

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра
Д.Л. Пиневиц



«22» 2018 г.

Регистрационный № 231-1218

**МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ
НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ
ГЛОМЕРУЛОПАТИЯМИ**

Инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ:

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

УЗ «2-ая городская детская клиническая больница» г. Минска

АВТОРЫ:

к.м.н., доцент Козыро И.А., д.м.н., профессор, Академик НАН
Беларуси Сукало А.В., д.м.н., профессор Солнцева А.В., Тур Н.И.

Минск 2018

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

_____ Д. Л. Пиневиц

28.12.2018

Регистрационный № 231-1218

**МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТЫХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ
С ХРОНИЧЕСКИМИ ГЛОМЕРУЛОПАТИЯМИ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: УО «Белорусский государственный
медицинский университет», УЗ «2-я городская детская клиническая больница»
г. Минск

АВТОРЫ: канд. мед. наук, доц. И. А. Козыро, д-р мед. наук, проф., акад. НАН
Беларуси А. В. Сукало, д-р мед. наук, проф. А. В. Солнцева, Н. И. Тур

Минск 2018

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложен метод определения вероятности развития сердечно-сосудистых и метаболических нарушений у детей с хроническими гломерулопатиями, использование которого позволит улучшить диагностику и оптимизировать лечение данной патологии.

Инструкция предназначена для врачей-педиатров, врачей-нефрологов, врачей-эндокринологов, иных врачей-специалистов организаций здравоохранения, оказывающих помощь детям, страдающим первичными (нефропатия минимальных изменений, фокально-сегментарный гломерулосклероз, IgA-нефропатия) и вторичными (вследствие системной красной волчанки (СКВ), IgA-васкулита, системного АНЦА-ассоциированного васкулита) хроническими болезнями клубочкового аппарата почек, в стационарных и/или амбулаторных условиях.

Области применения: педиатрия, нефрология, эндокринология.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

1. Лабораторная посуда.
2. Холодильник.
3. Морозильная камера.
4. Вытяжной шкаф.
5. Иммуноферментный анализатор.
6. Таймер.
7. Микроскоп.
8. Аппарат ультразвуковой диагностики.
9. Аппарат для суточного мониторинга артериального давления.
10. Медицинские изделия, лекарственные средства, реактивы для определения концентрации в сыворотке крови.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

N04.0 (незначительные гломерулярные нарушения), N04.1 (очаговые и сегментарные гломерулярные повреждения), N02.3 (рецидивирующая и устойчивая гематурия) и вторичные гломерулопатии (N08 гломерулярные поражения при болезнях, классифицированных в других рубриках: N08.2 (вторичный посткапилляротоксический нефрит, N08.5 нефрит при СКВ (люпус), N08.8 нефрит при системном васкулите (СВ).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Отсутствуют.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Клинический этап диагностики

Обязательные клинические параметры, которые следует учесть при обследовании пациента с поражением почек при СКВ, СВ:

1. Общие (масса тела, рост, индекс массы тела и оценка с течением времени, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия).

2. Кожно-слизистые (макулопапулезная сыпь, дискоидные поражения, алопеция, изъязвления слизистой оболочки, подкожные узелки).

3. Неврологические (делирий, психоз, нарушения сознания, судороги, периферическая или центральная нейропатия).

4. Мышечно-скелетные (миозит, тендонит, артрит).

5. Кардиореспираторные (сердечная недостаточность, шум трения плевры, перикарда).

6. Васкулит (большой кожный васкулит, феномен Рейно, пурпура и т. д.).

7. Почечные (отеки).

Инструментальный этап диагностик

1. Суточный мониторинг артериального давления (СМАД).

Артериальную гипертензию (АГ) следует диагностировать в случае превышения уровня систолического и/или диастолического АД свыше 95 перцентиля в популяции для соответствующего пола, возраста и роста у детей до 16 лет и свыше 140/90 мм рт. ст. для подростков 16 лет и старше с использованием центильных таблиц (Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions / E. Wühl [et al.] // J. Hypertens. – 2002. – Vol. 20(10). – P. 1995-2007.). Показано, что профиль измерения АД каждые 4 ч в течение дневного времени суток не позволяет выявить ночную АГ, а также провести дифференциальную диагностику гипертензии «белого халата» латентной АГ, в связи, с чем всем детям с поражением почек в рамках системного заболевания рекомендуется СМАД.

АГ, в большинстве случаев систоло-диастолическая, по результатам СМАД диагностируется до 83,3 % случаев у детей с люпус-нефритом, до 90 % с нефритом при системном васкулите. Ночная АГ или недостаточная степень ночного снижения давления (Non-dippers) отмечена у всех обследуемых с СКВ, СВ.

Частота АГ у детей с хронической болезнью почек увеличивается по мере снижения функции последних. АГ не только отражает степень поражения почечной паренхимы, но и является существенным и независимым фактором риска снижения почечной функции и развития КВ-поражения.

2. Всем пациентам с АГ показаны ЭКГ, ЭхоКГ с оценкой индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и относительной толщины миокарда ЛЖ (ОТСЛЖ). Увеличение ИММЛЖ и ОТСЛЖ предлагается в качестве ранних маркеров стабильной АГ. ИММЛЖ считается лучшим предиктором КВ-событий у взрослых. Гипертрофия миокарда левого желудочка оценивается с использованием ИММЛЖ, $g/m^2, 7 \geq 95$ ‰ по полу, возрасту, росту. Масса миокарда ЛЖ (формула 1):

$$ММЛЖ = 0,8 [1,04 (ТМЖП + КДЛЖ + ТЗЛЖ) - (КДЛЖ)] + 0,6, \quad (1)$$

где ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки;

ТЗЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка;

КДЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка.

Индекс массы миокарда левого желудочка рассчитывается с помощью формулы 2 (De Simone G., 1992):

$$\begin{aligned} \text{ИММЛЖ} &= \text{ММЛЖ} / L^{2,7}; \\ \text{ИММЛЖ (g/m}^{2,16}) &\geq 45 \text{ g/m}^{2,16}, \end{aligned} \quad (2)$$

Индекс массы миокарда левого желудочка (Chinali M., 2016) (формула 3):

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / (L^{2,16} + 0,09), N < 45 \text{ g/m}^{2,16}. \quad (3)$$

Относительная толщина стенки миокарда левого желудочка (ОТСМ) $\geq 0,40$; ОТСМ (Deverex et al., 1995) = (ТМЖП+ТЗСЛЖ)/КДЛЖ, $N < 0,40$.

Центильное распределение массы миокарда ЛЖ (LVM, g/m²) и ИММЛЖ (LVMI, g/m^{2,7}) в зависимости от возраста, пола ребенка производится с использованием таблиц (Age-specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. / P. R. Khoury [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2009. – Vol. 22(5). – P. 709-714.).

3. Всем пациентам с АГ показано УЗИ брахиоцефальных сосудов с оценкой толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) в динамике для оценки риска развития кардиоваскулярных нарушений.

Лабораторный этап диагностики (обязательные параметры):

1. Исследование крови: общий анализ крови (подсчет форменных элементов, ретикулоцитов, СОЭ), коагулограмма, прямой тест Кумбса, люпусный антикоагулянт.

2. Биохимический анализ крови: электролиты и показатели минерального обмена (калий, натрий, хлориды, магний, кальций, фосфор), параметры печеночных функций (АСаТ, АЛаТ, тимоловая проба, ЩФ, билирубин общий и фракции), общий белок, протеинограмма, креатинин, мочевины, С-реактивный протеин.

3. Показатели метаболического профиля: общий холестерин, липидограмма (липопротеиды высокой, низкой, очень низкой плотности, триглицериды, индекс атерогенности), глюкоза, мочевая кислота.

4. Показатели иммунологического статуса: антитела АН АТ: антинуклеарные АТ к двуспиральной ДНК, АТ к Sm-ядерному антигену (анти-Smith-АТ), АТ к экстрагированному ядерному антигену (ЕНА), АТ к RNP/Sm, Ro, SS-B, Scl-70, РМ-Scl, Jo-1, Centromere B, PCNA, рибосомальному р-protein, нуклеосомам, гистонам, АМА-M2, антитела к нейтрофильной цитоплазме (АНЦА: PR3, MPO, BPI, elastase, cathepsin G, lysozyme, lactoferrin), компоненты комплемента С3 и С4, антитела к кардиолипину (IgG или IgM), Ig классов А, М, G.

5. Исследование мочи: общий анализ мочи, суточная экскреция белка с мочой, определение соотношения белка мочи к креатинину мочи или альбумина мочи к креатинину мочи в разовой порции, оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Снижение СКФ и нарастание альбуминурии выступают предикторами кардиоваскулярных событий.

Лабораторная диагностика (дополнительные параметры):

По показаниям исследуют в сыворотке крови уровни лептина, адипонектина, обестатина, витамина Д, паратгормона, инсулина, индекса инсулинорезистентности.

Уровень высокочувствительного СРБ (hs-CRP), pro-BNP, трансферрина сыворотки крови необходимо изучать в динамике с целью оценки вероятности риска раннего развития кардиоваскулярных нарушений.

Иммунологический этап диагностики

АТ к ядру клетки и его компонентам (АН АТ) (к двуспиральной ДНК, нуклеосоме, экстрагируемому ядерному антигену, антирибонуклеопротеину, anti-Ro, anti-Smith и др.), компоненты комплемента С3 и С4, Ig классов А, М, G исследуются при диагностике СКВ, люпус-нефрита. Из всего спектра АН АТ наибольшую прогностическую ценность в плане мониторинга активности нефрита и эффективности проводимой терапии имеют АТ к ДНК, нуклеосомам, гистонам, что позволит снизить стоимость исследования.

Спектр АНЦА (PR3, MPO, BPI, elastase, cathepsin G, lysozyme, lactoferrin) исследуется при диагностике системного васкулита, дифференциальной диагностике и в динамике с целью оценки течения заболевания и эффективности терапии. Из всего спектра АНЦА наибольшую прогностическую ценность при вторичном нефрите имеют АТ к PR3, MPO.

Наличие эндотелиальной дисфункции может быть прогностическим фактором развития сердечно-сосудистой патологии. Определение в динамике концентрации маркеров активации иммунной системы (BAFF, RANTES), провоспалительных молекул (caspase-1, IL-1 β , TNF- α), комплемента С3 и С4, факторов роста сосудистого VEGF и тканевого TGF-1 β , отдельных АТ (АН АТ, АНЦА) в сыворотке крови позволит осуществлять не только первичную диагностику и мониторинг активности заболевания, но и иметь прогностическую ценность в плане предсказания развития рецидива болезни, риска кардиоваскулярных нарушений.

Таблица — Определение вероятности развития сердечно-сосудистых и метаболических нарушений у детей с хроническими гломерулопатиями

Признак	Присутствует (1 балл)	Отсутствует (0 баллов)
Вторичный нефрит	1	0
Высокая активность болезни	1	0
Артериальная гипертензия	1	0
Увеличение ОТСЛЖ	1	0
Увеличение ИММЛЖ	1	0
Утолщение КИМ	1	0
Повышение индекса массы тела	1	
Повышение уровня холестерина сыворотки	1	0
Повышение уровня триглицеридов сыворотки	1	0
Повышение уровня ЛПНП сыворотки	1	0
Повышение уровня ЛПОНП сыворотки	1	0
Повышение содержания лептина сыворотки	1	0
Снижение адипонектина сыворотки	1	0
Снижение обестатина сыворотки	1	0
Гиперурикемия	1	0
Дефицит витамина Д	1	0

Продолжение таблицы

Нарушение толерантности к глюкозе, стероидный диабет	1	0
Персистирующая протеинурия свыше 1 г/сут	1	0
Анемия	1	0
Повышение уровня IL-1 β в сыворотке	1	0
Повышение уровня TNF- α в сыворотке	1	0
Повышение уровня caspase 1 в сыворотке	1	0
Повышение уровня TGF- β в сыворотке	1	0
Повышение уровня VEGF в сыворотке	1	0
Повышение уровня BAFF в сыворотке	1	0
Повышение уровня RANTES в сыворотке	1	0
Повышение уровня pro-BNP в сыворотке	1	0
Повышение уровня hs-CRP в сыворотке	1	0
Повышение уровня transferrin в сыворотке	1	0
Терапия высокими дозами ГКС	1	0

Высокая вероятность развития сердечно-сосудистых и метаболических нарушений отмечается при наличии от 20 до 30 баллов, умеренная — от 10 до 19, низкая — от 1 до 9 баллов.

Высокая и умеренная вероятность диктует необходимость тщательного мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы, своевременной коррекции модифицируемых факторов риска.

Профилактика KB-осложнений должна включать:

контроль активности заболевания (агрессивная терапия индукции системного заболевания, использование ГКС в максимальных дозах непродолжительное время);

своевременную диагностику и лечение АГ;

использование ингибиторов АПФ с гипотензивной, антипротеинурической и антифибротической целью (протекция функции почек);

коррекцию дислипидемии (здоровый образ жизни, умеренная физическая активность, рациональное питание, по показаниям назначение статинов);

выявление анемии и ее коррекцию;

выявление нарушения толерантности к глюкозе (стероидного диабета) с последующей коррекцией.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Осложнений при применении данного метода не зарегистрировано.

Ошибки могут отмечаться на этапах клинической, иммунологической, инструментальной, лабораторной диагностики. На первом этапе к диагностическим ошибкам могут приводить: недооценка анамнеза, нетипичность жалоб, изменение клинической картины под влиянием ранее назначенного лечения. Неправильный забор материала и нарушение условий хранения (материала, тест-систем) могут привести к лабораторным ошибкам при иммунологической, лабораторной диагностике.

Во избежание подобных ошибок необходимо при вышеприведенных исследованиях строго соблюдать все методические требования.