованием ковариат показал отсутствие значимых различий между группами. Данные представлены в виде описательной статистики.

В таблице 4.6 показан анализ функционального состояния ПЖ по результатам копрограммы в зависимости от иммуносупрессивной терапии на момент включения в исследование.

При оценке копрограммы у детей с НС на монотерапии преднизолоном обращает внимание приблизительно одинаковая частота встречаемости креатореи: у 24 (75%) пациентов на фоне ежедневного приема и у 6 (60%) на фоне альтернирующего, по стеаторее у 28 (87,5%) детей на ежедневном и у 9 (90%) детей на альтернирующем и амилорея у 21 (66%) на ежедневном и 6 (60%) на альтернирующем курсе. Два ребенка были на пульс-терапии, и у всех выявлены

изменения в копрограмме в виде креатореи (100%), амилореи (100%) и стеатореи (100 %).

Таблица 4.6 – Копрологические нарушения в зависимости от иммуносупрессивной терапии на момент исследования у детей с НС

<i>Иммуносупрессанты</i>	<i>n = 74</i>	<i>Креаторея n (%)</i>	<i>Стеаторея n (%)</i>	<i>Амилорея n (%)</i>
Преднизолон	44			
– ежедневный	32	24 (75)	28 (87,5)	21 (66)
– альтернирующий	10	6 (60)	9 (90)	6 (60)
– пульс-терапия	2	2 (100)	2 (100)	2 (100)
Циклоспорин А + преднизолон	9	5 (55,5)	6 (67)	5 (55,5)
Циклофосфан + преднизолон	2	2 (100)	2 (100)	2 (100)
Микофенолат мофетил + преднизолон	2	2 (100)	2 (100)	2 (100)
Циклоспорин А	7	2 (28,5)	3 (43)	3 (43)
Микофенолат мофетил	2	2 (100)	1 (100)	2 (100)
Циклоспорин А + микофенолат мофетил	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)

Ниже описаны результаты копрограммы в зависимости от получаемой ранее в анамнезе иммуносупрессивной терапии у детей с НС, отдельно по каждому препарату (таблица 4.7).

Таблица 4.7 – Копрологические нарушения в зависимости от предшествующей иммуносупрессивной терапии у детей с НС

<i>Иммуносупрессанты</i>	<i>n</i>	<i>Креаторея n (%)</i>	<i>Стеаторея n (%)</i>	<i>Амилорея n (%)</i>
Преднизолон	74	43 (58)	35 (47)	42 (57)
Метилпреднизолон, пульсы	20	5 (25)	10 (50)	19 (95)
Циклоспорин А	22	8 (36)	7 (32)	5 (23)
Микофенолат Мофетил	14	10 (71)	3 (21)	8 (57)

## Продолжение таблицы 4.7

Иммуносупрессанты	n	Креаторея n (%)	Стеаторея n (%)	Амилорея n (%)
Циклофосфан, пульсы	8	5 (62,5)	0	5 (62,5)
Такролимус	2	1 (50)	0	1 (50)
Азатиоприн	1	0	0	0
Лейкеран	13	8 (61,5)	0	6 (46)

Как видно из таблицы 4.7, отмечались значительные изменения в копрологических данных в зависимости от предшествовавшей иммуносупрессивной терапии. Креаторея выявлялась от 25% до 71%, стеаторея – от 21% до 50%, амилорея – от 23% до 95%. Группы были с малым числом наблюдений и с долей вероятности исхода.

Нами проведен ретроспективный анализ всех возможных комбинаций иммуносупрессивных препаратов с преднизолоном до включения пациентов в группу (таблица 4.8). Как видно из таблицы 4.8, у всех пациентов выявлены изменения в копрограмме в виде креатореи, стеатореи и амилореи. Сравнительный анализ групп не проводился в связи с малым числом наблюдений.

Нами изучены также копрологические нарушения в зависимости от одновременного приема преднизолона в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами в анамнезе (таблица 4.9).

Из таблицы 4.9 видно, что наиболее частые комбинации были с левамизолом (n = 31). У детей с часто рецидивирующим течением и стероидзависимым вариантом НС, особенно в связи с обострениями НС с вирусной инфекцией, используют препарат левамизол, что позволяет снизить частоту рецидивов. Левамизол подключался на альтернирующем курсе приема преднизолона из расчета 2,5 мг/кг/48ч на 6–12 месяцев. Реже сочетался с ингибиторами кальциневрина (циклоспорин А, такролимус) (n = 24), с микофенолатом мофетилом (n = 16), с лейкераном (n = 12) и с азатиоприном.

Таблица 4.8 – Копрологические нарушения в зависимости от предшествующей иммуносупрессивной терапии у детей с НС в комбинации с преднизолоном в анамнезе

<i>Комбинации</i>	<i>n</i>	<i>Креаторея</i>	<i>Стеаторея</i>	<i>Амилорея</i>
		<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Преднизолон + Микофенолат Мофетил + ингибиторы кальциневрина	10	7 (70)	4 (40)	6 (60)
Преднизолон + Микофенолат мофетил + ингибиторы кальциневрина + левамизол	6	5 (83)	4 (67)	5 (83)
Преднизолон + ингибиторы кальциневрина + левамизол	13	11 (85)	7 (54)	9 (69)
Преднизолон + Микофенолат мофетил + ингибиторы кальциневрина + лейкеран	7	5 (71)	4 (57)	6 (86)
Преднизолон + ингибиторы кальциневрина + лейкеран	9	7 (78)	6 (67)	8 (89)
Преднизолон + ингибиторы кальциневрина + Циклофосфан	2	2 (100)	2 (100)	2 (100)
Преднизолон + Микофенолат мофетил + Циклофосфан	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Преднизолон + Микофенолат мофетил + лейкеран	8	5 (62,5)	6 (75)	4 (50)
Преднизолон + ингибиторы кальциневрина + азатиоприн + левамизол	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)

Таблица 4.9 – Копрологические нарушения в зависимости от предшествующей иммуносупрессивной терапии у детей с НС с одновременной комбинацией с преднизолоном

<i>Комбинации</i>	<i>n</i>	<i>Креаторея</i>	<i>Стеаторея</i>	<i>Амилорея</i>
		<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Преднизолон + левамизол	31	24 (77)	12 (39)	19 (61)
Преднизолон + ингибиторы кальциневрина	24	11 (46)	5 (21)	13 (54)
Преднизолон + Микофенолат мофетил	16	6 (37,5)	5 (31)	8 (50)
Преднизолон + циклофосфан	9	5 (55,5)	3 (33)	4 (44)
Преднизолон + лейкеран	12	6 (50)	4 (33)	5 (42)
Преднизолон (пульс-терапия) + ингибиторы кальциневрина	2	2 (100)	2 (100)	2 (100)
Преднизолон (пульс-терапия) + Микофенолат мофетил	1	1 (100)	0	1 (100)
Преднизолон + азатиоприн	1	1 (100)	0	0

Нами проведен анализ копрологических изменений у детей с НС в зависимости от кумулятивной дозы ПЗ. Дети были разделены на 3 группы: менее 200 мг/кг, от 200 до 400 мг/кг и более 400 мг/кг ПЗ (таблица 4.10).

Таблица 4.10 – Копрологические нарушения в зависимости от кумулятивной дозы ГКС

<i>Кумулятивная доза</i>	<i>Креаторея</i>		<i>Стеаторея</i>		<i>Амилорея</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
< 200 мг/кг, n = 20	12	60	5	25	10	50
200–400 мг/кг, n = 29	14	48	10	34	15	52
> 400 мг/кг, n = 25	17	68	20	80*	17	68

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Как видно из таблицы 4.10 у детей с кумулятивной дозой более 400 мг/кг чаще выявлялись изменения в копрограмме, в сравнении с группой пациентов с меньшей кумулятивной дозой. Стеаторея достоверно чаще встречалась у пациентов с более высокой кумулятивной дозой ( $p < 0,05$ ).

Нами проанализированы показатели копрограммы у детей с НС в зависимости от морфологического варианта (таблица 4.11).

Таблица 4.11 – Копрологические нарушения в зависимости от морфологического варианта НС

<i>Морфологический вариант</i>	<i>Креаторея</i>		<i>Стеаторея</i>		<i>Амилорея</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
НСМИ, n = 12	8	67	3	25	3	25
ФСГС, n = 8	6	75	5	63	8	100*

Примечание: \* –  $p = 0,0003$  по сравнению с детьми с НСМИ.

Как видно из таблицы 4.11, у детей с фокально-сегментарным гломерулосклерозом амилорея отмечалась у всех пациентов ( $n = 8$ , 100%), стеаторея – у 5 (63%), и креаторея – у 6 (75%) детей. У детей с НС с минимальными изменениями (НСМИ) отмечались креаторея у 8 детей (67%), стеаторея и амилорея – у 3 (25%) пациентов. У детей с ФСГС достоверно чаще выявлена амилорея ( $p < 0,01$ ). Это можно объяснить тем, что дети с НС, морфологически с ФСГС более длительно находятся на стероидной терапии, затем по схеме пульс-терапии метилпреднизолоном. Как известно, амилаза работает в нейтральной среде, а стероиды повышают кислотность желудка и как следствие отмечается снижение амилитической активности.

Для оценки выявленных изменений по копрограмме от чувствительности к стероидной терапии, пола ребенка и уровня альбумина в крови была построена регрессионная модель зависимости (рисунок 4.1). В качестве предикторов модели были использованы: сочетания нарушения копрограммы в зависимости от чувствительности к стероидной терапии и пола ребенка (таблица 4.12).

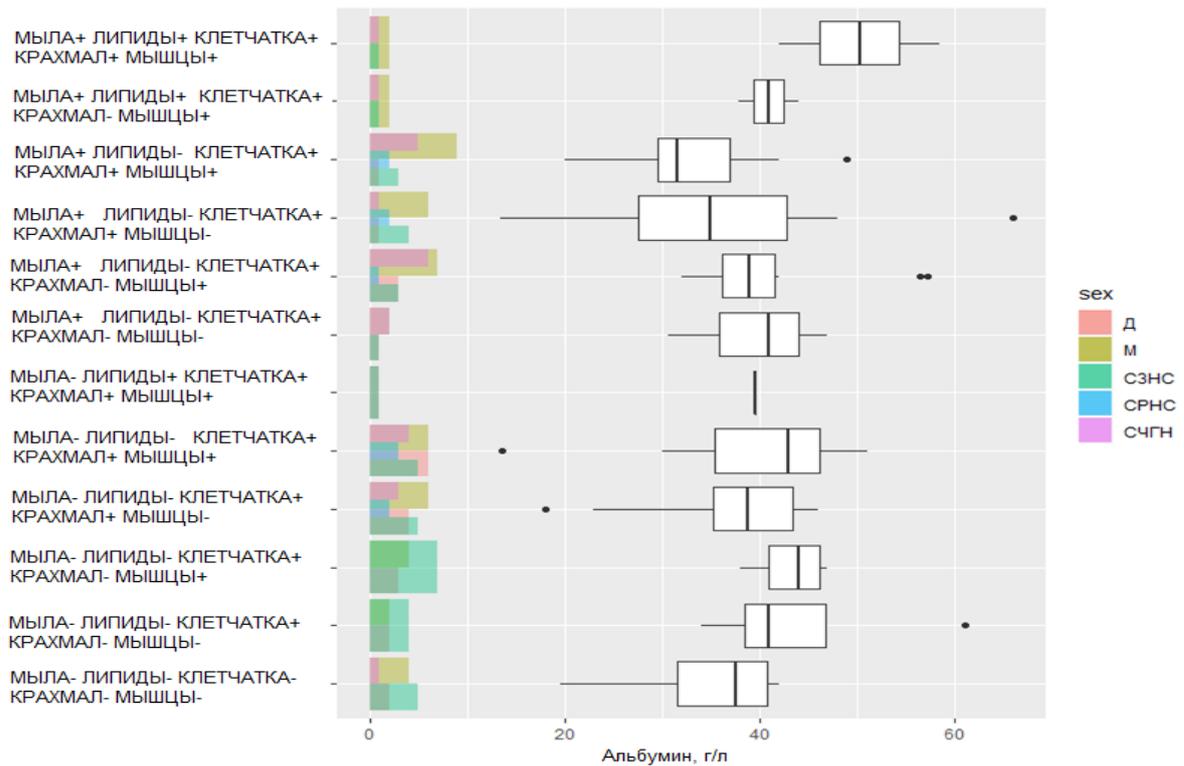


Рисунок 4.1 – Результаты копрограммы в зависимости от чувствительности стероидной терапии, пола и уровня альбумина

В модели в качестве базовой группы использовалась группа с СРНС. По результатам Anova было получено значимое влияние диагноза ( $p=0,016$ ) 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-value -2,65). При этом диагноз СЧНС незначимо, в пределах модели, повышал число отклонений в сравнении с СРНС.

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-value -1,72).

Таблица 4.12 – Результаты ординарного регрессионного анализа (Anova) результатов копрограммы\*

<i>Фактор</i>	<i>chi</i>	<i>Df</i>	<i>p-value</i>
Чувствительность к ГКС	8,24	2	<b>0,016</b>
Пол ребенка	3	1	<b>0,063</b>
<i>Коэффициенты результирующей модели**</i>			
	<i>Est</i>	<i>t-value</i>	
СЗНС	-0,81	-2,65	
СЧНС	0,33	0,84	
Пол ребенка (женский)	-0,388	-1,72	

Примечание: \* – в ходе пошагового уточнения структуры модели, step-selection by AIC, переменная альбумина была исключена; \*\* – отрицательный коэффициент понижает среднее значение числа отклонений, положительный повышает.

Проведен анализ влияния сочетания стероидзависимого НС, стероидчувствительного НС или стероидрезистентного НС с полом ребенка и уровнем альбумина крови на изменения в копрограмме (рисунок 4.2, таблица 4.13).

Таблица 4.13 – Предсказанные, на основании модели, lsmеans числа отклонений

<i>Диагноз</i>	<i>Пол ребенка</i>	<i>mean.class</i>	<i>SE</i>	<i>asympt.LCL</i>	<i>asympt.UCL</i>
СЗНС	Ж	2,951	0,266	2,430	3,473
СРНС	Ж	3,648	0,351	2,961	4,335
СЧНС	Ж	3,732	0,258	3,227	4,238
СЗНС	М	3,430	0,198	3,043	3,818
СРНС	М	4,070	0,292	3,497	4,642
СЧНС	М	4,147	0,212	3,732	4,563

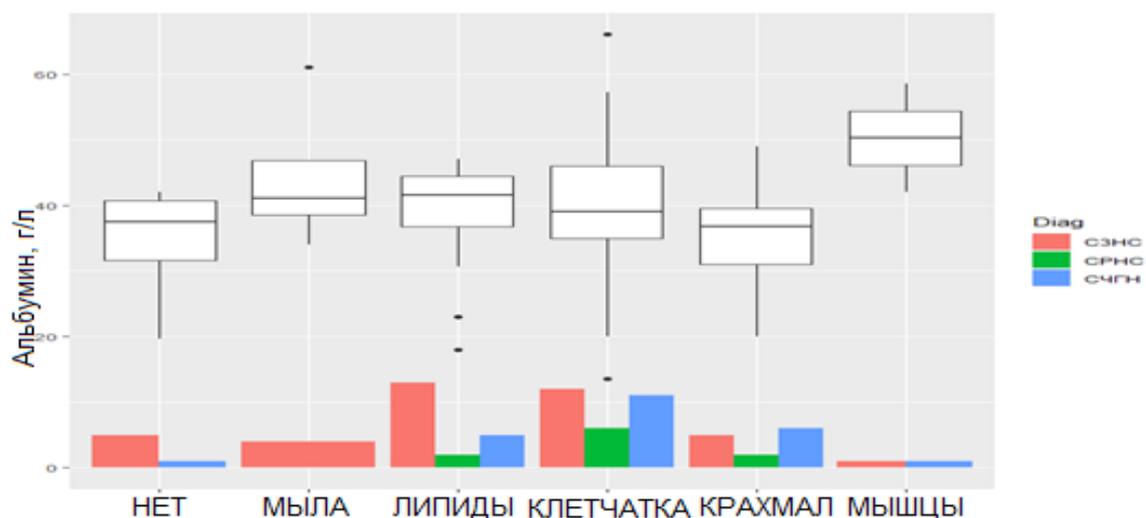


Рисунок 4.2 – Количественное изменение показателей копрограммы в зависимости от чувствительности к стероидной терапии и уровня альбумина

Анализ не выявил зависимости изменений в копрограмме от уровня альбумина в крови у детей с НС.

Таким образом, по результатам анализа было показано, что наличие таких предикторов как женский пол ребенка и стероидзависимый вариант НС являются значимыми факторами, снижающими вероятность функционального нарушения ПЖ по результатам копрограммы.

#### 4.2 Оценка результатов исследования панкреатической эластазы-1 кала

Определение ПЭ1 кала проводилось всем детям. Пробы на определение ПЭ1 в кале забирались в день проведения УЗИ с использованием постпрандиальной пробы (ППП). В этот же день проводилось копрологическое исследование кала. Определения ПЭ1 кала по существу является прямым методом, т. к. определяется содержание фермента. Результаты теста не зависят ни от характера питания пациента, ни от приема панкреатических ферментов.

При анализе уровней ПЭ1 кала было установлено, что у детей основной группы уровень ПЭ1 кала достоверно ниже, чем у детей групп сравнения ( $p < 0,05$ ) (таблица 4.14).

В общей выборке ( $n = 74$ ) медианное значение составило 257, интерквартильное значение – 220–310. Различие по уровню ПЭ1 кала можно объяснить множеством сопутствующих факторов риска нарушения функционального состояния ПЖ в отличие от групп сравнения, где пациенты были только с патологией ЖКТ и гематурией, без стероидной или другой иммуносупрессивной терапии.

Таблица 4.14 – Медианное значение ПЭ1 кала у обследованных детей, мкг/г

<i>Панкреатическая эластаза-1 кала</i>	<i>Основная группа <math>n = 74</math></i>	<i>Группа сравнения (патология ЖКТ), <math>n = 50</math></i>	<i>Группа сравнения (с гематурией), <math>n = 25</math></i>
Me	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.

Анализ срединных уровней ПЭ1 кала у детей в зависимости от степени активности НС представлен в таблице 4.15.

Таблица 4.15 – Срединные значения ПЭ1 кала у детей с различной степенью активности НС, мкг/г

<i>Степень активности</i>	<i>Me</i>
0 степень, $n = 54$	184 (178–263)
I степень, $n = 14$	156 (145–232)
II степень, $n = 6$	115 (78–214)

У детей вне зависимости от степени активности медианное значение были в норме, в то же время у детей с более высокой степенью активности медианное значение ПЭ1 кала имело тенденцию к снижению.

Проведен анализ зависимости срединных показателей ПЭ1 кала от наличия или отсутствия артериальной гипертензии у детей с НС (таблица 4.16).

Таблица 4.16 – Срединные значения ПЭ1 кала у детей с НС и АГ, мкг/г

<i>Артериальная гипертензия</i>	<i>Me</i>	
Дети без АГ, n = 25	324 (310–428)	p > 0,05
Дети с АГ, n = 49	286 (275–318)	

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

В таблице 4.17 продемонстрированы средние значения со стандартными отклонениями ПЭ1 кала в зависимости от проводимой иммуносупрессивной терапии на момент исследования у детей с НС. Проведенный дисперсионный анализ с использованием ковариат показал отсутствие значимых различий между группами в зависимости от различных сочетаний иммуносупрессивной терапии (монотерапия, комбинированная).

Таблица 4.17 – Средние значения ПЭ1 кала в зависимости от иммуносупрессивной терапии на момент исследования у детей с НС

<i>Иммуносупрессанты</i>	<i>n = 74</i>	<i>ПЭ1 кала, мкг/г</i>
Преднизолон	44	409,6±104,0 431,0±20,4 472,0±2,0
– ежедневный	32	
– альтернирующий	10	
– пульс-терапия	2	
Циклоспорин А + преднизолон	9	453,6±27,8
Циклоспорин А	7	469,3±32,2
Циклофосфан + преднизолон	2	471,3±1,9
Микофенолат мофетил + преднизолон	2	442,0±26,0
Микофенолат мофетил	2	470,4±2,1
Циклоспорин А + Микофенолат мофетил	1	410

В таблице 4.18 представлены средние значения ПЭ1 кала в зависимости от предшествующей в анамнезе иммуносупрессивной монотерапии.

Таблица 4.18 – Средние значения ПЭ1 кала в зависимости от предшествующей иммуносупрессивной терапии у детей с НС

<i>Иммуносупрессанты</i>	<i>n</i>	<i>ПЭ1 кала, мкг/г</i>
Преднизолон	74	435,3±75,0
Циклоспорин А	22	433,6±78,19
Метилпреднизолон, пульсы	20	402,4±126,7
Микофенолат мофетил	14	421,5±87,3
Лейкеран	13	414,6±93,5
Циклофосфан, пульсы	8	408,4±129,1
Такролимус	2	444,0±14,0
Азатиоприн	1	450

Нами проведен ретроспективный анализ средних значений ПЭ1 кала у детей с НС от получаемых в анамнезе различных иммуносупрессивных препаратов одним пациентом (таблица 4.19).

Таблица 4.19 – Средние значения ПЭ1 кала в зависимости от предшествующей иммуносупрессивной терапии одним ребенком с НС в анамнезе

<i>Комбинации</i>	<i>n</i>	<i>ПЭ1 кала, мкг/г</i>
Преднизолон + ингибиторы кальциневрина + левамизол	13	440,2±31,5
Преднизолон + Микофенолат мофетил + ингибиторы кальциневрина	10	386,0±108,0
Преднизолон + ингибиторы кальциневрина + лейкеран	9	421,4±98,6
Преднизолон + Микофенолат мофетил + ингибиторы кальциневрина + лейкеран	7	402,1±106,7
Преднизолон + Микофенолат мофетил + лейкеран	8	383,8±109,6
Преднизолон + Микофенолат мофетил + ингибиторы кальциневрина + левамизол	6	458,8±19,5

## Продолжение таблицы 4.19

<i>Комбинации</i>	<i>n</i>	<i>ПЭ1 кала, мкг/г</i>
Преднизолон + ингибиторы кальциневрина + азатиоприн + левамизол	1	450
Преднизолон + ингибиторы кальциневрина + Циклофосфан	2	322,0±171,0
Преднизолон + Микофенолат мофетил + Циклофосфан	1	410

Нами изучено также функциональное состояние ПЖ в зависимости от одновременного приема преднизолона в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами в анамнезе (таблица 4.20).

Таблица 4.20 – Средние значения ПЭ1 кала в зависимости от иммуносупрессивной терапии у детей с НС одновременной комбинации с преднизолоном

<i>Комбинации</i>	<i>n</i>	<i>ПЭ1 кала, мкг/г</i>
Преднизолон + левамизол	31	452,8±32,5
Преднизолон + ингибиторы кальциневрина	24	439,4±46,2
Преднизолон + Микофенолат мофетил	16	428,6±76,5
Преднизолон + лейкеран	12	414,6±93,5
Преднизолон + циклофосфан	9	408,4±129,2
Преднизолон (пульс-терапия) + ингибиторы кальциневрина	2	293,0±142,0
Преднизолон (пульс-терапия) + Микофенолат мофетил	1	410
Преднизолон + азатиоприн	1	450

Проведен анализ зависимости ПЭ1 кала у детей с НС в зависимости от кумулятивной дозы (таблица 4.21).

Таблица 4.21 – Средние значения ПЭ1 кала у детей с НС в зависимости от кумулятивной дозы ГКС

<i>Степень активности</i>	<i>ПЭ1 кала, мкг/г</i>
< 200 мг/кг, n = 20	438,6±56,2
200–400 мг/кг, n = 29	440,3±33,7
> 400 мг/кг, n = 25	440,6±77,9

Анализ зависимости срединных уровней ПЭ1 кала от возраста дебюта НС не показал (таблица 4.22) достоверных различий у детей в зависимости от возраста дебютом НС.

Таблица 4.22 – Срединные значения ПЭ1 кала у детей с НС в зависимости от возраста дебюта, мкг/г

<i>Возраст дебюта НС</i>	<i>Me</i>
До 7 лет, n = 55	134 (126–235)
Старше 7 лет, n = 19	367 (315–421)

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 срединных уровней ПЭ1 кала, в зависимости от длительности непрерывной ГКС-терапии выявлено: у детей с длительность терапии более 6 месяцев уровень ПЭ1 кала ниже (98 (113–176)), чем у детей с длительностью терапии менее 6 месяцев (174 (156–271)) (таблица 4.23).

Таблица 4.23 – Срединные значения ПЭ1 кала у детей в зависимости от длительности непрерывной ГКС-терапии, мкг/г

<i>Длительность ГКС-терапии, мес.</i>	<i>Me</i>
< 6, n = 17	174 (156–271)
> 6, n = 57	98 (113–176)

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

Проведенный нами анализ средних уровней ПЭ1 кала у детей не выявил зависимости от морфологического варианта НС (таблица 4.24).

Таблица 4.24 – Срединные значения ПЭ1 кала у детей в зависимости от морфологического варианта НС, мкг/г

<i>Морфологический вариант</i>	<i>Me</i>	
НСМИ, n = 12	356 (342–471)	p > 0,05
ФСГС, n = 8	232 (213–376)	

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

Определение только ПЭ1 кала не позволяет оценить выраженность относительной недостаточности ПЖ. Только при сопоставлении этих данных с результатами косвенных тестов можно сделать вывод о функциональной недостаточности ПЖ.

Проведен анализ сочетания выявленных изменений по копрограмме и показателей ПЭ1 кала у детей с НС (рисунок 4.3). Взаимосвязи изменения в копрограмме и уровня ПЭ1 кала не обнаружено (категориальная ANOVA, df = 11, p = 0,47).

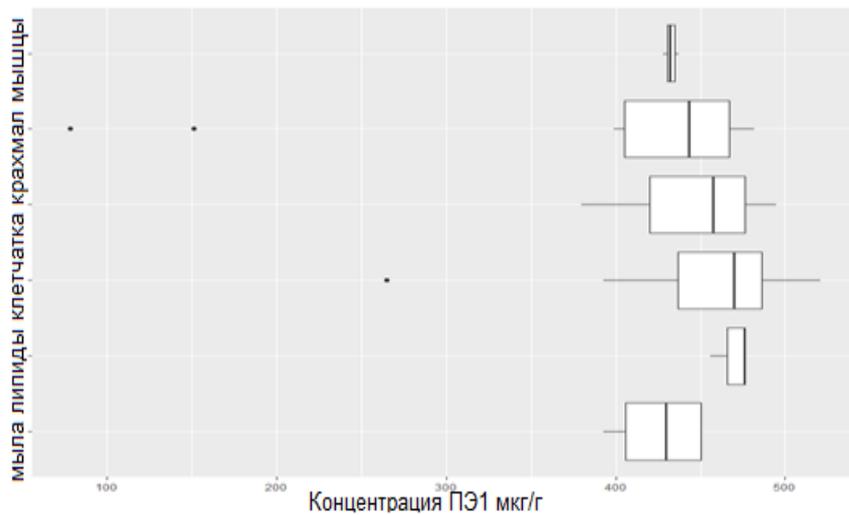


Рисунок 4.3 – Результаты ординарного регрессионного анализа результатов копрограммы от уровня ПЭ1 кала

Проведен анализ копрологических нарушений, результатов ПЭ1 кала в зависимости от степени активности НС, наличия или отсутствия АГ, возраста дебюта детей с НС, длительности непрерывной ГКС-терапии, зависимости иммуносупрессивной терапии в комбинации с преднизолоном (в анамнезе и на момент включения в группу), кумулятивной дозы ГКС и морфологического варианта НС.

Проведенный анализ результатов копрограммы от уровня ПЭ1 кала не выявил зависимости.

Таким образом, у девочек со стероидзависимым НС, стероидчувствительным НС и стероидрезистентным НС вероятность обнаружения изменений в копрограмме ниже, чем у мальчиков с аналогичной чувствительностью к стероидной терапии. Вероятно, полученные данные обусловлены особенностями течения НС (дебют НС в дошкольном возрасте чаще у мальчиков) [Папаян А. В., Савенкова Н. Д., 2008].

Таким образом, нами не обнаружено изменение ПЭ1 кала ниже нормативных значений, что свидетельствует об отсутствии развития абсолютной недостаточности п/железы у детей с НС.

## Глава 5. ЭХОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

### 5.1 Ультразвуковое исследование поджелудочной железы в В-режиме

Детям из исследуемой группы ( $n = 74$ ) проведено УЗИ ПЖ в режиме «серой шкалы». Для характеристики структурно-функциональных изменений ПЖ оценивались следующие ультразвуковые параметры:

- увеличение одного или всех отделов ПЖ,
- однородность структуры паренхимы,
- изменение эхогенности паренхимы,
- изменение размера главного панкреатического протока.

У всех детей отмечалось типичное расположение ПЖ. Измерение размеров ПЖ проводилось на уровне головки, тела и хвоста (таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Результаты УЗИ ПЖ в В-режиме у обследованных детей

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

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с детьми из группы сравнения с гематурией; 2\* –  $p < 0,05$  по сравнению с детьми с патологией ЖКТ; 3\* –  $p < 0,05$

по сравнению с детьми с НС и с патологией ЖКТ; 4\* –  $p < 0,05$  по сравнению с детьми с НС и гематурией; 5\* –  $p < 0,05$  по сравнению с детьми с гематурией; 6\* –  $p < 0,05$  по сравнению с детьми с гематурией; 7\* –  $p < 0,05$  по сравнению с детьми с НС и с патологией ЖКТ; 8\* –  $p < 0,05$  по сравнению с детьми с НС.

По данным УЗИ в В-режиме у подавляющего большинства обследованных детей выявлено увеличение размеров ПЖ: у 88% ( $n = 65$ ) детей с НС и 90% ( $n = 45$ ) с патологией ЖКТ, размеры ПЖ значительно реже были увеличены у детей с гематурией 24% ( $n = 6$ ). Наблюдалось уменьшение размеров ПЖ у 12% ( $n = 9$ ) больных с НС и у 5 детей (10%) из группы сравнения с патологией ЖКТ. У детей основной группы и группы сравнения с патологией ЖКТ достоверно в сравнении с группой детей с гематурией размеры ПЖ были увеличены ( $p < 0,05$ ).

Эхогенность паренхимы железы была повышена у 46% ( $n = 34$ ) детей с НС, у 90% ( $n = 45$ ) детей с патологией ЖКТ, у 20% ( $n = 5$ ) с гематурией. Отмечено, что у большей части детей основной группы (54%), и у 10% детей группы сравнения с патологией ЖКТ, и у 80% детей с гематурией паренхима ПЖ была сопоставима с эхогенностью печени, что было достоверно чаще ( $p < 0,05$ ). Эхогенность паренхимы ПЖ была повышена достоверно чаще у детей с патологией ЖКТ в сравнении с детьми с НС и гематурией ( $p < 0,05$ ).

Наряду с этим, паренхима железы имела неоднородный рисунок у подавляющего большинства детей с НС (89%), патологией ЖКТ (90%), в сравнении с детьми с гематурией (16%), что было достоверно реже ( $p < 0,05$ ). У 11% ( $n = 8$ ) детей с НС, у 5 (10%) детей с патологией ЖКТ и у большинства детей из группы сравнения с гематурией (84%) определялся однородный мелкозернистый рисунок.

Главный панкреатический проток определялся у всех обследованных детей, у большинства в виде просвета до 1 мм либо в виде сплошной гиперэхогенной линии. У 5% больных с НС отмечалось расширение главного панкреатического протока более 1 мм, что было достоверно чаще ( $p = 0,04$ ), чем у детей из группы сравнения (16%).

Учитывая высокую частоту (90%) выявленных УЗ-изменений в В-режиме, для исключения гипердиагностики ниже представлен анализ с использованием постпрандиальной пробы и различных доплерографических исследований

## **5.2 Ультразвуковое исследование поджелудочной железы с использованием постпрандиальной пробы**

Для характеристики функционального состояния ПЖ нами проведено УЗИ железы с использованием постпрандиальной пробы. Известно, что после пищевой стимуляции чувствительность УЗИ в диагностике экзокринной недостаточности ПЖ повышается до 93%, так как пищеварительный период провоцирует структурные изменения ПЖ и визуализирует их. Всем детям по результатам постпрандиальной пробы (ППП) оценивался постпрандиальный коэффициент (ППК), отражающий состояние микроциркуляции.

Результаты обследования показали, что у 63 (85%) детей с НС функциональная активность ПЖ по данным ППП была снижена (таблица 5.2).

При этом необходимо отметить высокую частоту резко сниженного ППК (ниже 5%), косвенно свидетельствующая о нарушении функции ПЖ по типу ХП: у 46 (62%) детей с НС, у 26% (n = 13) в группе сравнения с патологией ЖКТ и у 8% (n = 2) в группе сравнения с гематурией. У детей с НС достоверно чаще ППК был менее 5% в сравнении с детьми из групп сравнения ( $p < 0,05$ ).

Сохранная функция ПЖ была лишь у 11 (15%) пациентов с НС, у 24% (n = 12) – в группе сравнения с патологией ЖКТ и у 72% (n = 18) – в группе сравнения с гематурией. 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 ( $p < 0,05$ ).

Реактивные нарушения микроциркуляции (ППК от 5 до 15%) наблюдались у половины детей (50%) в группе сравнения с патологией ЖКТ и реже у детей с НС (n=17, 23%) и у 20% – в группе сравнения с гематурией ( $p < 0,05$ ).

Таблица 5.2 – Анализ ППК у обследованных детей с НС по данным ППП

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

Примечание: <sup>\*</sup>, <sup>2\*</sup> –  $p < 0,05$  по сравнению с детьми с патологией ЖКТ и гематурией; <sup>3\*</sup> –  $p < 0,05$  по сравнению с детьми с НС; <sup>4\*</sup> –  $p < 0,05$  по сравнению с детьми с НС и патологией ЖКТ; <sup>5\*</sup> –  $p < 0,05$  по сравнению с детьми с гематурией.

Согласно таблице 5.3, результаты постпрандиальной пробы показали, что у большинства детей с различной степенью активности НС ППК косвенно свидетельствовал о снижении функции ПЖ, типичной для ХП (< 5%): у 33 (61%) детей в период ремиссии, у 9 (64%) с I степенью активности и у 4 (66%) со II степенью активности НС.

Таблица 5.3 – Сравнительная характеристика ППК от степени активности НС

<i>Степень активности</i>	<i>ППК &lt; 5%</i>	<i>ППК 5–15%</i>	<i>ППК &gt; 16%</i>
0 степень, n = 54 (%)	33 (61)	13 (24)	8 (15)
I степень, n = 14 (%)	9 (64)	3 (22)	2 (14)
II степень, n = 6 (%)	4 (66)	1 (17)	1 (17)

У одного ребенка (17%) со II степенью активности, у 13 (24%) детей в ремиссии и у 3 детей (22%) с I степенью активности НС были выявлены реактивные нарушения микроциркуляции в ПЖ.

Также проведен анализ влияния активности НС и уровня альбумина на результаты ППК (рисунок 5.1). 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)).

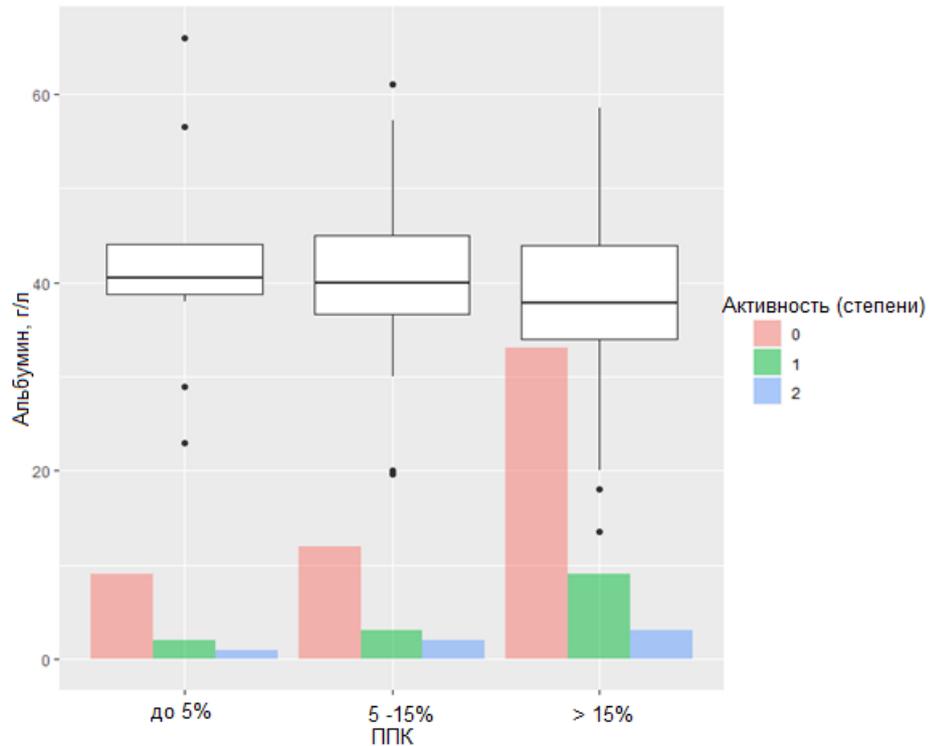


Рисунок 5.1 – Распределение изменений результатов ППП от уровня альбумина

Показано статистически значимое сочетанное влияние активности НС и уровня альбумина на результаты изменений ППП ( $p=0,024$ ) (таблицы 5.4 – 5.5). Гипоальбуминемия, как лабораторное проявление тяжести НС и активное течение НС, повышает риск развития экзокринной недостаточности ПЖ по данным ППП.

Таблица 5.4 – Результаты категориального регрессионного анализа результатов ППП от активности НС (Anova (categorical))

<i>Фактор</i>	<i>Chi</i>	<i>df</i>	<i>p-value</i>
Активность	2,54	4	0,63
Альбумин	4,21	2	0,122
Активность*альбумин	11,2	4	0,024

Таблица 5.5 – Результаты категориального регрессионного анализа результатов ППП от активности НС (Anova (polr), ординарный

<i>Фактор</i>	<i>Chi</i>	<i>df</i>	<i>p-value</i>
Активность	1,98	2	0,37
Альбумин	3,8	1	0,051
Активность*альбумин	0,11	2	0,94

Проведен анализ функционального состояния поджелудочной железы по результатам ППП у детей с НС в зависимости от наличия или отсутствия АГ (таблица 5.6).

Таблица 5.6 – Сравнительная характеристика ППК от наличия АГ у детей с НС

	Дети без АГ, n = 25 (%)	Дети с АГ, n = 49 (%)
ППК < 5%	19 (76)	27 (55)
ППК 5–15%	3 (12)	14 (29)
ППК > 16%	3 (12)	8 (16)

Анализ ППП не выявил достоверных различий частот снижения функциональной активности ПЖ у детей с НС в зависимости от сопутствующей АГ: ППК <5% у 19 (76%) детей с НС без АГ и у 27 (55%) детей с НС с АГ. ППК от 5 до 15% у 14 (29%) детей с НС с АГ и реже (n = 3, 12%) у детей с НС без АГ. Не было выявлено достоверных различий в группах в зависимости от сопутствующей АГ у детей с НС.

Нами проведена оценка влияния на функциональное состояние ПЖ возраста дебюта НС (таблица 5.7), так как известно, что экзокринная функция ПЖ нарастает постепенно к 7–9 годам.

Таблица 5.7 – Сравнительный анализ ППК от возраста дебюта НС

<i>Возраст дебюта</i>	<i>ППК &lt; 5%</i>	<i>ППК 5–15%</i>	<i>ППК &gt; 16%</i>
до 7 лет n = 55 (%)	36 (66)	15 (27)	4 (7)
старше 7 лет, n = 19 (%)	10 (53)	2 (10)	7 (37)*

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

При проведении сравнительного анализа у детей с возрастом дебюта НС старше 7 лет статистически значимо чаще функция ПЖ была сохранна ( $n = 7$ ; 37%), чем у детей с дебютом НС до 7 лет ( $n = 4$ ; 7%) ( $p 0,006$ ). У детей с дебютом НС до 7 лет ( $n = 36$ ; 66%) и дебютом старше 7 лет ( $n = 10$ ; 53%) результаты обследования продемонстрировали снижение функции ПЖ (ППК < 5%) до уровня изменений, характерных для ХП.

Анализ экзокринной функции ПЖ у детей с НС в зависимости от длительности непрерывной ГКС-терапии представлен в таблице 5.8.

Таблица 5.8 – Сравнительный анализ ППК в зависимости от длительности непрерывной ГКС-терапии

<i>Длительность терапии</i>	<i>ППК &lt; 5%</i>	<i>ППК 5–15%</i>	<i>ППК &gt; 16%</i>
< 6 мес., n = 17 (%)	8 (47)	6 (35)	3 (18)
> 6 мес., n = 57 (%)	38 (67)	11 (19)	8 (14)

По данным ППП у 8 (47%) детей с НС с длительностью непрерывной ГКС-терапии менее 6 месяцев имело место снижение функциональной активности ПЖ по типу ХП и у 38 (67%) детей с длительностью ГКС-терапии более полугода. Тогда как сохранная функция ПЖ выявлена у 3 (18%) детей с НС длительностью терапии до 6 месяцев и у 8 (14%) длительностью непрерывной терапии ГКС более 6 месяцев.

Кроме того, был проведен анализ ППК от иммуносупрессивной терапии на момент включения в группу (таблица 5.9).

Таблица 5.9 – Анализ зависимости ППК от иммуносупрессивной терапии на момент исследования у детей с НС

<i>Иммуносупрессанты</i>	<i>n = 74</i>	<i>ППК &lt; 5%</i>	<i>ППК 5–15%</i>	<i>ППК &gt; 16%</i>
Преднизолон	44			
– ежедневный	32	18	8	6
– альтернирующий	10	5	4	1
– пульс-терапия	2	1	1	0
Циклоспорин А + преднизолон	9	7	1	1
Циклофосфан + преднизолон	2	1	1	0
Микофенолат мофетил + преднизолон	2	2	0	0
Циклоспорин А	7	5	1	1
Микофенолат мофетил	2	1	1	0
Циклоспорин А + Микофенолат мофетил	1	1	0	0
Без терапии	10	5	3	2

Как видно из таблицы 5.9, провести анализ ППК в зависимости от получаемой терапии на момент исследования достаточно сложно, так как в различные группы могли попасть одни и те же пациенты, например на комбинированной терапии преднизолоном и другим иммуносупрессантом. Проведение сравнительного анализа между группами не представляется возможным из-за неравнозначного количества пациентов в группах. Проведена оценка функционального состояния ПЖ у детей с НС по результатам ППП (таблица 5.10).

Таблица 5.10 – Анализ ППК у детей с НС в зависимости от кумулятивной дозы ГКС

Кумулятивная доза	ППК < 5%		ППК 5–15%		ППК > 16%	
	n	%	n	%	n	%
< 200 мг/кг, n = 20	6	30	6	30	8	40
200–400 мг/кг, n = 29	20	69	7	24	2	7
> 400 мг/кг, n = 25	20	80	4	16	1	4

Как видно из таблицы, у детей с кумулятивной дозой преднизолона ниже 200 мг/кг по результатам ППП соответствовал норме ППК у 8 (40%) детей, у трети пациентов (n = 6; 30%) – косвенные признаки хронического панкреатита и реактивного поражения поджелудочной железы. При более высоких кумулятивных дозах функция ПЖ по данным ППП ухудшалась. ППК типичный для хронического панкреатита у 20 (80%) и у 4 (16%) детей с кумулятивной дозой преднизолона более 400 мг/сут. У пациентов с НС с кумулятивной дозой от 200 до 400 мг/кг ППК соответствовал хроническому панкреатиту у 20 (69%) и реактивным нарушениям микроциркуляции в ПЖ у 7 (24%).

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 (таблицы 5.11 – 5.13).

Таблица 5.11 – Результаты категориального регрессионного анализа результатов ППК от возраста дебюта НС, кумулятивной дозы преднизолона и сопутствующей АГ

ППК <sub>f</sub>	Дебют <sub>m</sub>	Дебют <sub>sd</sub>	ГКС*		АГ 0	АГ 1
> 15%	63,3	34	286,25	239	9	3
5–15%	62,6	34	320,5	228	9	8
< 5%	56	44	353,6	184	31	14

Примечание: \* – кумулятивная доза.

Таблица 5.12 – Результаты категориального регрессионного анализа результатов ППК от возраста дебюта НС, кумулятивной дозы преднизолона и сопутствующей АГ

<i>Фактор</i>	<i>Chi</i>	<i>df</i>	<i>p-value</i>
Дебют, мес.	0,04	2	0,97
ГКС кум. доза	0,85	2	0,65
АГ 1.0	2,16	2	0,33
<b>Дебют*доза</b>	<b>6,42</b>	<b>2</b>	<b>0,04</b>
Дебют*АГ	0,06	2	0,69
доза*АГ	0,06	2	0,96
Дебют*АГ*доза	4,47	2	0,11

Таблица 5.13 – Результаты категориального регрессионного анализа результатов ППК

<i>Фактор</i>	<i>ППК 5–15%, coeff*</i>	<i>ППК &lt; 5%, 2_coeff**</i>	<i>ППК 5– 15%, _sd*</i>	<i>ППК &lt; 5%, _sd**</i>	<i>Z</i>
(Intercept)	2,891391597		0,0002451		
Дебют, мес.	-0,049386571		0,0131452		
ГКС кум. доза	-0,009713846		0,004171		
АГ 1.0	0,343796905		0,0002593		
<b>Дебют: ГКС кум. доза</b>	<b>0,000174504</b>		<b>8,10E-05</b>		2,15
Дебют*АГ 1.0	0,008205883		0,0233947		
ГКС кум. доза*АГ 1.0	0,001456499		0,0052551		
Дебют*ГКС кум. доза	2,41E-05		0,0001528		
(Intercept)		-0,954838542		0,000166	
Дебют, мес.		0,026198351		0,010206	
ГКС кум. доза		0,008724038		0,002893	
АГ 1.0		3,053722851		0,000164	
<b>Дебют: ГКС кум. доза</b>		<b>-0,000130664</b>		<b>6,74E-05</b>	- 1,94

Продолжение таблицы 5.13

Фактор	ППК 5–15%, coeff*	ППК < 5%, 2_coeff**	ППК 5– 15%, _sd*	ППК < 5%, _sd**	Z
Дебют, мес.: АГ 1.0		-0,048180725		0,020465	
ГКС кум. доза: АГ 1.0		-0,011629949		0,003965	
Дебют, мес.: ГКС кум. доза: АГ 1.0		0,000252754		0,000142	

Примечание: \* – ППК 5–15%. \*\* – ППК < 5%.

Однако при таком количестве категорий не получено значимого результата, в связи с чем модель была упрощена. Был использован метод для упорядоченных категорий (Anova (polr)) от возраста дебюта и кумулятивной дозы преднизолона (рисунок 5.2).

Результаты категориального регрессионного анализа в модели влияния возраста дебюта, кумулятивной дозы преднизолона – наличия или отсутствия АГ на результаты ППК показал статистически значимое влияние сочетания возраста дебюта и кумулятивной дозы на ППК (рисунок 5.3).

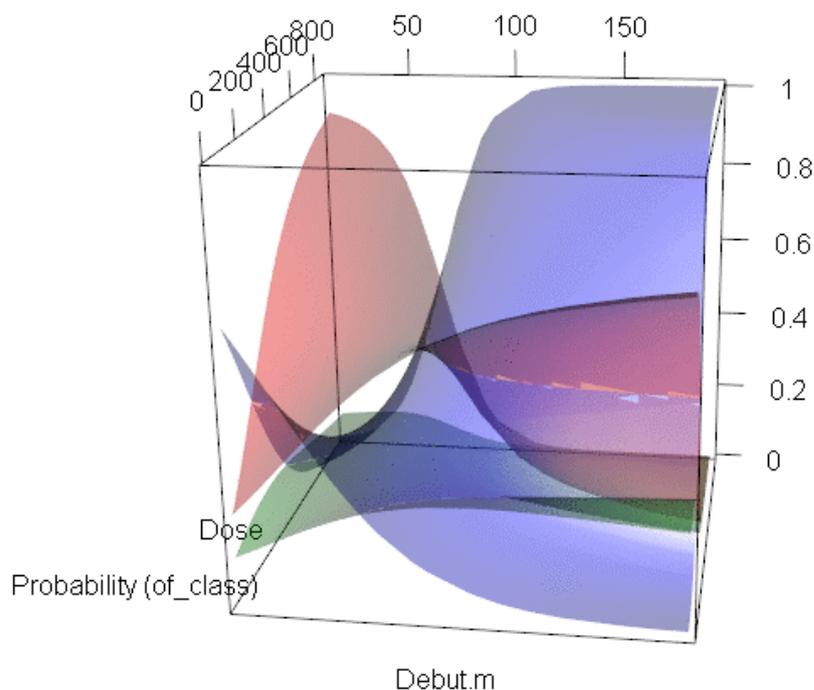


Рисунок 5.2 – Зависимость поражения поджелудочной железы по данным ППП от возраста дебюта и кумулятивной дозы преднизолона

Также при анализе зависимости ППК от длительности непрерывной терапии ГКС выявлена прямая корреляционная связь ( $r=0,21$ ,  $p=0,035$ ) (рисунок 5.3).

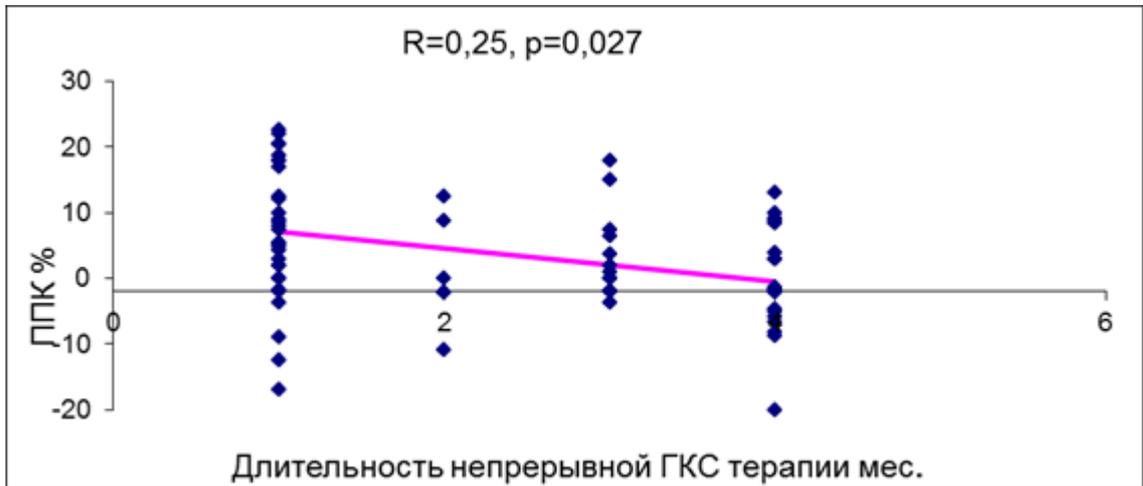


Рисунок 5.3 – Зависимость ППК от длительности непрерывной ГКС-терапии

Не выявлено статистически значимого влияния АГ на функциональное состояние ПЖ по данным ППП у детей с НС (рисунок 5.4).

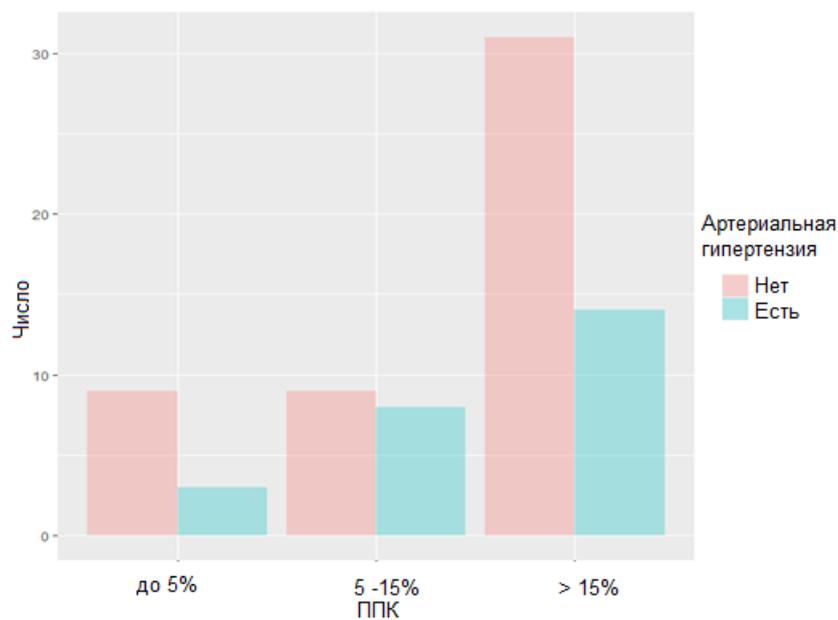


Рисунок 5.4 – Изменения на УЗИ в В-режиме, результаты ППП и зависимости от артериальной гипертензии

Весьма интересные данные получены при УЗИ ПЖ с использованием постпрандиальной пробы 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 (рисунки 5.5 – 5.6, таблица 5.14).

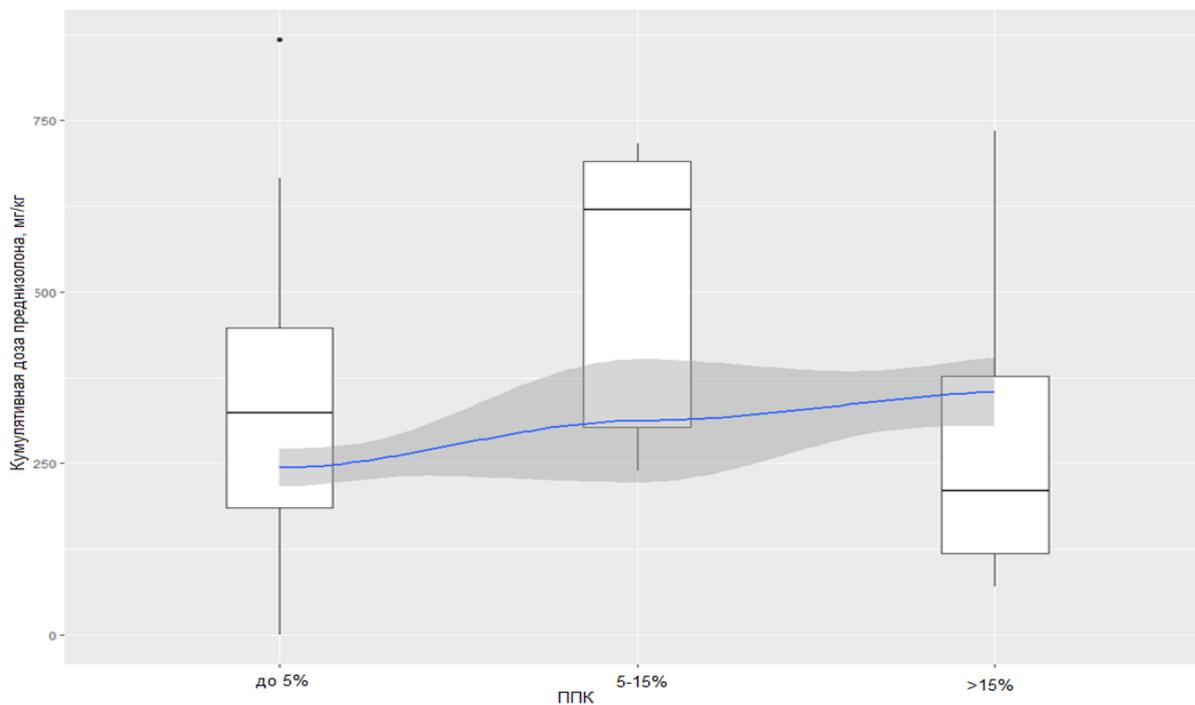


Рисунок 5.5 – Результаты категориального регрессионного анализа экзокринной недостаточности ПЖ от кумулятивной дозы преднизолона, возраста и морфологического варианта НС

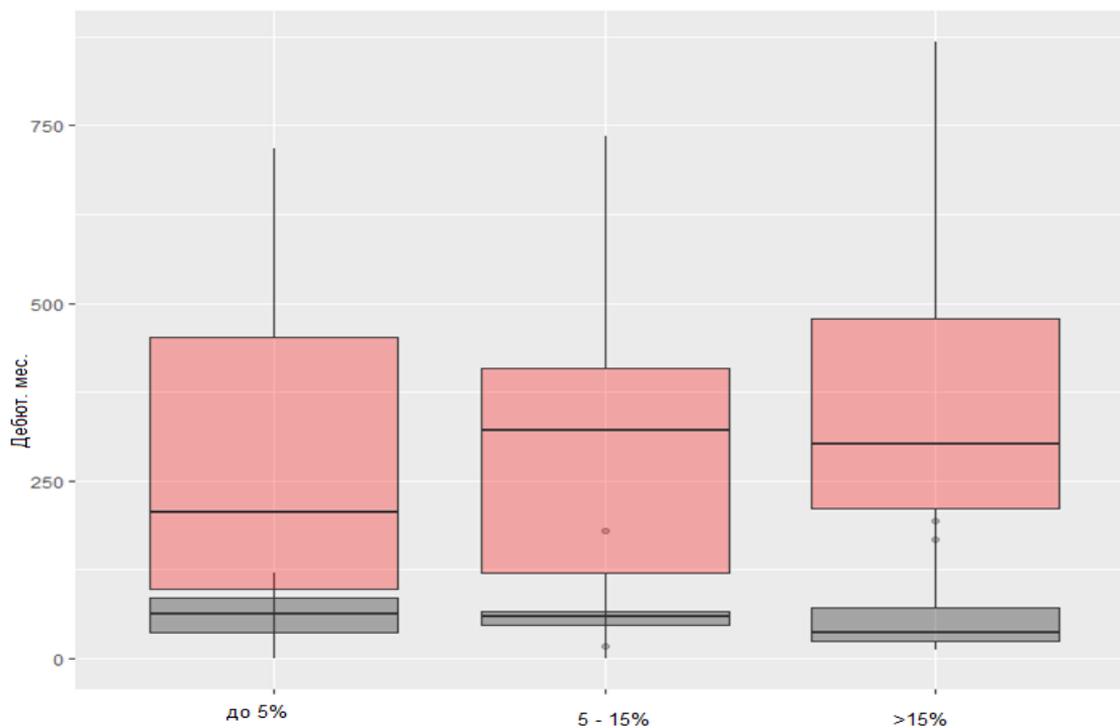


Рисунок 5.6 – Результаты категориального регрессионного анализа результатов ППК от возраста дебюта НС

Таблица 5.14 – Результаты категориального регрессионного анализа (Anova) экзокринной недостаточности ПЖ от кумулятивной дозы преднизолона, возраста и от морфологического варианта НС

Фактор	Chi	df	p-value	морф_класс	mean	sd	media n	1q	3q
ГКС доза	5,78	2	0,055	0	337,9	198	324	185	447
Возраст	14,2	2	<b>0,0008</b>	1	513,4	226,1	620	302	690
ГКС доза*возраст	7,72	2	<b>0,021</b>	2	269,8	190,7	209	118,3	376,5

Анализ функционального состояния ПЖ по данным постпрандиальной пробы показал, что у 6 (50%) детей с НСМИ и у 4 (40%) детей с ФСГС функциональная активность поджелудочной железы имела выраженное снижение (ППК < 5%) (таблица 5.15).

Таблица 5.15 – Сравнительный анализ ППК в зависимости от морфологического варианта НС

	<i>НСМИ, n = 12 (%)</i>	<i>ФСГС, n = 8 (%)</i>
ППК < 5%	6 (50)	3 (37,5)
ППК от 5 до 15%	4 (33)	1 (12,5)
ППК > 15%	2 (17)	4 (50)

По данным ППП реактивные изменения микроциркуляции в ПЖ выявлены у 4 (33%) детей с НС с минимальными изменениями и у одного ребенка с фокально-сегментарным гломерулосклерозом. У 2 (17%) детей с НС с минимальными изменениями и у 4 (50%) детей с фокально-сегментарным гломерулосклерозом по данным ППП отмечена нормальная физиологическая реакция ПЖ на пищевую стимуляцию.

Проведен сравнительный анализ зависимости изменений по результатам ППП (рисунок 5.7, таблицы 5.16 – 5.17) от наличия или отсутствия сопутствующей гастропатологии у детей с НС и пола ребенка.

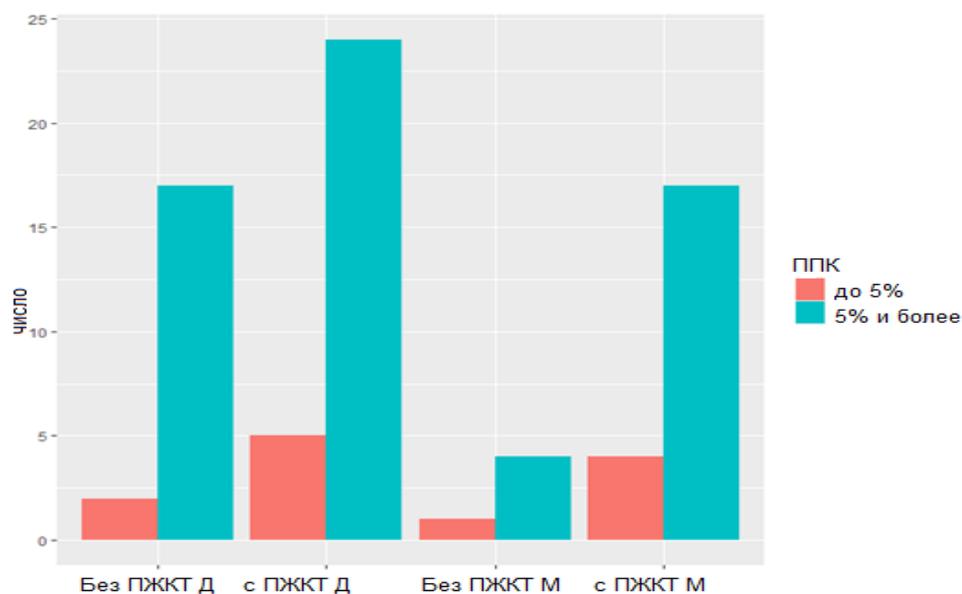


Рисунок 5.7 – Результаты категориального регрессионного анализа результатов ППК от сопутствующей гастропатологии и пола ребенка

Таблица 5.16 – Результаты категориального регрессионного анализа результатов ППК от пола ребенка

<i>Сопутствующая гастропатология</i>	<i>Пол ребенка</i>	<i>ППК &gt; 15%</i>	<i>ППК &lt; 15%</i>
0	Ж	2	17
1	Ж	1	4
0	М	5	24
1	М	4	17

Таблица 5.17 – Результаты категориального регрессионного анализа результатов ППК от сопутствующей гастропатологии и пола ребенка

<i>Фактор</i>	<i>Chi</i>	<i>df</i>	<i>p-value</i>
Гастропатология сопутствующая	0,16	1	0,7
Пол ребенка	0,27	1	0,6
Гастропатология*пол ребенка	0,164	1	0,68

Результаты, представленные на диаграмме, свидетельствуют, что сочетание двух факторов (пол ребенка и сопутствующая гастропатология у детей НС), как и каждого фактора по отдельности, не оказывает статистически значимого влияния на результаты ППП ( $p > 0,05$ ).

Для изучения влияния избыточной массы тела на функциональное состояние ПЖ была построена регрессионная модель зависимости от выявленных изменений на УЗИ в В-режиме, УЗИ с использованием ППП от ИМТ. Был использован метод для упорядоченных категорий (Anova (polr)) зависимости ППП от ИМТ (таблица 5.18, рисунок 5.8). Полученные результаты свидетельствуют, что вероятность обнаружения изменений ПЖ на УЗИ в В-режиме статистически значимо связана с изменениями на ППП и степенью увеличения ИМТ ( $p = 0,036$ ).

Таблица 5.18 – Результаты категориального регрессионного анализа результатов ППК от ИМТ

<i>Фактор</i>	<i>chisq</i>	<i>df</i>	<i>P</i>
ППК	10,3	4	0,036
ИМТ	23,8	2	0
ППК*ИМТ	2,29	4	0,7

Таким образом, чем выше ИМТ, тем более выражены изменения ПЖ по данным УЗИ в В-режиме, но не было выявлено взаимодействия между частотой нарушения функции ПЖ по данным ППК и ИМТ.

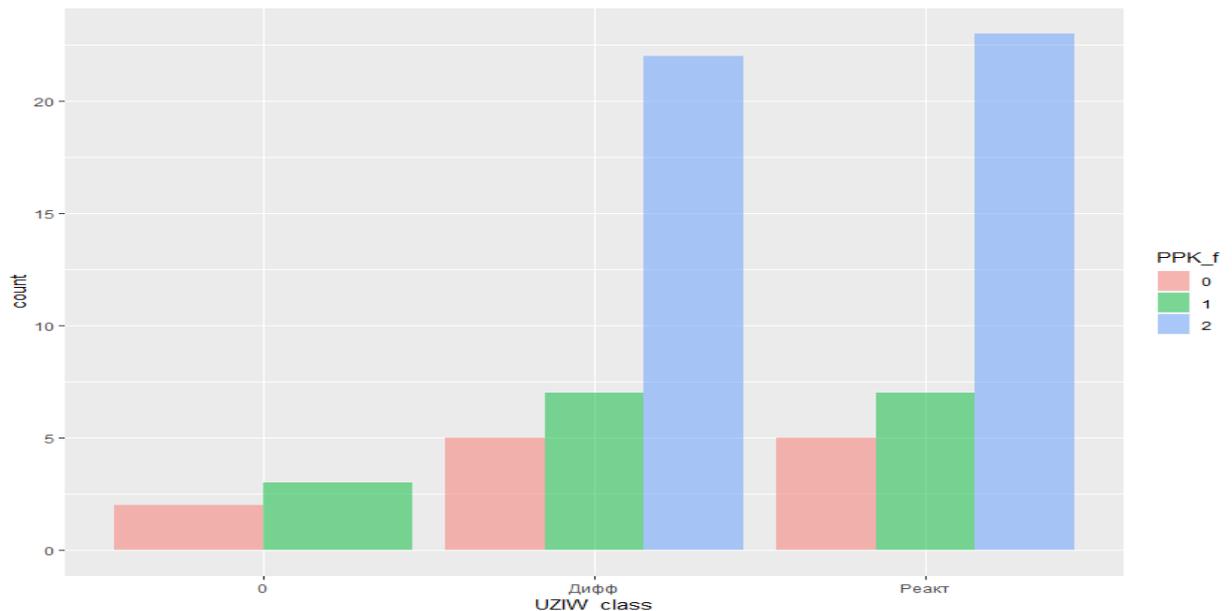


Рисунок 5.8 – Результаты дисперсионного анализа (Anova) изменений на УЗИ в В-режиме, результатов ППП и зависимости от ИМТ

### 5.3 Ультразвуковое исследование поджелудочной железы в режиме доплерографии (ЦДК, ЭД, ИД)

Оценка гемодинамики ПЖ методом УЗИ в режиме доплерографии позволяет повысить диагностическую информативность ультразвукового метода и объективизировать обследования в целях динамической оценки процессов,

происходящих в железе. Проведение ИД позволило дифференцировать тип выявляемых сосудов в паренхиме ПЖ (таблица 5.19).

Таблица 5.19 – Типы выявляемых сосудов у обследованных детей

<i>Типы выявленных сосудов</i>	<i>Исследуемая группа n = 74 (%)</i>	<i>Группа сравнения (с патологией ЖКТ) n = 50(%)</i>	<i>Группа сравнения (с гематурией) n = 25(%)</i>
Визуализация венозного кровотока	37 (50)*, **	14 (28)	5 (20)
Артериовенозный шунт	4 (5)	2 (4)	1 (4)

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с детьми с патологией ЖКТ; \*\* –  $p < 0,05$  по сравнению с детьми с гематурией.

Выявлено, что у половины детей с НС ( $n = 37$ ; 50%) визуализировался венозный кровоток, в группе сравнения с патологией ЖКТ – у 28% ( $n = 14$ ), в группе сравнения с гематурией – у 20% ( $n = 5$ ). Артериовенозный шунт определялся у 5% ( $n = 4$ ) детей с НС, у 4% ( $n = 2$ ) в группе детей с патологией ЖКТ и у одного ребенка в группе сравнения с гематурией. Данный феномен у обследованных детей косвенно может свидетельствовать об ишемических процессах в паренхиме железы.

Было выявлено (таблица 5.20), что у 2 детей со II степенью активности НС и с 0 степенью активности определялся артериовенозный шунт. Венозный кровоток определялся у всех детей с II степенью активности НС ( $n = 6$ ), у 8 детей (57%) с I степенью активности НС и у 21 ребенка (39%) в ремиссии.

Таблица 5.20 – Типы выявляемых сосудов у детей с различной степенью активности НС

<i>Типы выявленных сосудов</i>	<i>0 активность n = 54(%)</i>	<i>I степень n = 14(%)</i>	<i>II степень n = 6(%)</i>
Визуализация венозного кровотока	21 (39)	8 (57)	6 (100)
Артериовенозный шунт	2 (4)	0	2 (33)

Представленные результаты свидетельствуют, что при НС и АГ венозный кровоток визуализировался у 30 пациентов (61%), в группе с НС без АГ – у 10 (40%) (таблица 5.21). Артериовенозный шунт определялся только у одного ребенка с НС без АГ.

Таблица 5.21 – Типы выявляемых сосудов у детей с НС в зависимости от наличия АГ

<i>Типы выявленных сосудов</i>	<i>Дети без АГ, n = 25 (%)</i>	<i>Дети с АГ, n = 49 (%)</i>
Визуализация венозного кровотока	10 (40)	30 (61)
Артериовенозный шунт	1 (4)	0

Выявлено, что для детей с НС при длительности непрерывной ГКС-терапии менее 6 месяцев (n = 13; 76%) чаще отмечалось усиление венозного кровотока (таблица 5.22). Появление феномена артериовенозного шунтирования отмечено только у детей с НС с длительностью ГКС-терапии более полугода (n = 4; 7%).

Таблица 5.22 – Типы выявляемых сосудов у детей с НС в зависимости от длительности непрерывной ГКС-терапии

<i>Типы выявляемых сосудов</i>	<i>&lt; 6 мес., n = 17 (%)</i>	<i>&gt; 6 мес., n = 57 (%)</i>
Визуализация венозного кровотока	13 (76)	22 (39)
Артериовенозный шунт	0 (0)	4 (7)

Венозный кровоток визуализировался приблизительно с одинаковой частотой у детей с НС, с возрастом дебюта до 7 лет ( $n = 12$ ; 47%) и от 7 до 18 лет ( $n = 34$ ; 50%). Артериовенозный шунт определялся у 5–6% детей вне зависимости от возраста дебюта НС (таблица 5.23).

Таблица 5.23 – Типы выявляемых сосудов у детей в зависимости от возраста дебюта НС

<i>Типы выявленных сосудов</i>	<i>До 7 лет, n = 55 (%)</i>	<i>Старше 7 лет, n = 19 (%)</i>
Визуализация венозного кровотока	28 (51)	9 (47)
Артериовенозный шунт	3 (5)	1(5)

У половины детей с НС с фокально-сегментарным гломерулосклерозом и реже у детей с НС с минимальными изменениями ( $n = 5$ ; 42%) наблюдалось усиление венозного кровотока, у двух детей с НС с минимальными изменениями определялся феномен артериовенозного шунтирования (таблица 5.24).

Таблица 5.24 – Типы выявляемых сосудов у детей с НС в зависимости от морфологического варианта

<i>Типы выявленных сосудов</i>	<i>НСМИ, n = 12 (%)</i>	<i>ФСГС, n = 8 (%)</i>
Визуализация венозного кровотока	5 (42)	4 (50)
Артериовенозный шунт	2 (17)	0

Учитывая, что наиболее ранние изменения при различных поражениях ПЖ происходят на уровне микроциркуляторного русла, нами проведена оценка паренхиматозного кровотока, а именно частота изменений индекса резистентности (IR) в паренхиматозных сосудах ПЖ у детей с НС (таблица 5.25).

Таблица 5.25 – Состояние гемодинамики ПЖ по данным ИД

<i>Индекс резистентности</i>	<i>Исследуемая группа n = 74 (%)</i>	<i>Группа сравнения (с патологией ЖКТ) n = 50(%)</i>	<i>Группа сравнения (с гематурией) n = 25(%)</i>
Норма	23 (31)*	35 (70)	21 (84)
Повышен	22 (30)	11 (22)	3 (12)
M±m	0,76±0,03	0,74±0,04	0,75±0,04
Снижен	11 (15)	4 (8)	1 (4)
M±m	0,52±0,03	0,56±0,03	0,58
Мозаичность	18 (24)	–	–
M±m	0,54±0,05/0,69±0,04		

Примечание:\* –  $p < 0,05$  по сравнению с детьми с патологией ЖКТ и гематурией.

Повышение IR наблюдалось у 22 (30%) ( $M \pm m$  0,76±0,03) детей с НС, у 11 (22%) ( $M \pm m$  0,74±0,04) детей в группе сравнения с патологией ЖКТ и у троих пациентов (12%) ( $M \pm m$  0,75±0,04) в группе с гематурией. Показатели IR были снижены у 11 (15%) ( $M \pm m$  0,52±0,03), в группе сравнения с патологией ЖКТ у 4 (8%) ( $M \pm m$  0,56±0,03) и у одного ребенка в группе сравнения с гематурией. Надо отметить, что также выявлена мозаичность IR в сосудах ПЖ только у детей с НС ( $n = 18$ ; 24%;  $M \pm m$  0,54±0,05/0,69±0,04). Показатели IR были в пределах нормы у 23 (31%) детей с НС, у 35 (70%) в группе сравнения с патологией ЖКТ, у 21 (84%) в группе сравнения с гематурией.

У детей из основной группы достоверно реже определялся нормальный IR в сравнении с детьми с патологией ЖКТ и гематурией ( $p < 0,05$ ).

У троих детей со II степенью активности НС наблюдалась мозаичность IR на внутриорганных сосудах ПЖ, реже данные показатели имели место у детей в ремиссии ( $n = 12$ ) и с I степенью активности НС ( $n = 3$ ) (таблица 5.26).

Таблица 5.26 – Состояние гемодинамики ПЖ по данным ИД у детей с различной степенью активности НС

<i>Индекс резистентности</i>	<i>0 активность n = 54 (%)</i>	<i>I степень n = 14 (%)</i>	<i>II степень n = 6 (%)</i>
Норма	18 (33)	4 (29)	1 (20)
Повышен	17 (32)	5 (36)	0
Снижен	7 (13)	2 (14)	2 (30)
Мозаичность	12 (22)	3 (21)	3 (50)

Снижение сосудистого сопротивления определялось у двух детей с I и II степенью активности НС, у 7 детей – в ремиссии. У 17 детей с НС в ремиссии и у 5 с I степенью активности НС выявлено повышение IR. Показатели сосудистой резистентности сосудов ПЖ чаще были в пределах нормы у детей с НС в ремиссии (n = 18; 33%), реже у детей с I степенью активности (n = 4; 29%), у 1 (20%) ребенка со II степенью активности.

Анализ гемодинамики ПЖ у детей с НС выявил изменение сосудистого сопротивления: мозаичность определялась у 6 (24%) детей с НС без АГ и у 12 (24%) с НС с АГ, снижение IR у 3 (12%) с НС без АГ и у 9 (18%) с НС с АГ. Повышение RI у 7 (28%) детей с НС без АГ и у 13 (27%) с НС с АГ. Показатели IR были в пределах нормы у 9 (36%) детей с НС без АГ и у 15 (31%) детей с НС с АГ (таблица 5.27).

Таблица 5.27 – Состояние гемодинамики ПЖ по данным ИД у детей с НС в зависимости от наличия АГ

<i>Индекс резистентности</i>	<i>Дети без АГ, n = 25 (%)</i>	<i>Дети с АГ, n = 49 (%)</i>
Норма	9 (36)	15 (31)
Повышен	7 (28)	13 (27)
Снижен	3 (12)	9 (18)
Мозаичность	6 (24)	12 (24)

Представленные данные свидетельствуют (таблица 5.28), что приблизительно с одинаковой частотой наблюдаются нарушения гемодинамики на уровне паренхиматозных артерий ПЖ у детей с длительностью непрерывной ГКС-терапии менее 6 месяцев. Равное число ( $n = 4$ ; 23,5%) детей имели повышение, снижение и мозаичность IR; у 5 (29,5%) – определялось нормальное сосудистое сопротивление. У 18 (31,5%) детей с НС с длительностью непрерывной ГКС-терапии более 6 месяцев отмечено нормальное и повышенное сосудистое сопротивление, реже мозаичность IR 14 (25%) и у 7 (12%) детей – сниженный IR.

Таблица 5.28 – Состояние гемодинамики ПЖ по данным ИД у детей с различной длительностью непрерывной ГКС-терапии

<i>Индекс резистентности</i>	<i>&lt; 6 мес., n = 17 (%)</i>	<i>&gt; 6 мес., n = 57 (%)</i>
Норма	5 (29,5)	18 (31,5)
Повышен	4 (23,5)	18 (31,5)
Снижен	4 (23,5)	7 (12)
Мозаичность	4 (23,5)	14 (25)

Проведен анализ состояния внутриорганного кровотока ПЖ в зависимости от возраста дебюта НС (таблица 5.29).

Таблица 5.29 – Состояние гемодинамики ПЖ по данным ИД у детей в зависимости от возраста дебюта НС

<i>Индекс резистентности</i>	<i>До 7 лет, n = 55 (%)</i>	<i>Старше 7 лет, n = 19 (%)</i>
Норма	18 (33)	5 (26,3)
Повышен	17 (31)	5 (26,3)
Снижен	6 (11)	5 (26,3)
Мозаичность	14 (25)	4 (21)

У 14 (25%) детей с возрастом дебюта НС до 7 лет отмечена мозаичность IR и у четверых (21%) детей с возрастом дебюта НС старше 7 лет. Показатели сосудистого сопротивления укладывались в пределах нормальных значений у 18 (33%) детей с возрастом дебюта НС до 7 лет и у 5 (26,3%) детей с возрастом дебюта НС старше 7 лет. Снижение IR у детей с возрастом дебюта НС до 7 лет определялась в небольшом проценте случаев (n = 6; 11%), чаще отмечалось у детей с возрастом дебюта НС старше 7 лет (n = 5; 26,3%). Повышенный IR был выявлен у 18 (33%) детей с возрастом дебюта НС до 7 лет и у 5 (26,3%) старше 7 лет.

Показатели сосудистого сопротивления укладывались в пределах нормальных значений у детей с НС с минимальными изменениями (n = 4; 33%), реже у детей с фокально-сегментарным гломерулосклерозом (n = 1; 12,5%) (таблица 5.30).

Таблица 5.30 – Состояние гемодинамики ПЖ по данным ИД у детей в зависимости от морфологического варианта НС

<i>Индекс резистентности</i>	<i>НСМИ, n = 12</i>	<i>ФСГС, n = 8</i>
Норма	4 (33)	1 (12,5)
Повышен	(17)	3 (37,5)
Снижен	3 (25)	2 (25)
Мозаичность	3 (25)	2 (25)

Повышение IR чаще отмечено у детей с фокально-сегментарным гломерулосклерозом (n = 3; 30%), чем у детей с НС с минимальными изменениями (n = 2; 17%). Изменение паренхиматозного кровотока в виде снижения и мозаичности IR встречалось с одинаковой частотой вне зависимости от морфологического варианта НС (25%).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях обменных и микроциркуляторных нарушений применяемой терапии у детей с НС существенно возрастает частота поражения поджелудочной железы (ПЖ).

Актуальность данной проблемы обусловлена тем, что НС до сих пор занимает одно из ведущих мест среди нефрологических патологий в детском возрасте. Исследование аутопсийных материалов ПЖ у детей, умерших от гломерулонефрита, выявило гистоморфологические изменения у 35,7% детей в виде острого интерстициального панкреатита и панкреонекроза [Зокиров Н. З., 1998; Бубнова Н. И., 1968]. Поздняя диагностика поражения ПЖ и отсутствие коррекции может существенно влиять на здоровье и качество жизни пациентов. В связи с этим мы инициировали исследование, посвященное оценке и описанию экзокринной функции ПЖ у детей с НС.

Для решения поставленных задач было обследовано 149 детей, которые соответствовали критериям включения и исключения. Семьдесят четыре ребенка наблюдались с гломерулонефритом, протекающим с НС. Среди 74 детей с НС было 68% мальчиков и 32% девочек. На момент исследования 28% детей были в возрасте от 3 до 6 лет, 58% – в возрасте 7–12 лет и 16% – старше 13 лет.

Группу сравнения составили 75 детей, из них 50 – с гастродуоденальной патологией, 25 – с патологией почек, протекающей с гематурией, но без иммуносупрессивной терапии в анамнезе и на момент включения в группу. Эти дети наблюдались в гастроэнтерологическом центре Научно-исследовательского института им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (руководитель – д. м. н., профессор Хавкин А. И.) и педиатрическом и нефрологическом отделениях ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» (главный врач – д. м. н. профессор Османов И.М.). В группе сравнения с патологией ЖКТ детей в возрасте от 3 до 6 лет было 6% (n = 3), от 7 до 12 лет – 46% (n = 23), старше 13 лет – 48% (n = 24) детей. В группе сравнения с гематурией: в возрасте

от 3 до 6 лет – 20% (n = 5), от 7 до 12 лет – 32% (n = 8), старше 13 лет – 48% (n = 12) детей.

По результатам обследования у 74 детей был диагностирован НС, требующий проведения стандартной ГКС-терапии. Пункционная нефробиопсия проведена 20 пациентам. По результатам нефробиопсии морфологическая картина у 13% детей соответствовала минимальным изменениям, у 11% – фокально-сегментарному гломерулосклерозу.

Всем детям проводился общепринятый в педиатрической нефрологии комплекс исследований, а также выполнялась копрограмма. Для проведения сравнительного анализа использовались нормы и клинико-диагностические значения копрограммы. Панкреатическая эластаза-1 кала определялась методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением моноклональных антител (Elastase 1 stool test, SheVo Biotech, Германия). Забор анализа кала для проведения копрограммы и определения концентрации ПЭ1 кала проводился в один день.

Для исключения латентной и ночной АГ проводилось суточное мониторирование АД (СМАД). Для обработки протоколов СМАД применялись компьютерные программы фирм-производителей («BPLab», Россия; «Медитех», Венгрия).

Ультразвуковое исследование проводилось утром натощак и включало в себя полный осмотр органов брюшной полости и почек в серошкальном режиме (В-режим). Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате «Voluson 730 Expert», работающем в режиме реального времени с конвексным датчиком 2,5–7 МГц, линейным датчиком 5–12 МГц, с мультисекторным конвексным датчиком 3D/4D (2,0–5,0 МГц), автоматически сканирующим в двух перпендикулярных направлениях.

Режимы ЦДК и ЭД 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 является наиболее физиологичной. Известно, что УЗИ с использованием ППП в диагностике хронического панкреатита повышается до 93%. ППП проводилась с оценкой постпрандиального коэффициента.

Детей консультировали у гастроэнтеролога при выявлении жалоб на характерные боли и диспепсические расстройства, при изменениях лабораторных показателей и изменениях по данным УЗИ ЖКТ в режиме «серой шкалы». По рекомендации гастроэнтеролога и при визуализации значительного содержимого в желудке натощак по данным УЗИ проводили ЭГДС (26%). У детей с НС диагностирована сопутствующая гастродуоденальная патология: хронический гастрит – у 16%, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у 8%, хронический гастродуоденит – у 8%, хронический дуоденит у 4% и у одного ребенка диагностирована язвенная болезнь желудка.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи компьютерных программ для статистического анализа «Statistica 7,0», «R 3.5.0».

Для достижения поставленной цели определяли частоту нарушения внешнесекреторной функции поджелудочной железы у детей с НС.

По результатам копрологического исследования у 58% детей с НС диагностированы следующие нарушения: креаторея выявлена у 58% детей, стеаторея (разного типа) – у 47% и амилорея – у 57% детей. У детей с НС преимущественно отмечалась стеаторея смешанного типа (83%), что, вероятно,

связано с отечностью слизистой оболочки кишечника и нарушением всасывания жирных кислот. По-видимому, высокая частота выявления креатореи и амилореи по сравнению с более низкой частотой обнаружения стеатореи обусловлена диетой, применяемой при НС.

Уровень ПЭ1 кала у подавляющего большинства детей был в пределах нормы. Значительное снижение уровня изучаемого фермента выявлено у 1 ребенка с НС.

Пациент Алексей П., 16 лет, наблюдался в отделе с диагнозом: стероидрезистентный нефротический синдром, рецидивирующее течение,

морфологически – ФСГС. Дебют нефротического синдрома в возрасте 3,5 лет, длительность заболевания 13 лет 4 месяца. За время наблюдения получал лечение различными иммуносупрессантами (преднизолон, микофенолат мофетил, лейкеран, эндоксан, циклоспорин А). На момент включения в группу был в обострении (протеинурия более 3 г/сут, гипоальбуминемия 24 г/л, гипопроteinемия 48 г/л, холестерин 8,5 ммоль/л, триглицериды 2,25 ммоль/л, периферические отеки и асцит, по данным СМАД стабильная диастолическая АГ), получал преднизолон 60 мг/сут, эналаприл 5 мг/сут. Низкая концентрация ПЭ1 кала (151 мкг/г) говорит о тяжелой патологии ПЖ. По клиническим и лабораторно-инструментальным данным у пациента не было данных за наследственную патологию (муковисцидоз, синдром Швахмана–Даймонда). Скорее всего, у данного пациента имеет место вторичный характер абсолютной экзокринной недостаточности ПЖ, связанный с нарушением функционирования ацинарных клеток, либо с выраженными нарушениями моторики панкреатических протоков.

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, 1998]. Определение ПЭ1 кала является «золотым стандартом» у детей при диагностике тяжелых экзокринных нарушений ПЖ [Бельмер С. В. 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.

Проведен анализ сочетания выявленных изменений по копрограмме и показателей ПЭ1 кала у детей с НС, который не выявил достоверной взаимосвязи (категориальная ANOVA,  $df = 11$ ,  $p = 0,47$ ). Полученные данные можно объяснить тем, что оба метода являются взаимодополняющими, а не взаимоисключающими. Учитывая особенности диеты у детей с НС, копрограмма не всегда является показателем функционального состояния ПЖ. Однако даже на фоне диетотерапии

нами были обнаружены признаки, свидетельствующие о нарушении функциональной активности ПЖ.

По результатам УЗИ ПЖ в режиме «серой шкалы» у подавляющего большинства детей (90%) выявлены изменения. Увеличение размеров ПЖ – у 88%, уменьшение размеров ПЖ – у 12% больных с НС. Эхогенность паренхимы железы была повышена у 46%. Паренхима железы имела неоднородный рисунок у 89% детей, у 11% детей визуализировался однородный мелкозернистый рисунок. Главный панкреатический проток определялся у всех обследованных детей, у большинства в виде просвета до 1 мм либо в виде сплошной гиперэхогенной линии. У 5% больных с НС отмечалось расширение главного панкреатического протока более 1 мм.

По литературным данным, изменение эхоструктуры и увеличение эхогенности паренхимы являются ультразвуковыми признаками возможного ХП. Полученные результаты косвенно могут свидетельствовать об ишемическом поражении ПЖ у детей с НС [Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А., 2003]. Однако считается, что этот метод исследования не позволяет оценить функциональное состояние ПЖ [Римарчук Г. В., 2008; Римарчук Г. В., Полякова С. И., 2000] и может привести к гипердиагностике. 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. 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 истинные изменения морфофункционального состояния ПЖ. Полученные результаты совпадают с литературными данными [Римарчук Г. В., Полякова С. И., 2000].

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

У части детей с НС была диагностирована гастродуоденальная патология. Проведенный нами анализ экзокринной функции ПЖ у детей с НС с сопутствующей гастродуоденальной патологией не выявил зависимости.

Нами проведен анализ сочетания выявленных изменений по копрограмме и показателей ПЭ1 кала и уровня альбумина в крови. По результатам была построена регрессионная модель зависимости. В качестве предиктора модели было использовано: сочетание нарушения копрограммы и показателей ПЭ1 кала. Было продемонстрировано, что у детей с НС не выявлено взаимосвязи изменения в копрограмме и уровня ПЭ1 кала от уровня альбумина в крови. 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)).

Сочетанный анализ активности НС и уровня альбумина показал статистически значимое ( $p=0,024$ ) влияние на экзокринную функцию ПЖ. Показано, что гипоальбуминемия повышает риск развития экзокринной недостаточности ПЖ.

Таким образом, в активной фазе НС наиболее информативным методом диагностики экзокринной недостаточности НС является ППП, в отличие от копрограммы и ПЭ1 кала, что, вероятно, связано с тем, что в этот период дети наиболее строго соблюдают диету с ограничением жиров и белковых продуктов, что не позволяет выявить нарушения функции ПЖ без использования функциональных проб.

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, 2019], и как следствие – низкий ППК. Как было ранее показано, нарушения терминального кровообращения в ПЖ отрицательно сказываются на состоянии как экзокринной, так и эндокринной функции [Дмитриев А. Н., 2003].

Патогенетическая терапия НС основана на использовании иммуносупрессивных препаратов. Для изучения влияния иммуносупрессивных препаратов нами рассчитаны кумулятивные дозы с учетом длительности приема и веса ребенка. Анализ показал, что общим фактором, который мог оказать влияние на экзокринную функцию ПЖ, было назначение преднизолона. Другие иммуносупрессивные препараты (микофенолат мофетил, циклоспорин, такролимус, циклофосфан, азатиоприн) 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, в связи с чем в нашей работе мы не можем говорить о негативном влиянии именно преднизолона, но подразумеваем негативное влияние иммуносупрессивной терапии в целом.

Результаты категориального регрессионного анализа в модели влияния возраста дебюта, кумулятивной дозы преднизолона, наличия или отсутствия АГ у пациента на результаты ППК показал статистически значимое сочетанное влияние возраста дебюта и кумулятивной дозы на ППК. 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.

Весьма интересные данные получены при УЗИ ПЖ с использованием постпрандиальной пробы в зависимости от сочетания нескольких факторов (возраста дебюта НС, кумулятивной дозы ГКС и морфологического варианта НС).

Нами статистически доказана зависимость поражения ПЖ от кумулятивной дозы преднизолона, возраста ребенка и морфологического варианта.

У пациентов с диагностированным морфологическим диагнозом в совокупности с кумулятивной дозой преднизолона чаще выявлены изменения ППП, чем у детей без диагностированного морфологического варианта. Мы связываем это с тем, что показанием к нефробиопсии (определению морфологического варианта НС) является стероидрезистентный и стероидзависимый варианты, при которых длительность глюкокортикостероидной терапии дольше, соответственно, и кумулятивная доза преднизолона выше, чем у детей со стероидчувствительным вариантом.

Также при анализе зависимости ППК от длительности непрерывной терапии ГКС выявлена прямая корреляционная связь ( $r = 0,21$ ;  $p = 0,035$ ).

Нами проведен анализ копрограммы у детей с НС в зависимости от чувствительности к глюкокортикостероидам (СЧНС, СЗНС, СРНС). В модели в качестве базовых групп использовались и результаты обследования детей с СРНС. По результатам Anova было получено значимое влияние диагноза ( $p=0,016$ ) и пола ( $p=0,063$ ). В то же время в случае СЗНС отмечено меньшее число отклонений в копрограмме в сравнении с СРНС. В то же время в случае у детей с СЧНС незначимо, в пределах модели, повышалось число отклонений в сравнении с СРНС. Это связано с тем, что при стероидчувствительном НС дети быстрее реагируют на преднизолон, а при стероидрезистентном НС курс терапии сокращен в связи с неэффективностью.

Частота выявленных нарушений в копрограмме у девочек ( $Est -0,388$ ) меньше, чем у мальчиков ( $Est -1,72$ ). Возможно, это проявление гендерного различия, либо это связано с тем, что дебют НС до 5 лет наиболее часто отмечается у мальчиков.

Одним из частых осложнений длительной глюкокортикостероидной 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.

По результатам анализа вероятность обнаружения изменений ПЖ на УЗИ в В-режиме статистически значимо связано с изменениями на ППП и степенью увеличения ИМТ ( $p=0,036$ ), 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]. Для объективной оценки нарушения функции поджелудочной железы необходимо проведение УЗИ с использованием функциональных проб, как например ППП. Таким образом, профилактика избыточной массы тела у детей с НС снижает риск развития экзокринных нарушений 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 артериальная гипертензия была скорректирована.

Развитие поражения ПЖ у наблюдаемых детей основной группы, очевидно, связано с патологическими процессами, происходящими при НС и приводящими к отеку ткани ПЖ с нарушением микроциркуляции, ишемии органа и гипоксии ткани ПЖ.

Доплерография сосудов почки проводилась при выявлении обеднения почечного кровотока по данным ЦДК. Измерение периферического сопротивления (повышение, снижение) методом ИД сосудов почек проводилось на уровне почечных, сегментарных, междольковых, дуговых и междольковых артерий. Повышение периферического сопротивления нами рассматривалось как спазм сосудов, приводящий к последующей ишемии и гипоксии ткани, а снижение периферического – как дилатация стенки сосудов, то есть стадия декомпенсации, которая может привести к фиброзу почечной ткани.

По результатам ЦДК у 49 (66%) детей с НС определялось обеднение почечного кровотока и у 25 (34%) – нарушения почечного кровотока не выявлено.

Для оценки состояния внутриорганный кровотока ПЖ было проведено УЗИ с использованием доплерографии. Нормальные показатели IR (0,6–0,7) выявлены у

31% детей с НС. Нарушение гемодинамики в виде изменения IR в сторону повышения у 30% ( $0,79 \pm 0,04$ ) детей и снижение IR у 15% детей ( $0,51 \pm 0,04$ ). Полученные результаты соответствует литературным данным [Пыков М. И. и др., 2014; Добрынина М. В., 2006].

Мозаичность 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.

Изменения внутриорганного 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 норме не визуализируется. Однако, согласно нашим данным, венозный кровоток визуализировался у 50% детей с НС. 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.

Таким образом, анализ ультразвуковой 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 позволяет объективно оценить картину поражения ПЖ.

Результатом нашей работы определены показания для детей с НС для оценки состояния ПЖ с использованием вышеописанных методов исследования: выявление стеатореи требует определения ПЭ1 кала и проведение УЗИ органов

брюшной полости с использованием функциональных проб (ППП) и оценкой внутриорганного кровотока.

Механизм нарушения экзокринной функции ПЖ у детей с НС (показано в нашей работе и продемонстрировано в обзоре литературы) представлен на рисунке 6.1.

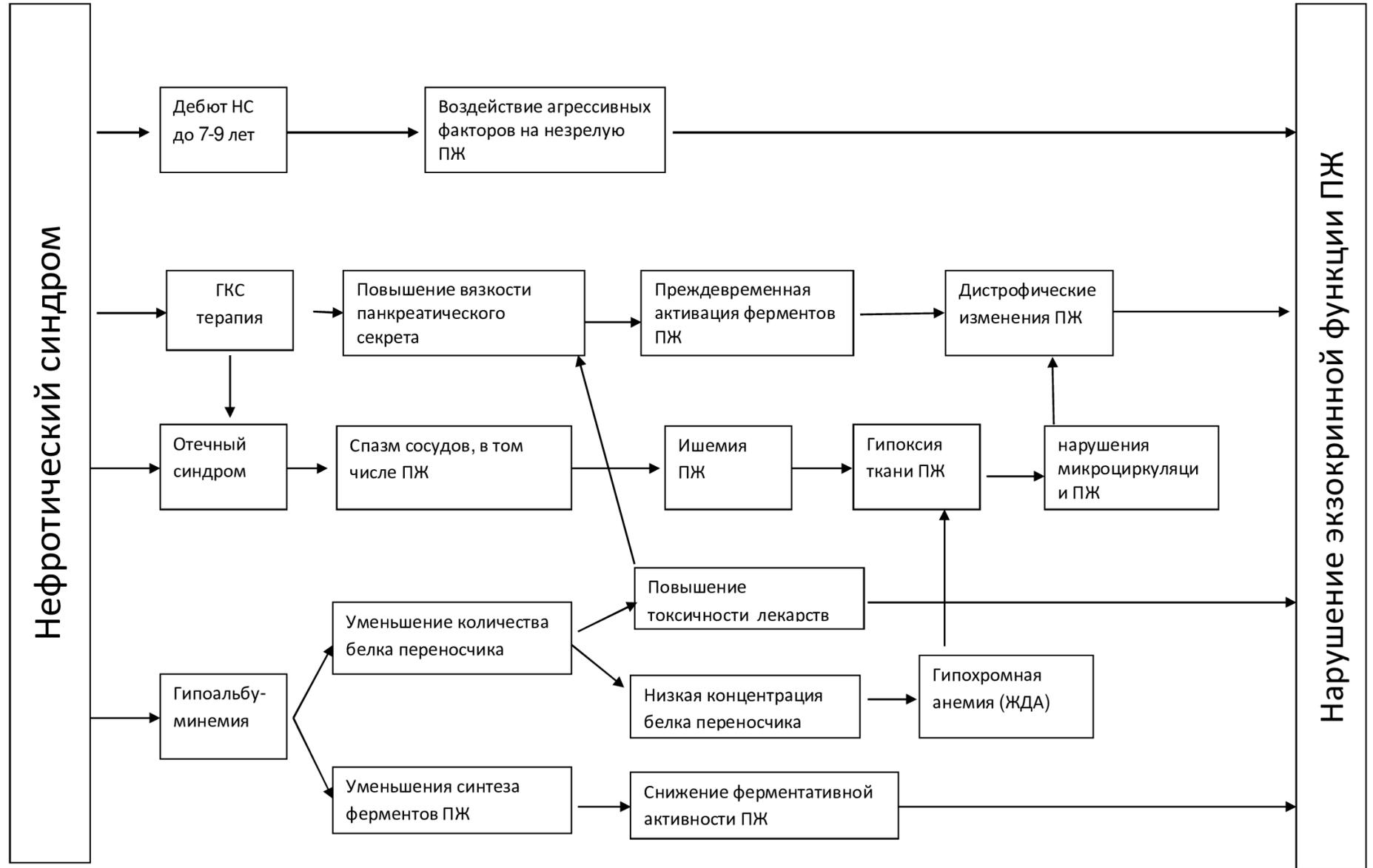


Рисунок 6.1 – Схема патогенеза

## 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%), нарушение внутриорганный кровотока (50%), изменений микроциркуляций по типу реактивных (23%) и признаками, характерными 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, учитывающим возраст дебюта, активность, особенности иммуносупрессивной терапии, морфологической картины, ИМТ (рисунок 7.1).

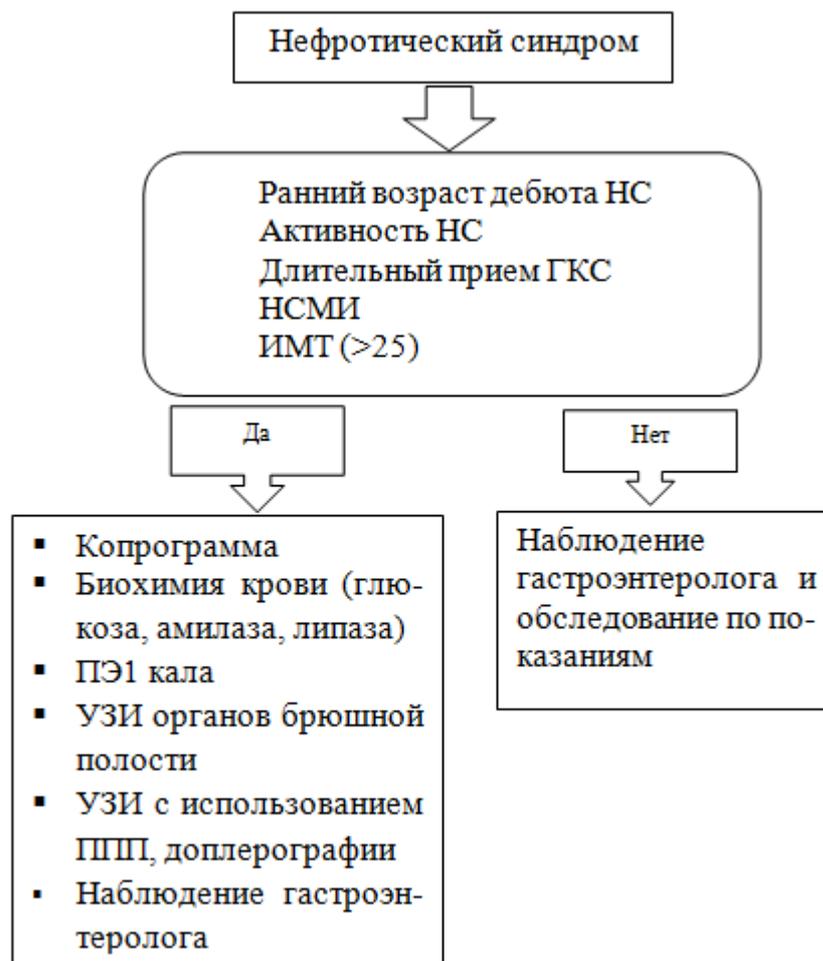


Рисунок 7.1 – Диагностический алгоритм выявления поражений поджелудочной железы у детей с нефротическим синдромом

## 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 УЗИ-обследование ПЖ.

2. Для оценки состояния ПЖ у детей с НС необходимо проведение УЗИ ПЖ с использованием функциональных проб и оценкой внутриорганный 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, морфологический вариант НС (НС с минимальными изменениями), изменение ИМТ (повышение более 25), мужской пол) для ранней диагностики поражения поджелудочной железы и определения дальнейшей тактики ведения необходимо комплексное исследование поджелудочной железы и наблюдение гастроэнтеролога.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
ГКС – глюкокортикостероиды  
ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ИД – импульсно-волновая доплерография  
ИМТ – индекс массы тела  
ИР – инсулинорезистентность  
ИФА – иммуноферментный анализ  
КА – коэффициент атерогенности  
МРИ – массо-ростовой индекс  
НС – нефротический синдром  
НСМИ – нефротический синдром с минимальными изменениями  
ПЖ – поджелудочная железа  
ППК – постпрандиальный коэффициент  
ППП – постпрандиальная проба  
ПЭ1 – панкреатическая эластаза-1  
САД – систолическое артериальное давление  
СЗНС – стероидзависимость  
СМАД – суточное мониторирование артериального давления  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
СРНС – стероидрезистентность  
ССД – стероидный сахарный диабет  
СЧНС – стероидчувствительность  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия  
ХП – хронический панкреатит

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ЦДК – цветовая доплерография

ЭД – энергетическая доплерография

PWD – частота доплеровского режима

IR – индекс резистентности

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алешина, У. И. Состояние поджелудочной железы при метаболическом синдроме у детей / Е. И. Алешина, М. М. Гурова, В. П. Новикова, М. Ю. Комиссарова [и др.] // Лечащий врач. – 2011. – № 7. – С. 36–41.
2. Аль-Хаким, А. Функционально-морфологическая характеристика поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с гломерулонефритом: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Амаль Аль-Хаким. – Санкт-Петербург, 1994. – 25 с.
3. Барская, М. А. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита у детей : учебное пособие для студентов высших медицинских учебных заведений, обучающихся по специальности педиатрия, лечебное дело / М. А. Барская, В. А. Завьялкин. – Самара : Стандарт, 2016. – 103 с.
4. Белоусова, Е. А. Синдром мальабсорбции (патофизиология, клиника, лечение) : пособие для практических врачей / Е. А. Белоусова, А. Р. Златкина. – М., 1998. – 28 с.
5. Бельмер, С. В. Болезни поджелудочной железы у детей / С. В. Бельмер, А. Ю. Разумовский, А. И. Хавкин [и др.]. – М. : Медпрактика-М, 2019. – 528 с.
6. Благовидов, Д. Ф. Компенсаторные процессы после резекции поджелудочной железы / Д. Ф. Благовидов, Д. С. Благовидов. – Москва : Медицина, 1976. – 156 с.
7. Бокова, Т. А. Метаболический синдром у детей: особенности формирования клинического течения, подходы к диагностике, профилактике и лечению : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.08 / Бокова Татьяна Алексеевна. – Москва, 2014. – 329 с.
8. Бубнова, Н. И. Патоморфология поджелудочной железы при различных заболеваниях у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. И. Бубнова ; АМН СССР, Ин-т педиатрии. – Москва, 1968. – 18 с.
9. Буторова, Л. И. Хронический панкреатит: особенности клинического проявления заболевания и сравнительная оценка эффективности дозозависимой

терапии полиферментными препаратами лечения и профилактики рецидивов заболевания / Л. И. Буторова, А. П. Васильева, И. М. Козлов [и др.] // Российский Медицинский Журнал. – 2008. – № 7. – С. 513.

10. Винокурова, Л. В. Роль фосфолипазы А2 в патогенезе острого и хронического панкреатитов, ее значение в диагностике этих заболеваний / Л. В. Винокурова, О. В. Астафьева, П. В. Банифатов // Рос. гастроэнтерол. журнал. – 2001. – № 2. – С. 72–77.

11. Гришкевич, Е. Стероидный сахарный диабет у детей с нефрологическими заболеваниями: факторы риска / Е. Гришкевич, И. Козыро, А. Солнцев. – БГМУ, 2013.

12. Губергирц, Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергирц, Т. Н. Христич. – Донецк : ООО «Лебедь». – 2000. – 416 с.

13. Гудзенко, Ж. П. Функциональное состояние поджелудочной железы при хронической пневмонии у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ж. П. Гудзенко ; Киевский гос. ин-т усовершенствования врачей. – Киев, 1967. – 19 с.

14. Давыдкин, В. И. Ультразвуковая диагностика и диапневтика при остром деструктивном панкреатите / В. И. Давыдкин, И. Н. Пиксин, А. Г. Голубев [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 9-3. – С. 32–36.

15. Дмитриев, А. Н. Метаболический синдром и поджелудочная железа. Состояние кровообращения в поджелудочной железе при метаболическом синдроме у пациентов с различными типами гиперлипотеинемий / А. Н. Дмитриев // Эксп. и клин. гастроэнтерол. – 2003. – № 3. – С. 39–42.

16. Добрынина, М. В. Клиническое и прогностическое значение нарушения почечной гемодинамики у детей с гломерулонефритом : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Добрынина Марина Владиславовна. – Москва, 2006. – 151 с.

17. Жданова, О. А. Глюкокортикостероидная терапия и физическое развитие детей со стероидчувствительным нефротическим синдромом: результаты ретроспективного исследования / О. А. Жданова // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – № 16 (4). – С. 291–296.

18. Жданова, О. А. Проблемы безопасности глюкокортикостероидной терапии нефротического синдрома у детей и особенности фармакологической коррекции : учебное пособие к 100-летию ВГМУ им. Н. Н. Бурденко / О. А. Жданова, Т. Л. Настаушева, Г. А. Батищева [и др.]. – Воронеж : Истоки, 2017. – 128 с.
19. Завьялкин, В. А. Оптимизация диагностики и лечения острого панкреатита у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.35 / Завьялкин Владислав Александрович ; С.-Петерб. гос. педиатр. мед. акад. – Санкт-Петербург, 2006. – 20 с.
20. Захарова, И. Н. Эзокринная недостаточность поджелудочной железы: что делать? Как лечить? : учебное пособие для врачей / И. Н. Захарова, Н. А. Коровина, М. И. Пыков [и др.]. – М., 2012. – 78 с.
21. Захарова, И. Н. Заместительная терапия экзокринной недостаточности поджелудочной железы у детей ферментными препаратами на основе панкреатина / И. Н. Захарова, И. Н. Холодова // Фарматека. – 2017. – № 1. – С. 8–13.
22. Зокиров, Н. З. Гастродуоденальные и болезни и панкреатиты при гломерулонефрите и пиелонефрите у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Н. З. Зокиров ; НЦ здоровья детей РАМН. – Москва, 1998. – 54 с.
23. Ивашкин, И. Т. Использование метода определения панкреатической эластазы в кале в диагностике хронического панкреатита / И. Т. Ивашкин, А. В. Охлобыстин, Н. Баярмаа // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. – № 2. – С. 8–14.
24. Игнатова, М. С. Детская нефрология : руководство для врачей / М. С. Игнатова. – М., 2011. – 696 с.
25. Игнатова, М. С. Детская нефрология : руководство для врачей / М. С. Игнатова, Ю. Е. Вельтищев. – Л. : Медицина, 1989. – С. 455.
26. Игнатова, М. С. Нефротический синдром: прошлое, настоящее и будущее / М. С. Игнатова, В. В. Длин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – № 62 (6). – С. 29–44.
27. Капранов, Н. И. Муковисцидоз: современные достижения и актуальные

проблемы : методические рекомендации / Н. И. Капранов, Н. Ю. Каширская. – Издание 4-е, переработанное и дополненное. – М., 2011.

28. Кильдиярова, Р. Р. Болезни органов пищеварения у детей / Р. Р. Кильдиярова. – М. : Умный доктор, 2015. – 320 с.

29. Киричук, В. Ф. Хронический панкреатит и гемостаз : материалы 3-й гастроэнтерологической недели / В. Ф. Киричук, Е. Н. Кашкина // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – М., 1997. – Т. 7, № 5. – С. 33–55.

30. Кисляков, В. А. Выбор ранней тактики применения и показания к раннему началу заместительной почечной терапии у больных острым панкреатитом / В. А. Кисляков, Ю. А. Усков, Г. Е. Гендлин [и др.] // Нефрология и диализ. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 197–205.

31. Коровина, Н. А. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы: проблемы и решения / Н. А. Коровина. – М. : Анархис, 2001. – 48 с.

32. Коротько, Г. Ф. Секрция поджелудочной железы / Г. Ф. Коротько. – 2-е дополненное издание. – Краснодар, 2005. – С. 312.

33. Костюченко, А. Л. Неотложная панкреатология : справочник для врачей / А. Л. Костюченко, В. И. Филин. – Изд. 2-е. испр. и доп. – СПб. : Деан, 2000. – 480 с.

34. Кудрявцева, А. В. Возможности комплексного применения ультразвукового и эндосонографического исследований у пациентов с заболеваниями поджелудочной железы / А. В. Кудрявцева // Смоленский медицинский альманах. – 2017. – Вып. 1. – С. 212–216.

35. Кучерявый, Ю. А. Расщепленная поджелудочная железа / Ю. А. Кучерявый // Consilium Medicum : гастроэнтерология : [прил.]. – 2009. – № 02. – С. 17–20.

36. Лазебник, Л. Б. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения / Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская. – М. : Анахарсис, 2003. – 136 с.

37. Лебедев, Н. Н. Биоритмы пищеварительной системы / Н. Н. Лебедев. – Москва. – 1987. – 256 с.

38. Литвинова, М. М. Генетические факторы развития хронического

панкреатита / М. М. Литвинова, К. Ф. Хафизов, Г. А. Шипулин [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2018. – № 13 (3). – С. 29–40.

39. Логинов, А. С. Хроническая абдоминальная ишемия: клинические проявления, диагностические возможности и тактика лечения / А. С. Логинов, Л. А. Звенигородская, Н. Г. Самсонова [и др.] // Тер. Архив. – 2000. – № 2. – С. 32–36.

40. Лойманн, Э. Детская нефрология : практическое руководство / Э. М. Лойманн, А. А. Цыгин, А. А. Саркисян. – Литтерра, 2010. – 400 с.

41. Маев, И. В. Болезни поджелудочной железы : практическое руководство / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый. – М., 2009. – 736 с.

42. Маев, И. В. Применение трехмерной ультразвуковой визуализации в дифференциальной диагностике заболеваний головки поджелудочной железы / И. В. Маев, А. А. Рязанцев, Е. С. Вьючнова // Клиническая медицина. – 2009. – № 10. – С. 68–73.

43. Мазурин, А. В. Эхографические признаки изменения поджелудочной железы при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей / А. В. Мазурин, Р. Файзуллина, Л. П. Цветаева [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 1990. – 260 с.

44. Мазурин, А. В. Состояние инкреторной функции поджелудочной железы при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей / А. В. Мазурин [и др.] // Вопр. охр. материн. и детства. – 1991. – № 11. – С. 12–15.

45. Мерзликин, Н. В. Панкреатит : монография / Н. В. Мерзликин, Н. А. Бражникова, В. Ф. Цхай [и др.]. – М. : ГЭОТАР Медиа, 2014. – 528 с.

46. Митьков, В. В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика (брюшная полость, мошонка, лимфатическая система, грудная клетка, молочные, щитовидная, слюнные железы) / В. В. Митьков. – М. : Видар, 2011. – 720 с.

47. Мухина, Ю. Г. Поражение поджелудочной железы при целиакии. болезни органов пищеварения / Ю. Г. Мухина, С. В. Бельмер, Г. В. Гасилина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2002. – № 4 (1). – С. 10–12.

48. Настаушева, Т. Л. Безопасность длительной глюкокортикостероидной терапии у детей с нефротическим синдромом / Т. Л. Настаушева, О. А. Жданова, Г. А. Батищева [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2017. – № 14 (3). – С. 165–172.

49. Нормальная ультразвуковая анатомия внутренних органов и поверхностно расположенных структур : практическое руководство / Под ред. В. А. Сандрикова, Е. П. Фисенко. – М. : СТРОМ, 2012. – 192 с.

50. Нуруллина, Г. И. Влияние интенсивной и длительной терапии глюкокортикоидами на состояние углеводного обмена у пациентов с заболеваниями иммуновоспалительного генеза : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Нуруллина Гузель Ильшатовна ; Казан. гос. мед. ун-т. – Казань, 2017. – С. 24.

51. О Каллагхан, К. А. Наглядная нефрология : учебное пособие для вузов / К. А. О Каллагхан ; пер. с англ. под ред. Е. М. Шилова. – М. : ГЕОТАР–Медиа, 2009. – 128 с. – ил.

52. Оноприев, В. И. Оценка клинико–морфологического состояния поджелудочной железы при хроническом панкреатите / В. И. Оноприев, О. В. Кокуева, А. В. Оноприев [и др.] // Росс. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – № 5, прил. № 17. – С. 74.

53. Орликов, Г. А. Ультрасонографическая оценка тяжести течения хронического панкреатита / Г. А. Орликов, Н. А. Плявина, Ю. Я. Покротникс // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79, № 2. – С. 48–51.

54. Папаян, А. В. Клиническая нефрология детского возраста / А. В. Папаян, Н. Д. Савенкова. – СПб. : «Левша. Санкт-Петербург», 2008. – 600 с.

55. Перлмуттер Д. Кишечник и мозг / Д. Перлмуттер, К. Лоберг. – ООО «Манн, Иванов и Фербер», 2017. – 440 с.

56. Полещук, Л. А. Комплексное ультразвуковое исследование в дифференциальной диагностике поражений поджелудочной железы у детей / Л. А. Полещук, И. М. Османов, М. И. Пыков, С. В. Бельмер // Вопр. детской диетол. – 2013. – № 5. – С. 23–30.

57. Полещук, Л. А. Панкреатиты у детей: современные аспекты этиологии, патогенеза и диагностики / Л. А. Полещук // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – Т. 55, № 4. – С. 58–65.

58. Полякова, С. И. Ранние проявления хронического панкреатита у детей (клинико-лабораторная и эхографическая диагностика с учетом трофологического статуса) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Полякова Светлана Игоревна ; Науч. центр здоровья детей РАМН. – М., 2003. – 22 с.

59. Практическая ультразвуковая диагностика : руководство для врачей : в 5 томах / под ред. Г. Е. Труфанова, В. В. Рязанова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – Т. 4. Ультразвуковая диагностика заболеваний органов брюшной полости. – 240 с.

60. Пыков, М. И. Детская ультразвуковая диагностика : учебник / М. И. Пыков, А. И. Гуревич, Н. А. Кошечкина [и др.] // Уронефрология. – Москва : Издательский дом Видар-М, 2014. – Т. 2. – 240 с.

61. Пыков, М. И. Детская ультразвуковая диагностика : учебник / М. И. Пыков, А. И. Гуревич, И. М. Османов [и др.] // Гастроэнтерология. – Москва : Издательский дом Видар-М, 2014. – Т. 1. – 256 с.

62. Раимкулова, Н. Р. Дислипидемия у больных с нефротическим синдромом в подростковом возрасте / Н. Р. Раимкулова, Х. О. Ибрагимова, А. Н. Зиямухамедов // Молодой ученый. – 2017. – № 7 (141). – С. 149–151.

63. Решетилов, И. И. Ультразвуковая диагностика фазной межпищеварительной активности поджелудочной железы и главного панкреатического протока у здоровых и больных хроническим панкреатитом / И. И. Решетилов, Л. Ф. Кузнецова, Н. Н. Сурмило [и др.] // Lik-Sprava. – 1997. – № 4. – С. 121–124.

64. Римарчук, Г. В. Современная диагностика и терапия хронического панкреатита у детей / Г. В. Римарчук. – Гастронewsлайн. – 2008. – № 2. – С. 34–42.

65. Римарчук, Г. В. Хронический панкреатит у детей : дис. ... д-ра мед. наук / Г. В. Римарчук. – Нижний Новгород, 1985.

66. Римарчук, Г. В. Коррекция панкреатической недостаточности у детей /

Г. В. Римарчук, С. И. Полякова // РМЖ. – 2000. – № 4. – С. 7–8, 17–24.

67. Рылова, Н. В. Диагностика заболеваний поджелудочной железы у детей / Н. В. Рылова // Практическая медицина. – 2010. – № 3 (42). – С. 120–124.

68. Рылова, Н. В. Панкреатическая эластаза в диагностике функциональных и структурных изменений поджелудочной железы у детей / Н. В. Рылова // Практическая медицина. – 2018. – № 2 (113). – С. 66–69

69. Самойлова, О. П. Панкреатит при кишечных инфекциях и при вирусном гепатите В у детей / О. П. Самойлова. – Ставрополь, 2006. – 125 с

70. Соловьева, А. Л. Реактивные состояния поджелудочной железы у детей / А. Л. Соловьева, В. С. Сальмова, С. С. Галаева [и др.] // Рос. гастроэнтер. журнал. – 1998. – № 4. – С. 92.

71. Триголосова, И. В. Стероид-индуцированный сахарный диабет / И. В. Триголосова // Медицинское обозрение. – 2016. – № 1. – С. 54–56.

72. Уголев, А. М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функции / А. М. Уголев. – Л., 1985. – 544 с.

73. Фаустов, Л. А. Сосудистый компонент в патогенезе хронического панкреатита / Л. А. Фаустов, Г. Ф. Коротько, Н. Л. Сычева [и др.] // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол. колопроктол. – 2002. – № 5, прил. № 17. – С. 77.

74. Фомочкин, И. И. Влияние трентала и тиотриазолина на кровоснабжение, напряжение кислорода и сосудистую реакцию поджелудочной железы при остром экспериментальном панкреатите / И. И. Фомочкин // Клиническая хирургия. – 1998. – № 1. – С. 44–45.

75. Хавкин, А. И. Относительная недостаточность поджелудочной железы у детей / А. И. Хавкин // Медицинский совет. – 2013. – № 1. – С. 20–23.

76. Хасанова, С. С. Активность фекальной эластазы у недоношенных детей / С. С. Хасанова, А. Т. Камилова, Д. И. Ахмедова // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2019. – № 64 (5). – С. 44–48.

77. Хендерсон, Д. М. Патофизиология органов пищеварения / Д. М. Хендерсон. – М. ; СПб. : Бином-Невский Диалект, 1997. – С. 197–224. – Пер. с англ.

78. Цветкова, Л. Н. Панкреатическая недостаточность у детей / Л. Н. Цветкова // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – № 2 (3). – С. 60–66.

79. Цыгин, А. Н. Нефротический синдром / А. Н. Цыгин, О. В. Комарова, Т. В. Сергеева ; под ред. А. А. Баранова // Клинические рекомендации по педиатрии. – М. : Геотар-Медиа, 2005. – С. 107–128.

80. Шавлохова, Л. А. Структурно-функциональные особенности поджелудочной железы у детей с гастродуоденальной патологией : дис. канд. мед. наук : 14.00.09, 14.00.19 / Шавлохова Лариса Аркадиевна ; Моск. гос. мед.-стоматолог. ун-т. – Москва, 2003. – 126 с.

81. Шилов, Е. М. Нефрология : клинические рекомендации / Е. М. Шилов, А. В. Смирнова, Н. Л. Козловский. – М. : ГЭОТА-Медиа, 2020. – 856 с.

82. Шумилов, П. В. Детская нефрология : учебник / П. В. Шумилов, Э. К. Петросян, О. Л. Чугунова. – М. : МЕДпресс-информ, 2018. – 616 с.

83. Эльдарханова, А. И. Особенности состояния сердечно–сосудистой системы у больных хроническим билиарнозависимым панкреатитом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05, 14.00.06. / Эльдарханова Айшат Ильясовна ; Моск. гос. мед.-стоматолог. ун-т. – М. ;, 2006. – 24 с.

84. Яковенко, А. В. Лечение хронического панкреатита / А. В. Яковенко // Практикующий врач. – 1998. – Т. 2, № 13. – С. 26–37.

85. Яровая, Г. А. Методы клинической биохимии / Г. А. Яровая, В. Л. Доценко [и др.]. – М., 1982. – С. 21.

86. Abu-El-Haija, M. Nutritional Considerations in Pediatric Pancreatitis: A Position Paper from the NASPGHAN Pancreas Committee ESPGHAN Pancreas Working Group / M. Abu-El-Haija, F. Uc, A. J. Freeman, M. Georgieva [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2018. – May 08.

87. Alberti-Flor, J. J. Drug-Induced Pancreatitis : an Update / J. J. Alberti-Flor, M. E. Hernandez, J. P. Terrer // Journal of Clinical Gastroenterology. – 2005. – Vol. 39, № 8. – P. 709–716.

88. Aljebab, F. Systematic review of the toxicity of short–course oral corticosteroids in children / F. Aljebab, I. Choonara, S. Conroy // Arch. Dis. Child. –

2016. – № 101 (4). – P. 365–370.

89. Aljebab, F. Systematic review of the toxicity of long-course oral corticosteroids in children / F. Aljebab, I. Choonara, S. Conroy // *PLoS One*. – 2017. – № 12 (1).

90. Antonini, F. Pancreatic disorders in inflammatory bowel disease / F. Antonini, R. Pezzilli, L. Angelelli [et al.] // *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* – 2016. – № 7 (3). – P. 276–82.

91. Augarten, A. Serum lipase levels pre and post Lundh meal: evaluation of exocrine pancreatic status in cystic fibrosis / A. Augarten, D. Katznelson, L. Dubenbaum [et al.] // *Int. J. Clin. Lab. Res.* – 1998. – Vol. 28 (4). – P. 226–229.

92. Barrett, A. Handbook of proteolytic enzymes / A. Barrett, N. D. Rawlings, J. Woessner. – 3rd edition. – Academic press, 2012.

93. Beer, S. Identical Variants Different Disease Course – Genetics of Chronic Pancreatitis / S. Beer, J. Mössner // *Dtsch Med Wochenschr.* – 2017. – № 142 (9). – P. 673–677.

94. Bloechle, C. Inhibition of bradykinin B2 receptor preserves microcirculation in experimental pancreatitis in rats / C. Bloechle, K. Kusterer, R. M. Kuehn [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 274 (1 Pt 1). – P. 42–51.

95. Bockman, D. E. Microvasculature of the pancreas: relation to pancreatitis / D. E. Bockman // *Int. J. Pancreatol.* – 1992. – Vol. 12 (1). – P. 11–21.

96. Braganza, J. M. Chronic pancreatitis / J. M. Braganza // *Lancet*. – 2011. – Vol. 377, № 9772. – P. 1184–1197..

97. Chen, C. C. Serum interleukin 10 and interleukin 11 in patients with acute pancreatitis / C. C. Chen, S. S. Wang, R. H. Lu [et al.] // *Gut*. – 1999. – Vol. 45 (6). – P. 895–899.

98. Conwell, D. L. American pancreatic association practice guidelines in chronic pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines / D. L. Conwell, L. S. Lee, D. Yadav [et al.] // *Pancreas*. – 2014. – Vol. 43 (8). – P. 1143–1162.

99. Dembiński, A. Pancreatic damage and regeneration in the course of ischemia-reperfusion induced pancreatitis in rats / A. Dembiński, Z. Warzecha, P. Ceranowicz [et

al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 52 (2). – P. 221–235.

100. Di Fazano, C. S. Two new cases of glucocorticosteroid-induced pancreatitis / C. S. Di Fazano, O. Messica, S. Quennesson [et al.] // *Rev. Rhum. Engl. Ed.* – 1999. – № 66. – P. 235.

101. DiMagno, E. P. Relations between pancreatic enzyme outouts and malabsorption in severe pancreatic insufficiency / E. P. DiMagno, V. L. Go, W. H. Summerskill // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – № 288 (16). – P. 813–815.

102. Dixit, A. Role of tripsinogen activation in genesis of pancreatitis / A. Dixit, R. K. Dawra, V. Dudeja [et al.] // *Pancreapedia.* – 2016. – doi: 10.3998/panc.2016.25.

103. Do, J. H. Mechanism of severe acute pancreatitis: focusing on development and progression / J. H. Do // *Korean J. Pancreas. Biliary Tract.* – 2015. – № 20 (3). – P. 115–123.

104. Dobszai, D. Body-mass index correlates with severity and mortality in acute pancreatitis: a meta-analysis / D. Dobszai, P. Matrai // *W. J. of Gastroenterology.* – 2019. – № 25 (6). – P. 729–743.

105. Domínguez Muñoz, J. E. Diagnosis of chronic pancreatitis: functional testing / J. E. Domínguez Muñoz // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 24 (3). – P. 33–41.

106. Domínguez Muñoz, J. E. Fecal elastase test: evaluation of a new noninvasive pancreatic function test / J. E. Domínguez Muñoz, C. Hieronymus, T. Sauerbruch [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 90 (10). – P. 1834–1837.

107. Domschke, S. Free fatty acids in serum of patients with acute necrotizing or edematous pancreatitis / S. Domschke, P. Malfertheiner, W. Uhl [et al.] // *Int. J. Pancreatol.* – 1993. – Vol. 13. – P. 105–110.

108. Engjom, T. Diagnostic accuracy of transabdominal ultrasound in chronic pancreatitis / T. Engjom, D. A. Sangnes, R. F. Havre // *Ultrasound in Medicine and Biology.* – 2017. – № 43(4). – P. 735–743.

109. Fang, C. C. Erythromycin-induced acute pancreatitis / C. C. Fang, H. P. Wang, J. T. Lin // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* – 1996. – Vol. 34. – P. 93–95.

110. Felig, D. M. Corticosteroid-induced pancreatitis / D. M. Felig, M. Topazian

// *Ann. Intern. Med.* – 1996. – № 124. – P. 1016.

111. Fieker, A. Enzyme replacement therapy for pancreatic insufficiency: present and future / A. Fieker, J. Philpott, M. Armand // *Clin. Exp. Gastroenterol.* – 2011. – № 4. – P. 55–73.

112. Geenen, J. E. Benign pancreatic duct strictures: medical and endoscopic therapy / J. E. Geenen // *Can. J. Gastroenterol.* – 2000, Feb. – Vol. 14 (2). – P. 127–129.

113. Glasbrenner, B. 1 Modern diagnostics of chronic pancreatitis / B. 1 Glasbrenner, S. Kahl, P. Malfertheiner // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2002. – Vol. 14 (9). – P. 935–941.

114. Glueck, C. J. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis when estrogen replacement therapy is given to hypertriglyceridemic women / C. J. Glueck, J. Lang, T. Hamer, T. Tracy // *J. Lab. Clin. L. Med.* – 1994. – Vol. 123. – P. 59.

115. Golay, V. Acute pancreatitis in chronic kidney disease – a common but often misunderstood combination / V. Golay // *Ren. Fail.* – 2012. – № 34 (10). – P. 1338–1340.

116. Griesche-Philippi, J. I Exocrine pancreatic function in patients with end-stage renal disease / J. I. Griesche-Philippi, J. Otto, H. Schwörer [et al.] // *Clin. Nephrol.* – 2010, Dec. – Vol. 74 (6). – P. 457–464.

117. Guda, N. M. Trikudanathan Idiopathic recurrent acute pancreatitis / N. M. Guda, G. Freedman // *The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* – 2018. – № 3(10). – P. 720–728.

118. Gumaste, V. V. Diagnostic test for acute pancreatitis / V. V. Gumaste // *Gastroenterologist.* – 1994. – Vol. 2 (2). – P. 119–130.

119. Haas, M. E. The role of proprotein convertase subtilisin/ kexin type 9 in nephrotic syndrome-associated hypercholesterolemia / M. E. Haas, A. E. Levenson, X. Sun[et al.] // *Circulation.* – 2016. – № 134. – P. 61–72.

120. Hamasaki, Y. Nephrotoxicity in children with frequently relapsing nephrotic syndrome receiving long-term cyclosporine treatment / Y. Hamasaki, F. Komaki, K. Ishikura [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2017. – № 32. – P. 1383–1390.

121. Hildebrand, P. Hydrolysis of dietary fat by pancreatic lipase stimulates

cholecystokinin release / P. Hildebrand, C. Hildebrand, B. Burckhardt [et al.] // *Gastroenterology*. – 1998. – Vol. 114 (1). – P. 123–129.

122. Hjorten, R. Long-term outcomes of childhood onset nephrotic syndrome / R. Hjorten, Z. Anwar, K. J. Reidy // *Front. Pediatr.* – 2016. – № 4. – P. 53.

123. Hoffmeister, A. I. Mitglieder der Leitlinienkommission: method report to the S3 guideline chronic pancreatitis: definition, etiology, diagnostics and conservative, interventional endoscopic and surgical therapy of the chronic pancreatitis / A. I. Hoffmeister, J. Mayerle, K. Dathe [et al.] // *Z. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 50 (11). – P. 1225–1236.

124. Horstmann, O. On the role of gastrin-releasing peptide in meal-stimulated exocrine pancreatic secretion / O. Horstmann, R. Nustede, W. Schmidt [et al.] // *Pancreas*. – 1999g. – Vol. 19 (2). – P. 126–132.

125. Ian, G. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: a case-based review / G. Ian, L. E. Edwards, C. J. Symonds, P. L. Beck // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – № 12 (44). – P. 7197–7202.

126. Ignee, A. Endoscopic ultrasound elastography of small solid pancreatic lesions: a multicenter study / A. Ignee, C. Jenssen, P. G. Arcidiacono [et al.] // *Endoscopy*. – 2018. – № 50. – P. 1071–1079.

127. Inoue, K. Angiographic features in acute pancreatitis: the severity of abdominal vessel ischemic change reflects the severity of acute pancreatitis / K. Inoue, M. Hirota, T. Beppu // *Journal of pancreas*. – 2003. – № 4(6). – P. 207–213.

128. Ishikura, K. Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis: 10-year follow-up of a randomized controlled trial / K. Ishikura, N. Yoshikawa, H. Nakazato [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2015. – № 30 (3). – P. 459–468.

129. Snajdauf, J. Pancreas Divisum in Children and Duodenum-Preserving Resection of the Pancreatic Head / J. Snajdauf, O. Petru, J. Nahlovsky [et al.] // *Eur. J. Pediatr. Surg.* – 2018. – № 28 (03). – P. 250–254.

130. Kawa, S. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 II Extrapancreatic lesions, differential diagnosis / S. Kawa, K. Okazaki, T. Kamisawa [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2014, May. – Vol. 49 (5). – P. 765–784.

131. Khafizov, K. F. NGS sequencing as an efficient instrument of molecular genetic diagnostics in patients with chronic pancreatitis / K. F. Khafizov, M. M. Litvinova, A. A. Ayginin [et al.] // *Pancreatology*. 2018. – Vol. 18, № 4S. – P. S33–S34.

132. Kim, S Y. Incidence and risk factors of steroid-induced diabetes in patients with respiratory disease / S. Y. Kim, C. G. Yoo, T. Lee // *J. Korean Med. Sci.* – 2011. – Vol. 26. – P. 264–267.

133. Kroner, P.T. Acute pancreatitis and advanced chronic kidney disease and kidney transplant recipients: results of a US Nationwide survey. Hypde analysis / P.T. Kroner // *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. – 2019. – № 3(2). – P. 160–168.

134. Kitano, M. Impact of endoscopic ultrasonography on diagnosis of pancreatic cancer / M. Kitano, T. Yoshida, M. Itonaga // *J. Gastroenterol.* – 2019. – № 54. – P. 19–32.

135. Konturek, S. J. Antagonism of receptors for gastrin, cholecystokinin and GRP/bombesin in postprandial stimulation of exocrine pancreas in dogs / S. J. Konturek, J. Tasler, J. Bilski [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 1993. – Vol. 44 (1). – P. 43–53.

136. Kota, S. K. Hypertriglyceridemia-induced recurrent acute pancreatitis: a case-bases review / S. K. Kota // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2012. – № 16 (1). – P. 141–143.

137. Kumar, S. Nutrition and acute pancreatitis : review of the literature and pediatric perspectives / S. Kumar, C. E. Garipey // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2013 – № 15 (8). – P. 338.

138. Lankisch, P. G. Faecal elastase 1: not helpful in diagnosing chronic pancreatitis associated with mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency / P. G. Lankisch, I. Schmidt, H. König [et al.] // *Gut*. – 1998, Apr. – № 42 (4). – P. 551–554.

139. Larkins, N. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: an evidence-based update of immunosuppressive treatment in children / N. Larkins, S. Kim, J. Craig, E. Hodson // *Arch. Dis. Child.* – 2016. – № 101 (4). – P. 404–408.

140. Leeds, J. S. The role of fecale elastase-1 in detecting exocrine pancreatic disease / J. S. Leeds, K. Oppong, D. S. Sanders // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* –

2011. – № 8 (7). – P. 405–415.

141. Leodolter, A. Comparison of two tubeless function tests in the assessment of mild-to-moderate exocrine pancreatic insufficiency / A. Leodolter, S. Kahl, J. E. Domínguez-Muñoz [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2000. – Vol. 12 (12). – P. 1335–1338.

142. Li, Y. I. Diazepam-binding inhibitor mediates feedback regulation of pancreatic secretion and postprandial release of cholecystokinin / Y. I. Li, Y. Hao, C. Owyang // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 105 (3). – P. 351–359.

143. Lin, T. K. Pancreas Divisum in Pediatric Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis : report From INSPPIRE / T. K. Lin, M. Abu-El-Haija, J. D. Nathan [et al.] // *Journal of Clinical Gastroenterology.* – 2019. – № 3(6). – P. e232–e238.

144. Limmer, J. C. Intrahepatic pressure, oxygen partial pressure and pain in chronic pancreatitis / J. C. Limmer, W. T. Knoefel, C. Bloechle [et al.] // *Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Kongressbd.* – 1997. – Vol. 114. – P. 1078–1080.

145. Linssen, M. M. Prednisolone-induced beta cell dysfunction is associated with impaired endoplasmic reticulum homeostasis in INS-1E cells / M. M. Linssen, D. H. van Raalte, E. J. Toonen // *Cell Signal.* – 2011. – Vol. 23. – P. 1708–1715.

146. Liviu, L. Pancreatitis induced by clarithromycin / L. Liviu, L. Yair, S. Yehuda // *Ann. Intern. Med.* – 1996. – Vol. 125. – P. 701.

147. Löhr, J. M. United European Gastroenterology evidence based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU): HaPanEU/UEG Working Group / J. M. Löhr, E. Dominguez-Munoz, J. Rosendahl [et al.] // *United European Gastroenterology Journal.* – 2017. – 47 p.

148. Lorenzo, D. Features of Autoimmune Pancreatitis Associated With Inflammatory Bowel Diseases / D. Lorenzo, F. Maire, C. Stefanescu [et al.] ; GETAID-AIP study group // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018, Jan. – № 16 (1). – P. 59–67.

149. Mallory, A. Drug-induced pancreatitis / A Mallory [et al.] // *Baillieres clin Gastroenterology.* – 1988. – Vol. 2, № 2. – P. 293–307.

150. Mann, O. Therapeutic small-volume resuscitation preserves pancreatic microcirculation in acute experimental pancreatitis of graded severity in rats / O. Mann,

J. Kaifi, C. Bloechle [et al.] // *Pancreatology*. – 2009. – Vol. 9 (5). – P. 652–661.

151. Manohar, M. Pathogenetic mechanisms of pancreatitis / M. Manohar, A. K. Verma, S. U. Venkateshaiah [et al.] // *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology*. – 2017. – № 8 (1). – P. 10–25.

152. Masoero, G. Fecal pancreatic elastase 1 in the work up of patients with chronic diarrhea / G. Masoero, C. Zaffino, C. Laudi [et al.] // *Int. J. Pancreatol.* – 2000. – Vol. 28 (3). – P. 175–179.

153. Menger, M. D. Ischemia-reperfusion-induced pancreatic microvascular injury. An intravital fluorescence microscopic study in rats / M. D. Menger, H. Bonkhoff, B. Vollmar // *Dig. Dis. Sci.* – 1996, May. – № 41 (5). – P. 823–830.

154. Menger, M. D. Microcirculatory derangements in acute pancreatitis / M. D. Menger, T. Plusczyk, B. Vollmar // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2001. – Vol. 8 (3). – P. 187–194.

155. Mergener, K. Acute pancreatitis / K. Mergener, J. Baillie // *B.M.J.* – 1998. – № 316. – P. 44–48.

156. Mikolasevic, I. Metabolic syndrome and acute pancreatitis / I. Mikolasevic, S. Milic, L. Orlic [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* – 2016. – № 32. – P. 79–83.

157. Miyasaka, K. Role of cholecystokinin-A (CCK-A) receptor in pancreatic regeneration after pancreatic duct occlusion: a study in rats lacking CCK-A receptor gene expression / K. Miyasaka, M. Ohta, K. Tateishi [et al.] // *Pancreas*. – 1998. – Vol. 16 (2). – P. 114–123.

158. Mizushima, T. Pancreatic enzyme supplement improves dysmotility in chronic pancreatitis patients / T. Mizushima, K. Ochi, M. Ichimura [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 19 (9). – P. 1005–1009.

159. Nango, D. Analysis of the association of administration of various glucocorticoids with development of acute pancreatitis using US Food and Drug administration adverse event reporting system (FAERS) / D. Nango, G. Makoto, Y. Hirose // *Journal of pharmaceutical health care and sciences*. – 2019. – № 5 (1). – P. 1–8.

160. Nevalainen, T. J. Phospholipase A2 in acute pancreatitis: new biochemical

and pathological aspects / T. J. Nevalainen, A. J. Hietaranta, J. M. Gronroos // *Hepatogastroenterology*. – 1999. – Vol. 46 (29). – P. 2731–2735.

161. Ortega, A. R. Prospective comparison of endoscopic ultrasonography and magnetic resonance cholangiopancreatography in the etiological diagnosis of “idiopathic” acute pancreatitis / A. R. Ortega, R. Gómez-Rodríguez, M. Romero [et al.] // *Pancreas*. – 2011. – Vol. 40, № 2. – P. 289–294.

162. Ozcaglayan, O. Ultrasonographic diagnosis of acute pancreatitis caused by ruptured hydatid disease to the biliary system / O. Ozcaglayan, A. M. Halefoglu, T. Ozcaglayan, H. A. Sumbul // *Journal Belge de Radiologie – Belgisch Tijdschrift voor Radiologi*. – 2014. – Vol. 97, № 1. – P. 33–35.

163. Párniczky, A. Analysis of Pediatric Pancreatitis (APPLE Trial). – Pre-Study Protocol of a Multinational Prospective Clinical Trial / A. Párniczky, D. Mosztbacher, F. Zsoldos [et al.] ; Hungarian Pancreatic Study Group and the International Association of Pancreatology // *Digestion*. – 2016. – № 93 (2). – P. 105–110.

164. Perbtani, Y. Update on the diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency / Y. Perbtani, C. E. Forsmak // *F1000Res*. – 2019. – № 8.

165. Pezzilli, R. Benign Exocrine Pancreatic Diseases in Inflammatory Bowel Diseases / R. Pezzilli, N. Pagano. – DOI 10.1159/000471481// *Dig. Dis*. – 2017. – № 35 (5). – P. 449–453.

166. Pretis, N. D. Hypertriglyceridemic pancreatitis: epidemiology, pathophysiology and clinical management / N. D. Pretis, A. Amodio, L. Frullon [et al.] // *United European Gastroenterol J*. – 2018. – № 6 (5). – P. 649–655.

167. Rabinovich, A. Pancreatic disorders in children: relationship of postoperative morbidity and the indication for surgery / A. Rabinovich, F. J. Rescorla, T. J. Howard [et al.] // *Am. Surg*. – 2006. – № 72(7). – P. 641–643.

168. Rassiati, E. Acute pancreatitis after clarithromycin and beta-methasone / E. Rassiati, C. Michiels, J. L. Jouve [et al.] // *Gastroenterol. Clin. Biol*. – 2003. – Vol. 27. – P. 123.

169. Renkes, P. Can Roxithromycin and Betamethasone induce acute pancreatitis?: A Case Report / P. Renkes, N. Petitpain, F. Cosserat [et al.] // *JOP. J*.

Pancreas (Online). – 2003. – Vol. 4 (5). – P. 184–186.

170. Sammet, D. Acute pancreatitis caused by penicillin / D. Sammet // *Dig. Dis. Sci.* – 1998. – Vol. 43. – P. 1778–1783.

171. Sankararaman, S. Management of exocrine pancreatic insufficiency in children / S. Sankararaman, T. Schindler, T. Sferra // *Nutrition in clinical practice.* – 2019. – Vol. 34, № S1.

172. Sato, A. Significance of normal appearance on endoscopic ultrasonography in the diagnosis of early chronic pancreatitis / A. Sato, A. Irisawa, M. S. Bhutani [et al.] // *Endosc. Ultrasound.* – 2018. – № 7. – P. 110–118.

173. Searles, G.E. Underrecognition of chylomicronemia as a cause of acute pancreatitis / G.E. Searles, T.C. Ooi // *CMAJ.* – 1992. – Vol. 147. – P. 1806–1808.

174. Sendur, R. Vascular factors in the mechanism of acute pancreatitis / R. Sendur, W. W. Pawlik // *Przegl. Lek.* – 1996. – Vol. 53 (1). – P. 41–45.

175. Shatat, F. S. Hypertension in childhood nephrotic syndrome / F. S. Shatat, L. J. Becton, R. P. Woroniecki [et al.] // *Front Pediatr.* – 2019. – № 7. – P. 287.

176. Singh, V. K. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency / V. K. Singh, M. E. Haupt, D. E. Geller [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2017. – № 23 (39). – P. 7059–7076.

177. Soergel, M.S. Oscillometric twenty four hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents multicenter trial including 1141 sajects / M.S. Soergel, M. Kirschstein, C. Busch // *J. Pediatrics.* – 1997. – Vol. 130. – P. 178–184.

178. Struijker-Boudier, H. A. The microcirculation and hypertension / H. A. Struijker-Boudier, J. L. Le Noble, M. W. Messing [et al.] // *J. Hypertens.* – 1992. – № 10, suppl. 7. – P. 147–156.

179. Struyvenberg, M. R. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency-breaking the myths / M. R. Martin, S. D. Freedman // *BMC Med.* – 2017. – № 15 (1). – P. 29.

180. Synn, A. Y. Surgical management of pancreatitis in childhood / A. Y. Synn, S. J. Mulvihill, E. W. Fonkalsrud // *Journal of Pediatric Surgery.* – 1987. – Vol. 22, № 7. – P. 628–632.

181. Sztefko, K. Serum free fatty acid concentration in patients with acute pancreatitis / K. Sztefko, J. Panek // *Pancreatology*. – 2001. – № 1. – P. 230–236.

182. Tenner, S. Drug induced acute pancreatitis: does it exist? / S. Tenner // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – № 20 (44). – P. 16529–16534.

183. Tom K. Lin. Pancreas Divisum in Pediatric Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis: Report From INSPPIRE. / Tom K. Lin; Maisam Abu-El-Haija; Jaimie D. Nathan [et al.] // *Journal of Clinical Gastroenterology*. Publish Ahead of Print: – JUN 2018.

184. Terrance, F. Sonography of acute pancreatitis: prevalence of findings and pictorial essay / F. Terrance // *Ultrasound quarterly*. – 2005. – Vol. 21, № 2. – P. 95–104.

185. Tsushima, Y. Age-dependent decline in parenchymal perfusion in the normal human pancreas: measurement by dynamic computed tomography / Y. Tsushima, S. Kusano // *Pancreas*. – 1998. – Vol. 17 (2). – P. 148–152.

186. Vicaut, E. Hypertension and the microcirculation: a brief overview of experimental studies / E. Vicaut // *J. Hypertens.* – 1992. – № 10. – P. 59–68.

187. Walkowiak, J. A. Faecal elastase-1 test is superior to faecal lipase test in the assessment of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis / J. A. Walkowiak, J. Przyslawski, M. Grzymislowski [et al.] // *Arch Pediatr.* – 2004. – Vol. 93 (8). – P. 1042–1045.

188. Wejnarska, K. The etiology and clinical course of chronic pancreatitis in children with early onset of the disease / K. Wejnarska, E. Kolodziejczyk, K. Wertheim-Tysarowska [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* – 2016. – Vol. 63. – P. 665–670.

189. Wescott, H. P. Ultrasound angiography: phantom measurements of slow blood flow / H. P. Wescott, C. Knuth // *Bildgebung*. – 1995. – Vol. 62 (3). – P. 189–192.

190. Yahiaoui, N. Intravenous methylprednisolone induced acute pancreatitis / N. Yahiaoui, M. Roche, N. Aissaoui-Hoffmann [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2017. – № 73. – P. 645–646.

191. Yoshizawa, Y. Corticosteroid-induced pancreatitis in patients with

autoimmune bullous disease: case report and prospective study / Y. Yoshizawa, S. Ogasa, S. Izaki [et al.] // *Dermatology*. – 1999. – Vol. 198 (3). – P. 304–306.

## Приложение А (информационное)

### Значения 50-го и 90-го перцентиля АД по данным суточного мониторирования АД у детей и подростков в зависимости от пола и роста

Таблица А.1 – Значения 50-го и 90-го перцентиля АД по данным суточного мониторинга АД у детей и подростков в зависимости от пола и роста (по данным Soergel M. et al.)

Рост (см)	Перцентиль АД		Перцентиль АД, день		Перцентиль АД, ночь	
	50	95	50	95	50	95
<b>МАЛЬЧИКИ</b>						
120*	105/65	113/72	112/73	<b>123/85</b>	95/65	<b>104/63</b>
130	105/65	113/75	113/73	<b>125/85</b>	96/55	<b>107/65</b>
140	107/65	121/77	114/73	<b>127/85</b>	97/55	<b>110/67</b>
150	109/66	124/78	115/73	<b>129/85</b>	99/56	<b>113/67</b>
160	112/66	126/78	118/73	<b>132/85</b>	102/56	<b>116/67</b>
170	115/67	128/77	121/73	<b>135/85</b>	104/56	<b>119/67</b>
180	120/67	130/77	124/73	<b>137/85</b>	107/55	<b>122/67</b>
<b>ДЕВОЧКИ</b>						
120	103/65	113/73	111/72	<b>120/84</b>	96/55	<b>107/66</b>
130	105/66	117/75	112/72	<b>124/84</b>	97/55	<b>109/66</b>
140	108/66	120/76	114/72	<b>127/84</b>	98/55	<b>111/66</b>
150	110/66	122/76	115/73	<b>129/84</b>	99/55	<b>112/66</b>
160	111/66	124/76	116/73	<b>131/84</b>	100/55	<b>113/66</b>
170	112/66	124/76	118/74	<b>131/84</b>	101/55	<b>113/66</b>
180	113/66	124/76	120/74	<b>131/84</b>	103/55	<b>114/66</b>

Примечание: \* – значения 95-го перцентиля АД для детей 3–6 лет (рост менее 120 см): днем – 110/67 мм рт. ст.; ночью – 100/58 мм рт. ст.

Таблица А.2 – Классификация

<i>По величине суточного индекса</i>		<i>По величине индекса времени</i>	
10–22%	«dippers»	< 25%	нормальное АД
0–10%	«non-dippers»	от 25 до 50%	нестабильное АД
> 22%	«over-dippers»	> 50%	стабильная АГ
0%	«night-peakers»		

**Приложение Б (справочное)****Показатель индекса массы тела по возрастам**

Таблица В.1 – Показатель индекса массы тела по возрастам

<i>Возраст</i>	<i>Индекс массы тела</i>	<i>Интерпретация</i>
До 10 лет	14–19	масса соответствует норме
	ниже 14	дефицит массы
	выше 19	избыток массы
От 10 до 17 лет	16–25	масса соответствует норме
	ниже 16	дефицит массы
	выше 25	избыток массы
После 17–18 лет	19–25	масса соответствует норме
	ниже 19	дефицит массы
	выше 25	избыток массы