

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра
Д.Л. Пиневиц



«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

В настоящей инструкции по применению (далее – инструкции) 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, IgA васкулита, системного АНЦА-ассоциированного васкулита) хроническими болезнями клубочкового аппарата почек, в стационарных и / или амбулаторных условиях.

Области применения: педиатрия, нефрология, эндокринология.

Показания к применению

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

Противопоказания к применению

Отсутствуют.

Перечень необходимых медицинских изделий, лекарственных средств, реактивов и т.д.

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 проведения суточного мониторинга артериального давления
10. Медицинские изделия, лекарственные средства, реактивы для определения концентрации в сыворотке крови

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

I. Клинический этап диагностики

Обязательные клинические параметры, которые следует учесть при обследовании пациента с поражением почек при системной красной волчанке (СКВ), системном васкулите (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, подкожные узелки);
3. *Неврологические* (делирий, психоз, нарушения сознания, судороги, периферическая или центральная нейропатия);
4. *Мышечно-скелетные* (миозит, тендонит, артрит);
5. *Кардио-респираторные* (СН, шум трения плевры, перикарда);

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

7. *Почечные* (отеки).

II. Инструментальный этап диагностики.

1. Проведение суточного мониторинга артериального давления (СМАД).

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 специальных центильных таблиц (Wuhl et al., J.Hypertens.2002; 20: 11995-2007). Показано, что профиль измерения АД каждые 4 часа 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 назначение 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 почек. 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 показано проведение ЭКГ, ЭХО-КГ 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: $MMЛЖ = 0,8 [1,04 (TMЖП + KДЛЖ + TЗЛЖ)^3 - (KДЛЖ)^3] + 0,6$, где

TMЖП – толщина межжелудочковой перегородки, TЗЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, KДЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка

Индекс массы миокарда левого желудочка рассчитывается с помощью формулы (De Simone G., 1992): $ИММЛЖ = MMЛЖ / L^{2,7}$

$$ИММЛЖ (g/m^{2,16}) \geq 45 g/m^{2,16}$$

Индекс массы миокарда левого желудочка (Chinali M., 2016): $ИММЛЖ = MMЛЖ / (L^{2,16} + 0,09)$, $N < 45 g/m^{2,16}$

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

Центильное распределение массы миокарда ЛЖ (LVM, g/m^2) и ИММЛЖ (LVMI, $g/m^{2,7}$) в зависимости от возраста, пола ребенка проводится с использованием таблиц P.R.Khoury, al. Age-specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. J.Amer.Soc.of cardiology/2009(22)6:709-714

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

III. 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), отражающие печеночные функции (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, мочевины кислоты.

4. *Показатели иммунологического статуса:* антинуклеарные АТ (АНА): 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, PM-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 С3 и С4 комплемента, 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 сердечно-сосудистых событий.

Лабораторная диагностика (дополнительные параметры):

По показаниям проводится исследование в сыворотке крови уровня лептина, адипонектина, обестатина, витамина Д, паратгормона, инсулина, индекса инсулинорезистентности.

Уровень высокочувствительного СРБ (*hs-CRP*), *pro-BNP*, трансферрина сыворотки крови необходимо исследовать в динамике с целью оценки вероятности рисков раннего развития сердечно-сосудистых нарушений.

IV. Иммунологический этап диагностики.

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

Спектр АНЦА (PR3, MPO, VPI, elastase, cathepsin G, lysozyme, lactoferrin) исследуется при постановке диагноза системного васкулита, для проведения дифференциальной диагностики 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 (каспаза-1, IL-1 β , TNF- α), C3 и C4 комплемента, факторов роста сосудистого VEGF и тканевого TGF1 β , отдельных АТ (АНА, АНЦА) в сыворотке крови позволит проводить не только первичную диагностику и мониторинг активности заболевания, но и иметь прогностическую ценность в плане предсказания развития рецидива болезни, риска сердечно-сосудистых нарушений.

Таблица 1.

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

N	Признак	Присутствует (1 балл)	Отсутствует (0 баллов)
1	Вторичный нефрит	1	0
2	Высокая активность болезни	1	0
3	Артериальная гипертензия	1	0
4	Увеличение ОТСЛЖ	1	0
5	Увеличение ИММЛЖ	1	0
6	Утолщение КИМ	1	0
7	Повышение индекса массы тела	1	
8	Повышение холестерина сыворотки	1	0
9	Повышение триглицеридов сыворотки	1	0
10	Повышение ЛПНП сыворотки	1	0
11	Повышение ЛПОНП сыворотки	1	0
12	Повышение лептина сыворотки	1	0
13	Снижение адипонектина сыворотки	1	0
14	Снижение обестатина сыворотки	1	0
15	Гиперурикемия	1	0
16	Дефицит витамина Д	1	0
17	Нарушение толерантности к глюкозе, стероидный диабет	1	0
18	Персистирующая протеинурия свыше 1 г/сутки	1	0
19	Анемия	1	0
20	Повышение уровня IL1 β в сыворотке	1	0

21	Повышение уровня TNF α в сыворотке	1	0
22	Повышение уровня caspase 1 в сыворотке	1	0
23	Повышение уровня TGF β в сыворотке	1	0
24	Повышение уровня VEGF в сыворотке	1	0
25	Повышение уровня BAFF в сыворотке	1	0
26	Повышение уровня RANTES в сыворотке	1	0
27	Повышение уровня pro-BNP в сыворотке	1	0
28	Повышение уровня hs-CRP в сыворотке	1	0
29	Повышение уровня transferrin в сыворотке	1	0
30	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 КВ 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 коррекция,

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

Перечень возможных осложнений и ошибок

Осложнений при применении данного метода не зарегистрировано.

Ошибки могут отмечаться на этапе клинической, иммунологической, инструментальной, лабораторной диагностики. На первом этапе к диагностическим ошибкам могут приводить: недооценка анамнеза больного, 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 проведении иммунологической, лабораторной диагностики.

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