

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.61-008.64-036.22-07-08-084

**БАЙКО**  
**Сергей Валерьевич**

**ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ДЕТЕЙ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,  
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО ТЕЧЕНИЯ,  
ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И НЕБЛАГОПРИЯТНОГО  
ИСХОДА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

по специальности 14.01.08 – педиатрия

Минск 2018

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Научный консультант: **Сукало Александр Васильевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик НАН Беларуси, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, заместитель Председателя Президиума НАН Беларуси, заведующий 1-й кафедрой детских болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», руководитель Республиканского центра детской нефрологии и заместительной почечной терапии

Официальные оппоненты: **Кожарская Лариса Григорьевна**, доктор медицинских наук, профессор

**Парамонова Нэлла Сергеевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий 2-й кафедрой детских болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

**Пилотович Валерий Станиславович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры урологии и нефрологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 19 июня 2018 года в 12.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220016, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, e-mail: uchsovet@bsmu.by; телефон 8 (017) 277 16 21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «\_\_\_» мая 2018 года.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций  
кандидат медицинских наук, доцент



О.Н. Волкова

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) занимает особое место среди хронических неинфекционных болезней в связи со значительной распространенностью, ухудшением качества жизни, высокой смертностью, а в терминальной стадии (тХПН) – с необходимостью применения дорогостоящих методов заместительной терапии – диализа и трансплантации почки [М.Ю. Шведов и соавт., 2012; В. Schaefer и соавт., 2012; К. Brück и соавт., 2015].

Число пациентов, нуждающихся в проведении заместительной почечной терапии (ЗПТ), ежегодно возрастает, что представляет не только медицинскую, но и экономическую, и социальную проблемы [М. Baum и соавт., 2010; J. Narambat и соавт., 2014]. Все дети с тХПН являются инвалидами, затраты на их лечение весьма высоки. Несмотря на широкое применение гемодиализа, перитонеального диализа, трансплантации почки, смертность детей с тХПН в 41 раз выше, чем их сверстников в популяции [N. Chesnaue и соавт., 2014, 2017].

Трансплантация почки относится к методу выбора при тХПН, поскольку позволяет значительно улучшить не только качество жизни, приближая его к уровню здоровых детей, но и выживаемость реципиентов [S.P. McDonald и соавт., 2004; L.A. Tjaden и соавт., 2016]. Стоимость лечения детей с функционирующим трансплантатом снижается в 2–2,5 раза в сравнении с диализом [L. Rees и соавт., 2012].

С внедрением в клиническую практику в Республике Беларусь гемодиализа в 1997 г., перитонеального диализа в 2002 г. и трансплантации почки в 2009 г. появилась необходимость оценки эпидемиологических данных детей с тХПН: встречаемости, распространенности, летальности для своевременного выявления возникающих при ЗПТ осложнений, планирования мероприятий по их предотвращению и лечению. Не существует общепризнанного иммуносупрессивного протокола ведения детей после трансплантации почки, что требует создания алгоритма, позволяющего дифференцированно подходить к назначению этой терапии в зависимости от сенсбилизации, HLA-совместимости «донор-реципиент», массы тела ребенка и начальной функции графта.

Второе место по ухудшению качества жизни и инвалидизации после собственно хронического повреждения почек занимают костные и минеральные нарушения [KDIGO, 2009; S.U. Nigwekar и соавт., 2014]. Их несвоевременная коррекция приводит к развитию тяжелых деформаций конечностей и позвоночника, повышению риска переломов, развитию третичного гиперпаратиреоза, требующего паратиреоидэктомии, что нередко

заканчивается невозможностью ребенка самостоятельно передвигаться [K. Wesseling-Perry, 2013]. Сегодня нет четких диагностических критериев костно-минеральных нарушений у детей и программы по их своевременной коррекции в зависимости от стадии ХБП и метода ЗПТ для предупреждения развития тяжелых инвалидизирующих костных деформаций и переломов.

Задержка роста у детей с тХПН остается одной из серьезных долгосрочных медицинских и социальных проблем. Низкий рост у этой категории пациентов обусловлен влиянием различных факторов: дефектами питания, метаболическими и гормональными нарушениями [М.С. Молчанова и соавт., 2011; L. Rees и соавт., 2011, 2016] и связан с повышенным риском госпитализаций и смерти [S.L. Furth и соавт., 2002]. Низкорослость имеет серьезные последствия для качества жизни и самоутверждения, особенно в подростковом возрасте [J. Rosenkranz и соавт., 2005]. Недостаточно сведений о степени влияния этиологии почечных заболеваний, возраста дебюта и длительности их персистирования, методов ЗПТ на рост у детей с тХПН.

Дети с ХБП относятся к группе высокого риска развития раннего атеросклероза, артериосклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, которые могут проявляться уже в молодом возрасте в результате взаимодействия традиционных (артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, гипергликемия) и уремия-ассоциированных факторов риска (анемия, гиперпаратиреозидизм, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, гипоальбуминемия) [M.J. Sarnak и соавт., 2003; M.M. Mitsnefes, 2012]. Данные об изменениях липидного профиля у детей, получающих ЗПТ, противоречивы и требуют дальнейшего изучения.

Острая почечная недостаточность (ОПН) у детей остается одной из важнейших проблем здравоохранения. ОПН у ребенка всегда представляет непосредственную опасность для его жизни, неоднозначна в плане выздоровления и дальнейшего прогноза [N. Lameire и соавт., 2017]. Наиболее частой причиной «изолированной» ОПН у детей раннего возраста является гемолитико-уремический синдром (ГУС), смертность при котором достигает 2–10% [P. Ruggenti и соавт., 2001].

Долгосрочные последствия ГУС со стороны почек в виде протеинурии, микроальбуминурии, артериальной гипертензии, снижения скорости клубочковой фильтрации встречаются у 20–50% детей [A.X. Gang и соавт., 2003; A. Rosales и соавт., 2012; J.M. Spinaleet, 2013]. Большое количество исследований посвящено поиску факторов неблагоприятного исхода ГУС [F.D. Spizzirri и соавт., 1997; A.X. Garg и соавт., 2003; P. Robitaille и соавт., 2012], однако консенсуса по этому вопросу не достигнуто. Учитывая это, требуются дальнейшие исследования с целью выявления предикторов неблагоприятного исхода ГУС и оценки их прогностической значимости.

Решение изложенных проблем позволит обеспечить повышение качества оказания помощи пациентам как с тХПН, так и ОПН, и свести к минимуму количество осложнений и неудовлетворительных исходов лечения.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь работы с научными программами (проектами), темами**

Работа выполнена в рамках программ Национальной академии наук Беларуси, Министерства здравоохранения Республики Беларусь, научных исследований, проводимых УО «Белорусский государственный медицинский университет» в 2005–2018 гг.: инновационного проекта «Разработать и внедрить программу целевой профилактики дефицита витамина Д в различных возрастных группах с высоким риском развития остеопороза и низкотравматических переломов» (№ госрегистрации 20110635 от 20.04.2011, срок выполнения – 2011–2013 гг.); инновационного проекта «Разработать и внедрить в практику количественные диагностические, патогенетические и прогностические критерии повреждения почек у детей с гемолитико-уремическим синдромом» (№ госрегистрации 20130719 от 23.05.2013, срок выполнения – 2013–2015 гг.).

Тема диссертации соответствует приоритетному профилактическому направлению охраны материнства и детства, определенному Национальной программой демографической безопасности Республики Беларусь на 2011–2015 гг.

### **Цели и задачи исследования**

**Цель исследования** – установить распространенность и встречаемость терминальной стадии хронической почечной недостаточности и острой почечной недостаточности, вызванной гемолитико-уремическим синдромом, у детей в Республике Беларусь; определить особенности изменений роста, липидного и фосфорно-кальциевого обмена, метаболизма витамина Д у пациентов с тХПН для своевременной профилактики и лечения осложнений; предложить модификацию протокола иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки и оценить его эффективность; выявить факторы неблагоприятного исхода ГУС и установить их прогностическую значимость.

### **Задачи исследования**

1. Провести ретроспективный эпидемиологический анализ показателей встречаемости, распространенности, причин и исходов тХПН у детей, получавших и продолжающих получать заместительную почечную терапию, с оценкой эффективности педиатрической программы по трансплантации почки.

2. Установить влияние различных схем стероидной терапии в рамках иммуносупрессивного протокола у реципиентов с пересаженной почкой на функцию трансплантата и развитие осложнений, а также разработать

дифференцированный подход к назначению данной терапии в зависимости от HLA-совместимости, массы тела ребенка и исходной функции графта.

3. Определить выраженность задержки роста у детей с тХПН в зависимости от причины заболевания, метода ЗПТ и длительности терапии для выделения группы нуждающихся в заместительной терапии гормоном роста. Оценить частоту и характер нарушений липидного состава крови у пациентов на ЗПТ и динамику их изменений в зависимости от функции трансплантата.

4. Выявить распространенность дефицита и недостаточности витамина Д, вторичного гиперпаратиреоза и нарушений фосфорно-кальциевого обмена у детей на додиализных стадиях ХБП, на диализе и после трансплантации почки, оценить эффективность терапии препаратами витамина Д.

5. Провести анализ эпидемиологических данных гемолитико-уремического синдрома у детей в Республике Беларусь. Оценить особенности клинического и лабораторного течения заболевания, исходы.

6. Изучить взаимосвязи нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина и белков системы комплемента C<sub>3</sub> и C<sub>4</sub> с острым почечным повреждением (ОПП) и его тяжестью в остром периоде ГУС; распространенность и характеристики артериальной гипертензии в катамнезе ГУС.

7. Определить частоту и характер последствий перенесенного постдиарейного ГУС у детей, выявить предикторы неблагоприятного исхода и оценить их прогностическую значимость, разработать метод раннего прогнозирования исхода заболевания с помощью математической модели.

**Объект исследования:** 121 ребенок с тХПН (63 мальчика и 58 девочек), из них исходно 60 на гемодиализе (ГД), 59 – на перитонеальном диализе (ПД), 2 – с додиализной трансплантацией почки (Тх), 12 пациентов с ХБП 4–5 стадий (С4–5) без ЗПТ, 244 ребенка с ГУС (114 мальчиков и 130 девочек) и 113 детей контрольной группы.

**Предмет исследования:** эпидемиология тХПН и ГУС, эффективность различных схем иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки, антропометрические параметры детей, биохимические и другие компоненты крови (паратиреоидный гормон (ПТГ), общий витамин Д (25(ОН)Д), нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL) и др.), эффективность лечения гиповитаминоза Д при тХПН, частота и характер последствий перенесенного ГУС, показатели суточного мониторинга артериального давления (СМАД), предикторы неблагоприятного исхода ГУС и их прогностическое значение.

#### **Научная новизна**

Впервые в Республике Беларусь установлена встречаемость и распространённость терминальной стадии хронической почечной

недостаточности у детей, получающих заместительную почечную терапию. Определены региональные различия встречаемости данной патологии. Дана оценка эффективности программы по трансплантации почек у детей в Республике Беларусь по частоте выживаемости реципиентов и почечных трансплантатов в педиатрической службе.

Научно обоснована схема иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки со сниженной дозой глюкокортикостероидов и определена ее высокая эффективность в сравнении с другими протоколами.

Установлена распространённость задержки роста у детей, получающих заместительную почечную терапию. Определено влияние методов ЗПТ (диализа и трансплантации почки), возраста пациента, длительности функционирования почечного графта, исходной почечной патологии на рост ребенка с тХПН.

Новыми являются данные по частоте и характеру дислипидемий у детей на ЗПТ и наличие взаимосвязи между степенью выраженности гипертриглицеридемии и скоростью клубочковой фильтрации пересаженной почки.

Впервые изучено влияние комбинированных лекарственных средств – карбоната кальция и холекальциферола – на коррекцию нарушений фосфорно-кальциевого обмена, вторичный гиперпаратиреоз и обеспеченность витамином Д детей, получающих лечение перитонеальным диализом.

На основании ранее существовавших схем терапии гиповитаминоза Д на додиализных стадиях ХБП предложен протокол лечения дефицита и недостаточности витамина Д у детей с тХПН.

Впервые в Республике Беларусь установлена встречаемость гемолитико-уремического синдрома у детей, особенности его клинического и лабораторного течения, исходы. Выявлено, что заболеваемость ГУС в Беларуси одна из самых высоких в Европе.

Установлено, что желатиназа-ассоциированный липокалин крови является не только ранним маркером почечного повреждения, но и отражает его тяжесть у пациентов с ГУС. Выявлена взаимосвязь между снижением уровня фракции С<sub>3</sub> компонента и тяжестью почечного повреждения.

Впервые изучены отдаленные последствия перенесенного ГУС и выявлены ранние предикторы его неблагоприятного исхода. Разработана математическая модель, позволяющая с высокой степенью вероятности дать прогноз развития нежелательных исходов заболевания уже в его дебюте.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Встречаемость тХПН у детей в Республике Беларусь в возрасте 0–14 лет, начавших ЗПТ в 2007–2016 гг., составила 7 (6; 8) случаев в год и в возрасте 0–17 лет за 2009–2016 гг. – 11 (9; 12) случаев в год. Распространенность тХПН у детей на ЗПТ с 2007 по 2016 гг. увеличилась на 31,7% в группе 0–14 лет и на

51,7% в возрасте 0–17 лет, летальность составила 8,3%. Встречаемость тХПН у детей за 10-летний промежуток времени не различалась среди областей северной и центральной части Беларуси, но была ниже в южных областях: Гомельской и существенно ниже в Брестской. Программа по трансплантации почки детям в Республике Беларусь 2009–2016 гг. эффективна со 100% выживаемостью реципиентов и 94,4% трансплантатов.

2. Дифференцированный подход к назначению иммуносупрессивной терапии в зависимости от HLA-совместимости донор-реципиент, наличия предрасполагающих антител, массы тела ребенка и исходной функции графта способствует минимизации риска отторжения почечного трансплантата, сохранению или улучшению фильтрационной функции графта и профилактике тяжелых инфекционных осложнений.

3. Задержка роста ( $<-2$  SDS) определяется у 28,8% детей, начинающих заместительную почечную терапию, с потребностью в назначении рекомбинантного гормона роста у 28%. Неблагоприятными предикторами сохранения низкорослости или ее прогрессирования являются продолжение диализной терапии, возраст ребенка и наличие сопутствующих заболеваний, оказывающих угнетающее влияние на рост. Исходное почечное заболевание и возраст 5–14 лет при условии трансплантации почки являются факторами, связанными с улучшением роста. Дислипидемия часто выявляется у детей на диализе преимущественно за счет гипертриглицеридемии. Снижение фильтрационной функции почечного аллографта сопровождается увеличением концентрации триглицеридов крови.

4. Дефицит и недостаточность витамина Д широко распространены у детей на додиализных стадиях ХБП, диализе и после трансплантации почки, наиболее выраженные на перитонеальном диализе. У реципиентов почечного трансплантата отмечаются сезонные колебания уровней витамина Д в крови и прогрессирующее его снижение в динамике на фоне функционирования графта. Прием кальцийсодержащих фосфат-связывающих препаратов у детей на перитонеальном диализе ассоциирован с развитием гиперкальциемии и снижением уровней паратиреоидного гормона ниже целевых. Коррекция гиповитаминоза Д у детей с ХБП С4–5 и на ЗПТ эффективна с использованием нативных препаратов витамина Д по протоколу для ХБП С3–4, но доза их для лечения тяжелого дефицита витамина Д должна быть пересмотрена. После достижения нормальных уровней 25(ОН)Д крови требуется переход на поддерживающую терапию. Подбор дозы лекарственных средств витамина Д должен определяться не только исходным уровнем его в крови, но и массой тела ребенка.

5. В Республике Беларусь заболеваемость гемолитико-уремическим синдромом составляет 4,1 случая на 100 000 детского населения в возрасте



<5 лет и 1,4 в возрасте <15 лет, и одна из самых высоких среди стран Европы. Встречаемость ГУС имеет сезонные колебания с пиком в июне, чаще регистрируется в северных и центральных областях Беларуси (Витебской, Гродненской и Могилевской областях, г. Минске). ГУС наиболее часто развивается у детей в возрасте до 5 лет (89,9%), чаще представлен диарея-ассоциированным (96,3%) вариантом. Среди методов ЗПТ в 77,9% случаев методом выбора выступал перитонеальный диализ. Клинические проявления и лабораторные изменения более выражены у пациентов, требовавших проведения заместительной почечной терапии. Применение ряда диагностических, лечебных мероприятий и научных исследований в этой области привело к снижению летальности у детей с ГУС с 29,1% до 2,3%.

6. Нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин крови у пациентов с ГУС является не только ранним маркером острого почечного повреждения, но и его тяжести. Снижение  $C_3$  фракции комплемента отражает активацию альтернативного пути комплемента и тяжесть ОПП при ГУС. У детей в катамнезе ГУС артериальная гипертензия выявлялась с высокой частотой как у получавших диализ в остром периоде, так и без него, чаще в ночное время и за счет систолического АД. Микроальбуминурия встречалась у 50% детей с артериальной гипертензией и ассоциировалась с тяжестью почечного повреждения в остром периоде ГУС.

7. Частота долгосрочных неблагоприятных исходов постдиарейного ГУС составляет 46%: тяжелых – 5,7%, умеренно тяжелых – 40,3%. Выраженность лейкоцитоза, степень повышения аланинаминотрансферазы при поступлении в диализный центр и длительность анурии являются статистически значимыми предикторами неблагоприятного исхода, на основании которых создана математическая модель и уравнение раннего прогноза исхода заболевания, позволяющие планировать мероприятия по профилактике возникновения и прогрессирования долгосрочных осложнений заболевания.

#### **Личный вклад соискателя ученой степени**

Автором совместно с научным консультантом д-ром мед. наук, профессором, академиком НАН Беларуси А.В. Сукало обозначена проблема, определена идея исследования и сформулированы основные гипотезы, поставлены цели и задачи.

Автором лично разработан дизайн исследования, проводился учет всех случаев терминальной почечной недостаточности у детей в Беларуси с 2007 г. и гемолитико-уремического синдрома с 2005 г. со сбором первичных материалов и последующим мониторингом пациентов (более 2500 консультативных осмотров детей на диализе и после трансплантации почки, с ГУС), сформированы базы данных, выполнена статистическая обработка и анализ полученных результатов. Соискателем лично получены основные научные

результаты диссертации, сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

Автором совместно с консультантом сформулирована концепция развития заместительной почечной терапии у детей с ХПН и ОПН, предложена модификация протокола иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки с последующим внедрением его в практику, разработана новая схема лечения дефицита и недостаточности витамина Д при тХПН. Материалы клинических исследований изложены в статьях и материалах конференций совместно с соавторами (личный вклад – 75%).

Исследование обеспеченности витамином Д здоровых детей и с тХПН проводилось совместно с коллективом кафедры кардиологии и ревматологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (вклад диссертанта в совместных публикациях – 80%) [9, 12, 63, 73, 78].

Метод прогнозирования неблагоприятных исходов ГУС разработан автором совместно с коллективом лаборатории химии белковых гормонов ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси» (вклад в совместных публикациях – 85%) [17, 29, 30, 38, 39, 40, 41, 42, 44, 64, 79].

По теме диссертации разработаны и утверждены в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь 2 инструкции по применению. Автор принимал непосредственное участие в оформлении заявки на изобретение и актов внедрения.

### **Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов**

Результаты исследований, включенных в диссертацию, доложены на **40 международных конференциях, конгрессах за рубежом**: в Будапеште (2007), Лионе (2008), Стамбуле (2008), Нью-Йорке (2010), Кавтате (2011), Шанхае (2013), Порто (2014), Севилье (2014), Брюсселе (2015), Вене (2015), Фос-Ду-Игуасу (2016), Глазго (2017), Воронеже (2006, 2013), Санкт-Петербурге (2006, 2008, 2009, 2011, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017), Москве (2007, 2009, 2011, 2013, 2017), Астане (2012, 2017), Казани (2014, 2015, 2016), Киеве (2015), Черновцах (2015), Виннице (2017), Тбилиси (2017), на **15 международных, республиканских конференциях, съездах в Беларуси**: в Минске (2009, 2011, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017), Бресте (2014), Могилеве (2015), на **3 научных сессиях** Белорусского государственного медицинского университета (2014, 2015, 2017).

Получено 25 актов о внедрении результатов диссертации: **в детских клиниках Беларуси** (Минск – 8, Гродно – 2, Брест – 2, Минская область – 2, Могилев – 1) **и ближнего зарубежья** (Москва – 2, Астана – 2, Киев – 2, Тбилиси – 2), **в учебный процесс** Белорусского государственного медицинского университета – 2.

### **Опубликование результатов диссертации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 77 печатных работ, включая 27 статей (21,1 авторских листа), соответствующих п. 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоения ученых званий в Республике Беларусь, из них в зарубежных журналах – 21. Статей в рецензируемых журналах и сборниках – 3; материалов конференций, конгрессов, съездов, симпозиумов – 18; тезисов докладов – 29. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждено 2 инструкции по применению. Получено 1 уведомление о положительном результате предварительной экспертизы заявки на изобретение.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 171 странице компьютерного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, главы аналитического обзора литературы, 5 глав собственных результатов исследования, заключения, библиографического списка (39 страниц), включающего 362 наименования, из них 23 на русском языке, 339 на английском языке, и 77 публикаций соискателя (55 на русском и 22 на английском языке), 28 приложений. Диссертационная работа содержит 36 рисунков (20 страниц) и 60 таблиц (27 страниц).

## **ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ**

### **Материал и методы исследования**

Исследование проведено по направлениям: ГУС и тХПН (таблицы 1 и 2).

Таблица 1. – Разделы диссертационного исследования у детей с ГУС

Вид исследования	Количество пациентов
Эпидемиологическое исследование ГУС у детей в Республике Беларусь за период 2005–2014 гг.	218 пациентов
Проспективное исследование динамики изменения уровней NGAL и белков системы комплемента C <sub>3</sub> и C <sub>4</sub> в остром периоде ГУС	35 детей основной группы и 124 ребенка группы сравнения
Одномоментное сравнительное исследование детей в катамнезе ГУС с целью выявления предикторов неблагоприятного исхода и их прогностической значимости	124 ребенка с катамнезом заболевания более 1 года
Одномоментное исследование распространенности и характеристик артериальной гипертензии по данным СМАД в катамнезе ГУС	59 детей с катамнезом заболевания более 1 года
Ретроспективное исследование пациентов, перенесших ГУС в 2016 г. и катамнезом более 1 года, с целью оценки предикторов неблагоприятного исхода для внешней валидации прогностической модели	26 пациентов

Таблица 2. – Разделы диссертационного исследования у детей с тХПН

Вид исследования	Количество пациентов
Обсервационное, эпидемиологическое исследование детей с тХПН на ЗПТ за период 2007–2016 гг.	121 ребенок
Обсервационное исследование детей, получивших почечный трансплантат; • проспективное сравнительное клиническое исследование по оценке эффективности различных протоколов иммуносупрессии	88 белорусских и 30 иностранных пациентов; • 4 ребенка с ранней отменой глюкокортикостероидов (ГК); 17 с минимизацией дозы ГК и 56 на стандартной терапии
Ретроспективное исследование длины тела детей с тХПН на ЗПТ, включавшее анализ: • роста пациентов в зависимости от исходного почечного заболевания; • влияния диализа (более 1 года) на рост; • влияния Тх (более 1 года) на рост; • влияние и диализа (более 1 года), и Тх (более 1 года) на рост (зависимая группа); • изменения длины тела в зависимости от возраста проведения трансплантации почки; • факторов, определяющих улучшение и ухудшение роста пациента	118 детей: 58 на перитонеальном диализе, 58 на гемодиализе и 2 с додиализной трансплантацией почки; • 66 пациентов; • 67 детей; • 30 детей;  • 58 пациентов;  • 32 ребенка
Ретроспективное исследование липидного профиля крови у детей на ЗПТ	91 ребенок: исходно 47 на ПД, 26 на ГД и 18 после Тх
Ретроспективное исследование распространенности дефицита и недостаточности витамина Д, нарушений фосфорно-кальциевого обмена и др., включавшее анализ: • сезонности колебаний 25(ОН)Д крови; • 25(ОН)Д крови в зависимости от длительности функционирования аллографта; • влияния лечения комбинированными препаратами кальция и витамина Д <sub>3</sub> (Са-Д <sub>3</sub> ) на фосфорно-кальциевый обмен; • 25(ОН)Д крови на фоне терапии Са-Д <sub>3</sub> ; • эффективности лечения витамином Д <sub>3</sub> ; • зависимости 25(ОН)Д крови от дозы вит. Д <sub>3</sub> ; • влияния терапии вит. Д <sub>3</sub> на фосфорно-кальциевый обмен и др.; • 25(ОН)Д крови на фоне поддерживающей терапии вит. Д <sub>3</sub>	106 пациентов: 12 детей с ХБП С4–5 без диализа, 53 после Тх, 18 на ПД, 23 на ГД;  • 15 пациентов после Тх; • 11 детей после Тх;  • 22 ребенка на ПД;  • 12 детей на ПД; • 20 пациентов; • 17 детей; • 22 ребенка;  • 18 детей
Одномоментное исследование распространенности дефицита и недостаточности вит. Д у здоровых детей	113 детей одной из поликлиник г. Минска

Длина тела (масса тела, индекс массы тела) детей трансформировалась в коэффициент стандартного отклонения (SDS), который представляет собой отношение разности средней длины для данного возраста и пола (X) и длины тела ребенка (x) к стандартному отклонению для данного возраста и пола (SD).

Дислипидемия определялась при отклонении от нормальных значений хотя бы одного из следующих параметров: повышение триглицеридов (ТГ)  $\geq 1,13$  ммоль/л (0–9 лет) или  $\geq 1,47$  ммоль/л (10–17 лет), общего холестерина (ХС)  $\geq 5,18$  ммоль/л, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)  $\geq 3,37$  ммоль/л, не-ЛПВП (разность между ХС и липопротеинами высокой плотности (ЛПВП))  $\geq 3,7$  ммоль/л, снижение ЛПВП  $< 1,0$  ммоль/л.

Обеспеченность организма витамином Д оценивалась по уровню общего печеночного метаболита 25(ОН)Д в крови, включающего 25(ОН)Д<sub>2</sub> и 25(ОН)Д<sub>3</sub>. Дефицит витамина Д определялся при уровне 25(ОН)Д в крови менее 20 нг/мл, недостаточность – при 20–29 нг/мл.

Определение биохимических показателей крови осуществлялось на автоматическом многоканальном биохимическом анализаторе Olympus MU 400 (Beckman Coulter, США). Определение фракций компонента С<sub>3</sub> и С<sub>4</sub>, ХС, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП выполнялось методом турбодиметрии с использованием наборов BioSystems (Испания). Исследования альбумина в моче проводились методом турбодиметрии с использованием наборов Dialab (Австрия), белка в моче – сульфосалициловым методом на спектрофотометре Solar PV 1251С (Беларусь).

Расчет скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) выполняли по *bedside* формуле Шварца.

25(ОН)Д и ПТГ крови определялись методом электрохемилюминисценции на аппарате Cobas e411 и Cobas 6000 (Roche Diagnostics GmbH, Германия) с использованием реагентов Roche Diagnostics GmbH (Германия).

Определение уровней NGAL и прокальцитонина в сыворотке крови осуществлялось методом иммуноферментного анализа с помощью наборов Human Lipocalin-2/NGAL (ELISA), R&D Systems (США) и Прокальцитонин-ИФА-БЕСТ (Вектор-Бест, Россия).

Для определения антигенов *E. coli* O157 и шига-токсина 1 и 2 типов в фекалиях пациентов применялся иммунохроматографический экспресс-тест «Rida Quick Verotoxin/0157 Combi» (R-Biopharm AG, Германия).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением пакета прикладных программ STATISTICA (Version 10-Index, StatSoft Inc.), GraphPad Prism (Version 7.00, La Jolla California) и пакета R (Version 3.4.4).

Проведена проверка соответствия рассматриваемых переменных нормальному распределению по критерию Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Для количественных значений с нормальным распределением рассчитывали средние величины и стандартное отклонение ( $m \pm SD$ ), 95% доверительный интервал, применяли параметрические методы сравнения.

При распределении количественных признаков, отличных от нормального, рассчитывали медиану и межквартильный интервал Me (LQ; UQ) или размах между крайними значениями (Min–Max) и использовали непараметрические методы сравнения: U-критерий Манна–Уитни – для двух независимых, критерий Вилкоксона – для сравнения двух зависимых выборок. При сравнении 3 и более независимых групп использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) при нормальном распределении количественных переменных и метод Краскела–Уоллиса – при неправильном распределении. При сравнении 3 и более зависимых групп и при неправильном распределении количественных признаков применяли ранговый дисперсионный анализ Фридмана.

Качественные показатели представлены частотами и процентами. При исследовании таблиц сопряженности независимых групп использовался критерий хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ), в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия  $\chi^2$ , применяли точный критерий Фишера; в зависимых группах –  $\chi^2$  Мак-Немара.

Для описания взаимосвязи двух количественных признаков использовали коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ ) при нормальном распределении, Спирмена ( $r_s$ ) – при распределении, отличном от нормального.

Перед проведением многофакторного анализа для количественных переменных был выполнен ROC-анализ с целью выявления значения на кривой, выше (ниже) которого повышаются шансы неблагоприятного исхода. Качество бинарного классификатора оценивали по площади под ROC-кривой. Полученные бинарные переменные далее использовались в многофакторном анализе, который проводился с помощью модели логистической регрессии.

Для расчета выживаемости детей на ЗПТ применялся метод Каплан–Мейера с использованием лог-ранк теста.

Результаты анализа считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### **Результаты эпидемиологического исследования тХПН у детей на заместительной почечной терапии и оценка эффективности программы по трансплантации почки**

За 2007–2016 гг. в Республике Беларусь заместительную почечную терапию начали получать 102 ребенка. Встречаемость тХПН за 10-летний промежуток времени не различалась в северных и центральных областях республики, но была ниже в южных областях: в Гомельской и существенно ниже в Брестской.

Встречаемость тХПН в Республике Беларусь у детей в возрасте 0–14 лет, начавших ЗПТ в 2007–2016 гг., составила 7 (6; 8) случаев в год (4,8 (4,2; 5,2) на млн населения соответствующего возраста (мнsv.)) и в возрасте 0–17 лет за период 2009–2016 гг. – 11 (9; 12) случаев в год (5,6 (4,8; 6,8) мнsv.).

Распространенность тХПН в Республике Беларусь у детей, получавших ЗПТ, за период с 2007 по 2016 годы увеличилась на 31,7% в группе 0–14 лет (с 26 пациентов (18,3 мнсв.) в 2007 г. до 38 (24,1 мнсв.) в 2016 г.) и на 51,7% в возрасте 0–17 лет (с 37 (20,3 мнсв.) до 57 (30,8 мнсв.) соответственно).

Наиболее часто тХПН диагностировалась у детей старше 4 лет (у 85%). Не выявлено различий по полу в возрастной группе 0–14 лет (мальчиков 19,3 мнсв. против девочек 19,9 мнсв.), однако в возрасте 0–17 лет количество мальчиков преобладало на 24% (33,0 против 26,7 мнсв.).

Практически с одинаковой частотой в качестве стартовых методов ЗПТ использовались ГД и ПД (49,6% и 48,7% соответственно), существенно реже – додиализная трансплантация почки 1,7%. Большинство пациентов начинали ЗПТ при рСКФ  $\leq 8$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 50,4%; при 9–14 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 43,6%,  $\geq 15$  – 6,0%.

Основная причина тХПН у детей – врожденные аномалии почек и мочевых путей в 44,6% случаев. Реже к тХПН приводили врожденные и наследственные заболевания почек в 18,2% и первичные гломерулонефриты в 14,0% случаев. Частота гемолитико-уремического синдрома в структуре причин тХПН достаточно высокая – 9,1%, что может быть объяснено тем, что заболеваемость ГУС в Республике Беларусь одна из самых высоких в Европе. Частота неуточненной тХПН составила 6,6%.

Летальность детей на ЗПТ – 8,3%. Общая летальность за 2007–2016 гг. составила 20 смертей на 1000 пациенто-лет на ЗПТ, а 5-летняя – 17,9 на 1000 пациенто-лет. Основной причиной смерти детей на ЗПТ выступали инфекционные осложнения (50%), реже – сердечно-сосудистые и цереброваскулярные (40%).

Наилучшая 5-летняя выживаемость пациентов определялась у детей, начавших ЗПТ в возрасте 5–9 лет, – 100% в сравнении с группой 0–4 лет – 81,3% (p=0,032) и 10–12 лет – 95,7% (p=0,43).

В результате высокой трансплантационной активности 83% детей получили почечный трансплантат до момента перевода во взрослую нефрологическую службу, а 2/3 пациентов с функционирующим графтом продолжали наблюдаться детскими нефрологами на 31.12.2016.

Из 120 трансплантаций почки, выполненных 118 детям, в 89,1% случаев забор органа осуществлялся от умершего донора. Возраст большинства реципиентов был старше 4 лет (94%), преобладали лица мужского пола (60%), на долю белорусов приходилось 75% операций, чаще перитонеальный диализ предшествовал Тх (52%). Время ожидания почечного трансплантата от умершего донора составило 0,49 (0,22; 1,01) года, причем 75% операций выполнено в первый год после постановки в лист ожидания. У 15% пациентов

имелись тяжелые органические или функциональные нарушения со стороны мочевого пузыря.

Медиана возраста доноров трупной и родственной почки составила 36 лет, чаще это были мужчины (70%), а основной причиной смерти мозга выступали черепно-мозговые травмы (68%).

Число несовпадений при трупной трансплантации было 4 (2–5), что обусловлено подбором донорского органа в большинстве случаев только по I классу HLA, при этом предсуществующие антитела определялись только у 2 реципиентов с уровнем 5% у каждого.

117 (97,5%) трансплантаций почки из 120 проведены успешно: дети выписаны из стационара с функционирующими аллографтами, включая 30 пациентов из-за рубежа. Выживаемость трансплантатов за время пребывания пациентов в педиатрической службе составила 94,4%: 1-летняя – 95,5%, 3-летняя – 91,7%; выживаемость реципиентов – 100%.

### **Результаты использования протокола иммуносупрессивной терапии с минимизацией глюкокортикостероидов и оценка его эффективности**

У 77 детей проведен анализ эффективности иммуносупрессивной терапии в 3 группах: 1-я – 4 детей с отменой глюкокортикостероидов в течение 5 дней после операции; 2-я – 17 с уменьшенной дозой ГК; 3-я – 56 со стандартной дозой ГК.

Все пациенты получали индукционную терапию: моноклональные антитела анти-CD25 и метилпреднизолон  $600 \text{ мг/м}^2$  до Tx, а затем поддерживающую: (метил)преднизолон, препараты такролимуса и мофетила микофенолата (ММФ). В 1-й группе в 1-й день после Tx доза преднизолона –  $60 \text{ мг/м}^2/\text{сут.}$  с постепенным снижением и полной отменой к 5-му дню (первые 14 дней доза ММФ –  $1200 \text{ мг/м}^2/\text{сут.}$ , далее –  $600 \text{ мг/м}^2/\text{сут.}$ ); во 2-й группе доза преднизолона стандартная 0–6 дней, далее –  $15 \text{ мг/сут.}$  (при массе тела 40–59 кг) или  $20 \text{ мг/сут.}$  (при 60 кг и более) 7–14 день после Tx с дальнейшим снижением на  $2,5 \text{ мг}$  каждые 2 недели и переходом на  $5 \text{ мг}$  через день после 3 мес. после Tx. В 3-й группе доза преднизолона в 1-й день –  $60 \text{ мг/м}^2/\text{сут.}$ , 2–7 дни –  $40 \text{ мг/м}^2/\text{сут.}$ , 2–4 недели –  $30 \text{ мг/м}^2/\text{сут.}$  и т. д. с переходом на прием  $5 \text{ мг}$  через день после 3 мес. после операции.

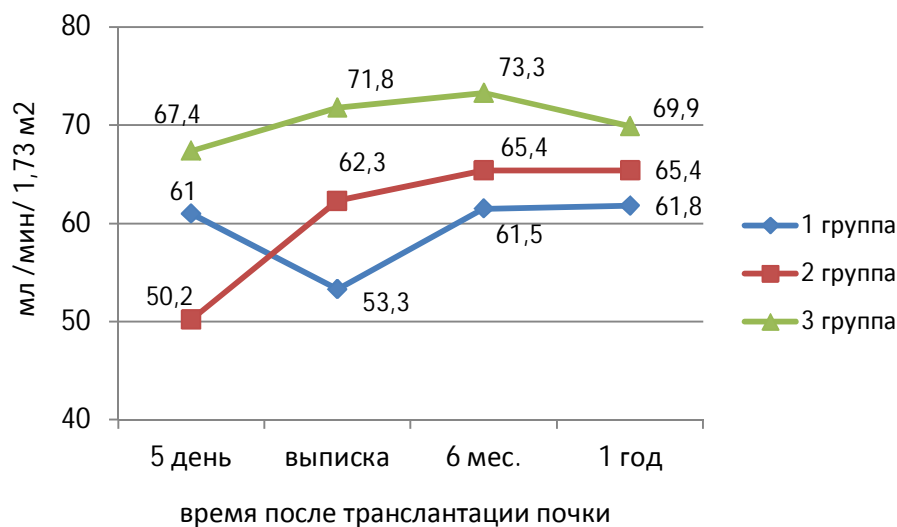
Через 1 год после трансплантации почки pСКФ существенно не различалась между группами (рисунок 1).

Наименьшее число детей, госпитализированных в стационар хотя бы 1 раз на 1-м году после Tx по поводу осложнений, было во 2-й группе в сравнении с 1-й ( $p=0,012$ ) и 3-й ( $p<0,001$ ), такая же закономерность выявлена по частоте тяжелых инфекционных осложнений ( $p=0,029$ ) и ( $p=0,003$ ) соответственно.

Частота отторжений почечного трансплантата существенно выше была в 1-й группе в сравнении со 2-й ( $p=0,003$ ) и 3-й ( $p<0,001$ ). Неэффективность



данной схемы обусловлена тем, что подбор донорского органа осуществлялся только по I классу HLA.



**Рисунок 1. – рСКФ по Шварцу у детей после трансплантации почки в зависимости от протокола иммуносупрессивной терапии**

Предложенный протокол с уменьшенной дозой ГК у несенсибилизированных детей с массой тела 40 кг и более, немедленной функцией графта является эффективным, что подтверждается отсутствием разницы между группами в рСКФ к концу 1-го года после Tx и частоте острого отторжения графта в сравнении с группой со стандартным протоколом ГК терапии, меньшим числом госпитализаций и тяжелых инфекционных осложнений.

#### **Влияние исходного почечного заболевания, методов заместительной почечной терапии и возраста на момент трансплантации почки на рост детей с тХПН**

Оценка роста у 118 детей с тХПН на начало ЗПТ выявила следующее:

- а) SDS роста (=SDS длины тела) всех обследованных составил  $-1,16 \pm 1,74$ ;
- б) SDS по возрастным группам: 0–4 года (n=18):  $-0,46$  ( $-0,94$ ;  $1,46$ ); 5–9 лет (n=32):  $-1,68$  ( $-3,07$ ;  $-0,49$ ); 10–14 лет (n=40):  $-1,45$  ( $-2,27$ ;  $-0,04$ ); 15–17 лет (n=28):  $-0,83$  ( $-1,84$ ;  $0,08$ ) ( $p_{0-4/5-9}=0,008$ );

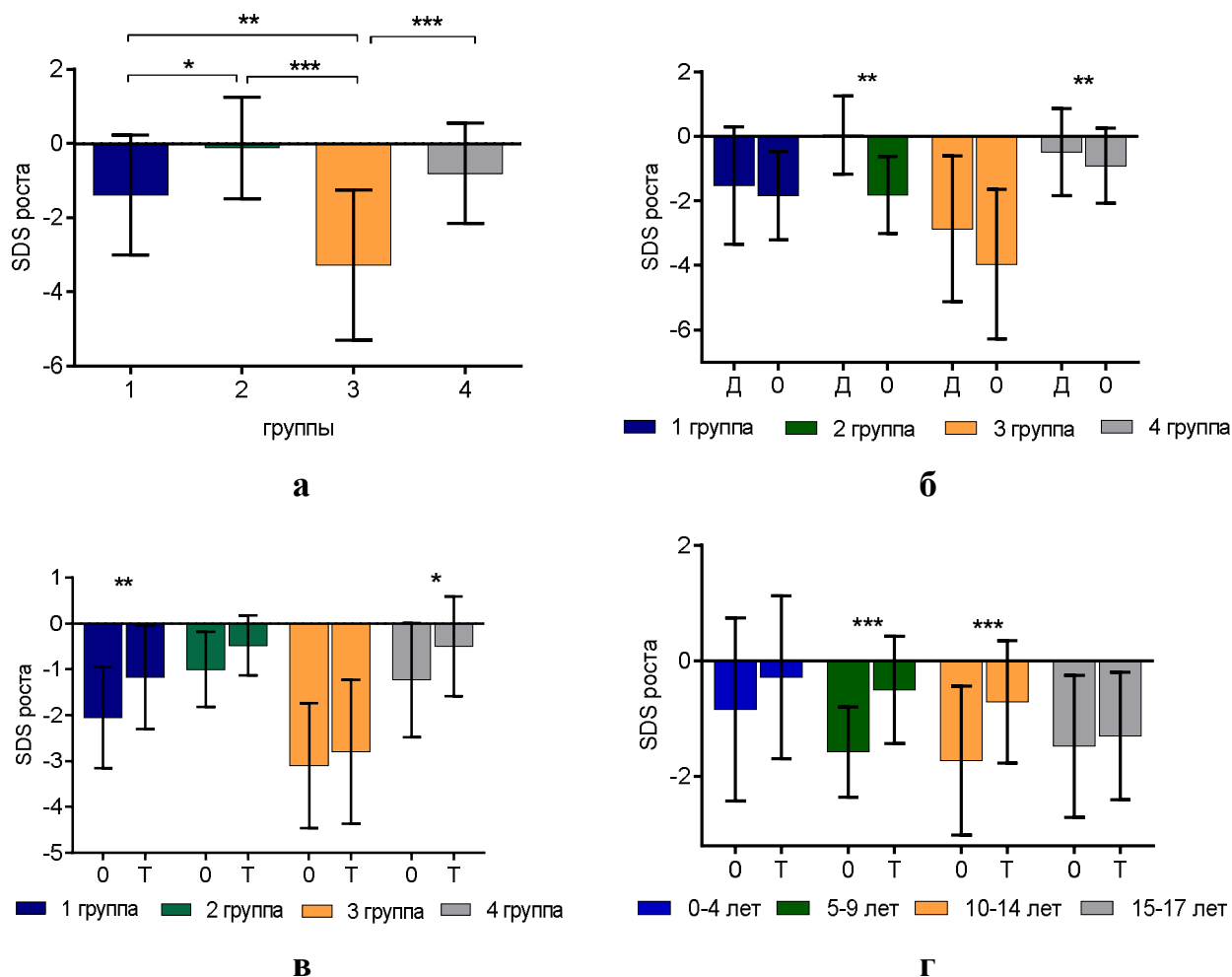
в) доля пациентов с  $SDS < -2$  составила 28,8%, с распределением по возрастным группам 11,1%, 40,6%, 32,5%, 21,4% соответственно.

Таким образом, наилучшие значения роста определялись в группе 0–4 года, а наихудшие – в 5–9 лет на начало ЗПТ.

Для определения влияния исходного почечного заболевания на рост детей с тХПН пациенты были разделены на 4 группы: 1-я – с преимущественным поражением тубулоинтерстициальной ткани (n=47); 2-я – с гломерулярной патологией (n=24); 3-я – с заболеваниями (включая сопутствующие), которые

вне зависимости от тХПН оказывают влияние на рост (n=15); 4-я – разные заболевания, не вошедшие в предыдущие группы (n=32).

Наиболее выраженная задержка роста на начало ЗПТ определялась у пациентов, имеющих дополнительные факторы влияния на рост (3-я группа), и у детей 1-й группы (рисунок 2а).



**Рисунок 2. – SDS роста у детей: а – на начало ЗПТ; б – на диализе; в – после трансплантации почки; г – в зависимости от возраста пересадки почки**

Примечания:

- 1) \*  $p < 0,05$ ;
- 2) \*\*  $p < 0,01$ ;
- 3) \*\*\*  $p < 0,001$ ;
- 4) Д – начало диализа;
- 5) О – смена ЗПТ на трансплантацию почки;
- 6) Т – контрольное обследование.

Снижение роста к концу диализной терапии (рисунок 2б) при ее длительности более 1 года отмечено во всех группах, значимо – во 2-й и 4-й ( $0,04 \pm 1,20 \rightarrow -1,82 \pm 1,19$ ,  $p = 0,004$  и  $-0,49 \pm 1,35 \rightarrow -0,92 \pm 1,16$ ,  $p = 0,002$  соответственно).

Существенное увеличение роста к моменту контрольного обследования выявлено у детей с почечным трансплантатом, функционирующим более 1 года

(рисунок 2в) в 1-й и 4-й группах ( $-2,05 \pm 1,10 \rightarrow -1,17 \pm 1,13$ ,  $p=0,006$  и  $-1,23 \pm 1,25 \rightarrow -0,49 \pm 1,09$ ,  $p=0,040$ ), и тенденция к его увеличению во 2-й группе ( $-1,00 \pm 0,82 \rightarrow -0,48 \pm 0,65$ ,  $p=0,15$ ). У пациентов 3-й группы с наличием основного или сопутствующего заболевания, способствующего угнетению роста, и тХПН трансплантация почки не оказывала значимого влияния на рост.

В зависимых группах на фоне диализной терапии у детей с тубулоинтерстициальными поражениями почек не выявлено существенного снижения роста на фоне диализа, а его значимое улучшение отмечалось после пересадки почки как по сравнению с данными на начало ( $p=0,012$ ), так и конец диализной терапии ( $p<0,001$ ). В то же время у пациентов 2-й и 4-й групп выявлено значимое снижение роста на диализе ( $p=0,005$ ) и его достоверное увеличение после трансплантации почки ( $p=0,007$ ), что подтверждает данные в независимых группах (рисунок 2б и 2в).

Увеличение роста (на 1 SDS) определялось у пациентов, трансплантированных в 5–9 и 10–14 лет ( $-1,58 \pm 0,78 \rightarrow -0,50 \pm 0,93$ ,  $p<0,001$  и  $-1,72 \pm 1,29 \rightarrow -0,71 \pm 1,06$ ,  $p<0,001$ ), что совпадает с возрастными периодами «вытягивания» (рисунок 2г).

Улучшение роста  $>-2$  SDS определялось у 12,7% пациентов, получавших ЗПТ не менее 1 года, и только после трансплантации почки. Выявлена достоверная сильная положительная корреляционная связь между SDS роста на начало ЗПТ и при контрольном обследовании ( $r=0,80$ ,  $p<0,001$ ). Чем дольше функционировал трансплантат, тем лучше были значения SDS роста ( $r=0,55$ ,  $p=0,0011$ ).

В терапии гормоном роста на начало ЗПТ нуждались 28% детей (33/118).

### **Результаты изучения липидного спектра крови у детей на заместительной почечной терапии**

В исследование включен 91 ребенок с тХПН и длительностью ЗПТ не менее 3 мес. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от возраста (2–5 лет, 6–11 лет, 12–17 лет) и метода ЗПТ (ПД, ГД, Тх).

Распространенность дислипидемий у детей на ЗПТ составила 47,2% (рисунок 3). Наиболее часто липидный дисбаланс выявлялся у пациентов на ПД (90,2%), реже – на ГД (65,2%) и после трансплантации почки (32,6%) ( $p_{\text{ПД-ГД}}=0,022$ ,  $p_{\text{ПД-Тх}}<0,001$ ,  $p_{\text{ГД-Тх}}=0,005$ ). Среди нарушений липидного профиля превалировала гипертриглицеридемия, которую определяли у 80,4% детей на ПД, 65,2% – на ГД и 20,8% – после Тх ( $p_{\text{ПД-Тх}}<0,001$ ,  $p_{\text{ГД-Тх}}<0,001$ ). Изолированное снижение ЛПВП документировано только после Тх (9,6% наблюдений).

Концентрация ТГ крови выше у пациентов на диализе по сравнению с детьми после Тх ( $p<0,001$ ) во всех возрастных группах. Не выявлено различий уровней ЛПВП в зависимости от метода ЗПТ и возраста. Уровни атерогенных

фракций липопротеинов (не-ЛПВП) были наиболее высокими у пациентов на ПД в группах 2–5 ( $p_{\text{ПД-Тх}} < 0,001$ ) и 6–11 лет ( $p_{\text{ПД-Тх}} < 0,001$ ).

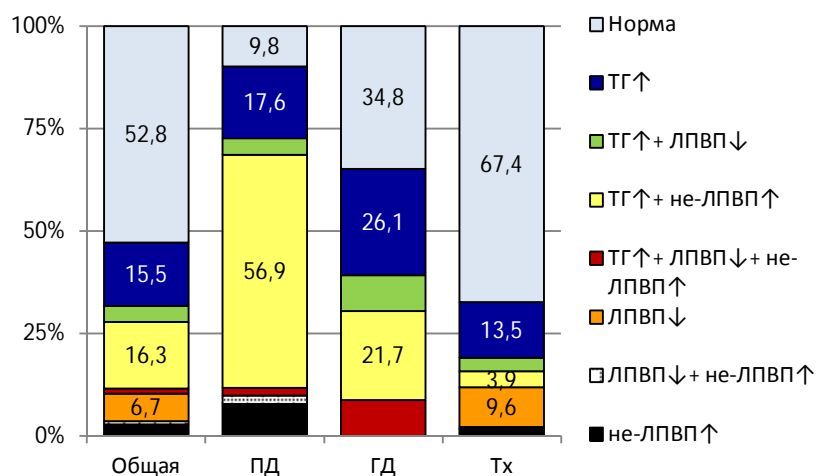


Рисунок 3. – Дислипидемия у детей с тХПН в зависимости от метода ЗПТ

У пациентов, получавших ПД, после трансплантации почки отмечалось значимое снижение как уровней общего холестерина ( $6,28 \pm 1,16$  против  $4,21 \pm 0,56$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ), так и ТГ ( $1,90$  ( $1,63$ ;  $3,00$ ) против  $1,20$  ( $0,88$ ;  $1,48$ ) ммоль/л,  $p < 0,001$ ). У трансплантированных, ранее получавших ГД, уменьшилась только концентрация ТГ ( $1,88 \pm 0,81$  против  $1,13 \pm 0,32$ ,  $p = 0,008$ ).

Ухудшение функции трансплантированной почки (снижение рСКФ) сопровождается нарастанием уровней триглицеридов ( $r_s = -0,26$ ,  $p < 0,001$ ).

**Результаты исследования обеспеченности витамином Д детей на ЗПТ, сезонных колебаний 25(ОН)Д в крови и его изменений после Тх, влияния Са-ДЗ и витамина ДЗ на уровни 25(ОН)Д крови, фосфорно-кальциевый обмен и уровни ПТГ**

В исследование включено 106 детей: 12 – с ХБП С4–5 без диализа; с ХБП С5: 18 – на ПД, 23 – на ГД и 53 ребенка после трансплантации почки.

Как абсолютные значения ПТГ, так и частота встречаемости гиперпаратиреоза не различались между детьми на додиализных стадиях ХБП и диализе. В этих группах, несмотря на терапию, в среднем у 50% пациентов сохранялся вторичный гиперпаратиреоз. Повышение концентрации ПТГ  $> 300$  пг/мл выявлено только у 1 ребенка (1,9%) после трансплантации почки. Наиболее низкие уровни 25(ОН)Д определялись у детей на ПД ( $p_{\text{ПД-ХБП С4-5}} = 0,043$ ).

Выявлена высокая частота дефицита и недостаточности витамина Д во всех группах (ХБП С4–5 – 75,0%, Тх – 88,7%, ПД – 88,9%, ГД – 91,3%) без значимых различий между группами.

Для оценки сезонных колебаний витамина Д исследована группа детей ( $n = 15$ ) после трансплантации почки и не принимавших лекарственные средства нативного витамина Д. Выявлена существенная разница между уровнями

25(ОН)Д крови в периоды времени ноябрь–апрель (зима) и май–октябрь (лето) (13,6 (11,6; 18,5) нг/мл и 28,0 (20,4; 38,0) нг/мл,  $p=0,001$ ), а также уровнями ПТГ (20,4 (15,0; 27,7) пг/мл и 32,7 (26,5; 41,8),  $p=0,036$ ).

В группе детей ( $n=11$ ) после трансплантации почки и не получавших лечение препаратами витамина Д выявлено снижение уровней 25(ОН)Д крови с 15,3 (11,8; 18,5) нг/мл в ноябре–апреле 2012–2013 гг. до 10,8 (7,7; 14,1) нг/мл ( $p=0,016$ ) в такой же период времени в 2015 г. и увеличение ПТГ с 27,7 (20,9; 35,4) до 73,4 (42,7; 97,2) нг/мл ( $p=0,004$ ) в эти временные отрезки.

При длительном приеме (не менее 1 года) препаратов Са-Д<sub>3</sub> отмечается повышение уровней кальция в крови ( $p=0,004$ ) и тенденция к увеличению частоты гиперкальциемии (13,6% → 31,8%) при сохранении гиперфосфатемии у 54,5% пациентов. Также установлено снижение концентрации ПТГ ( $p=0,024$ ) с тенденцией к значениям ниже целевых (22,2% → 61,9%,  $p=0,11$ ).

У 12 детей на ПД определено влияние витамина Д<sub>3</sub> при приеме его не менее 3 мес. в составе Са-Д<sub>3</sub> на уровни 25(ОН)Д и ПТГ крови. В 100% случаев выявлен дефицит и недостаточность витамина Д – 13,7 (3,0–22,9) нг/мл, из них у 5 (41,7%) – тяжелый дефицит. У 50% детей уровни ПТГ были ниже целевых, а у 30% – выше. Это доказывает, что наличия витамина Д в составе Са-Д<sub>3</sub> недостаточно для коррекции существующего гиповитаминоза Д у детей на ПД.

Лечение 4 детей с тяжелым дефицитом витамина Д (25(ОН)Д в крови <5 нг/мл) холекальциферолом в дозе 8 тыс. МЕ/сут. в течение 1 мес. привело к достижению 25(ОН)Д в крови зоны недостаточности (16–30 нг/мл) у 1 ребенка, зоны повышенных (50–100 нг/мл) – у 2 и токсических значений (>200 нг/мл) – у 1.

При лечении дефицита витамина Д (5–15 нг/мл) через 3,2±0,4 мес. на фоне 4 тыс. МЕ/сут. вит. Д<sub>3</sub> его уровни в крови нормализовались у 4 (50%) пациентов, у 3 достигли зоны недостаточности (37,5%) и у 1 были повышенными (12,5%). Через 3,1±0,3 мес. терапии недостаточности витамина Д (доза витамина Д<sub>3</sub> – 2000 МЕ/сут.) у 2 (25%) детей уровни 25(ОН)Д увеличились, но находились в пределах 16–30 нг/мл, у 4 (50%) нормализовались и у 2 превышали целевые значения.

Таким образом, схема лечения дефицита и недостаточности витамина Д, предложенная для ХБП С3–4, может применяться и у детей с ХБП С5, включая находящихся на диализе и после трансплантации почки, но доза холекальциферола для лечения тяжелого дефицита витамина Д требует пересмотра.

Для определения значимости дозы витамина Д не только от исходного уровня 25(ОН)Д крови, но и от массы тела ребенка, в группе детей ( $n=17$ ), получивших фиксированную дозу холекальциферола в течение 3,10±0,44 мес., оценивали суточную и на килограмм массы тела дозу витамина Д<sub>3</sub>,

максимальные уровни 25(ОН)Д крови и степень его нарастания  $\Delta(25(\text{ОН})\text{Д}_{\text{max}} - 25(\text{ОН})\text{Д}_{\text{исходный}})$ .

Чем выше была доза холекальциферола на кг массы тела, тем больше нарастали уровни 25(ОН)Д в крови и достигались наибольшие его уровни к концу исследования. Не выявлено взаимосвязи между суточной дозой витамина Д<sub>3</sub> МЕ/сут. и максимальными значениями 25(ОН)Д крови ( $r_s=0,22$ ,  $p=0,40$ ), а связь между дозой витамина Д<sub>3</sub> в МЕ/кг/сут. и максимальным уровнем 25(ОН)Д приближалась к значимой ( $r_s=0,44$ ,  $p=0,074$ ). Обнаружена сильная корреляционная связь между степенью нарастания  $\Delta 25(\text{ОН})\text{Д}$  крови (нг/мл/кг) и дозой витамина Д<sub>3</sub> (МЕ/кг/сут.) ( $r_s=0,81$ ,  $p<0,001$ ).

У 22 детей с ХБП С4–5, на диализе и после Тх, получавших витамин Д<sub>3</sub>, ретроспективно оценены изменения фосфорно-кальциевого обмена и ПТГ при условии достижения уровней 25(ОН)Д крови более 30 нг/мл. Не обнаружено существенного изменения уровней кальция, фосфора, ЩФ, произведения кальция и фосфора крови по сравнению с данными на начало терапии. В группе, где кроме холекальциферола назначались активные формы витамина Д, выявлено снижение уровней ПТГ ( $p=0,017$ ).

Отмена препаратов витамина Д после достижения целевых уровней 25(ОН)Д крови у детей с ХБП С4–5, на диализе и после трансплантации почки сопровождается его снижением через 2,6 (1,9; 3,6) мес.: у 5 (62,5%) из 8 детей развился дефицит и у 3 (37,5%) недостаточность витамина Д. После достижения целевого значений 25(ОН)Д крови снижение дозы холекальциферола до поддерживающей позволяло остаться в зоне нормальных или несколько повышенных уровней 25(ОН)Д у 7 (70%) детей, а у 3 (30%) – снизиться до недостаточности. Для поддержания нормальных уровней 25(ОН)Д в крови требуется продолжение терапии холекальциферолом в дозе 1000–3000 МЕ/сут.

### **Результаты эпидемиологического исследования ГУС у детей Беларуси**

За 10-летний период (1 января 2005 г. – 31 декабря 2014 г.) гемолитико-уремический синдром диагностирован в Беларуси у 218 детей. Ежегодная заболеваемость ГУС составила 4,1 случая (3,6; 4,9) на 100 000 детского населения в возрасте <5 лет и 1,4 (1,3; 1,7) – в возрасте <15 лет.

ГУС регистрировался чаще в регионах северной и центральной части Беларуси (в г. Минске, Витебской, Гродненской и Могилевской области) в сравнении с Гомельской областью как у детей <5 лет, так и <15 лет. Ежегодное число случаев ГУС в течение 10 лет остается достаточно постоянным – 20 (19; 26) случаев в год. Полученные данные свидетельствуют о том, что заболеваемость ГУС у детей в Беларуси является одной из самых высоких в Европе.

Заболеваемость ГУС имеет сезонные колебания с увеличением числа случаев в летние месяцы и пиком в июне.

ГУС в большинстве случаев диагностировался у детей в возрасте до 5 лет (89,9%), с одинаковой частотой у мальчиков и девочек, с преобладанием типичного (постдиарейного, ГУС Д+) варианта (96,3%) и чаще у городского населения. Перитонеальный диализ выступал методом выбора у 77,9% пациентов, нуждавшихся в заместительной почечной терапии.

Общая летальность составила 2,3% (5 из 218 пациентов). Причины смерти у пациентов с ГУС Д+: кома – 1, сепсис – 2, острая сердечно-сосудистая недостаточность – 1; с ГУС Д–: геморрагический инфаркт мозга – 1.

### **Результаты исследования особенностей клинического и лабораторного течения ГУС у детей, маркеров острого почечного повреждения и тяжести ОПШ**

Все пациенты в остром периоде ГУС были разделены на 2 группы: 1-я – 149 детей, получавших заместительную почечную терапию, 2-я – 69 человек без диализа.

У 210 детей (96,3%) развитию ГУС предшествовал продромальный период в виде диареи, в 44,2% случаев – с гемоколитом (1-я группа – 45,5%, 2-я – 41,3%,  $p=0,58$ ). Судорожный синдром отмечен у 17,7% в остром периоде ГУС (чаще в 1-й группе – 23,0% против 4,5% во 2-й,  $p=0,002$ ). Геморрагическая сыпь выявлялась в 17,2% случаев (1-я группа – 16,2%, 2-я – 19,4%,  $p=0,57$ ). Проведение ИВЛ требовалось 20,4% детям (1-я группа – 28,9%, 2-я – 1,5%,  $p<0,001$ ).

Роль энтерогеморрагических *E. coli* в этиологии ГУС подтверждена с помощью экспресс-метода у 44,9% пациентов: в группе без диализа – у 33,3%, в группе диализа – у 52,3%.

При поступлении в диализный центр уровни гемоглобина и тромбоцитов были сопоставимы между группами, а количество лейкоцитов ниже во 2-й группе ( $p=0,043$ ). Выявлены существенные различия уровней биохимических параметров крови: значимое повышение уровня креатинина ( $p<0,001$ ), мочевины ( $p<0,001$ ), лактатдегидрогеназы ( $p<0,001$ ), АлАт ( $p<0,001$ ), СРБ ( $p<0,001$ ) в группе с диализом. В этой же группе концентрация общего белка ( $p<0,001$ ), альбумина ( $p<0,001$ ), натрия ( $p<0,001$ ) и общего кальция ( $p<0,001$ ) были ниже, а калия – выше ( $p<0,001$ ) в сравнении с группой без диализа.

Для изучения NGAL при ГУС Д+ выделено 3 группы пациентов: 1-я – дети в остром периоде ГУС без потребности в диализе ( $n=6$ ); 2-я – в остром периоде ГУС с необходимостью в ЗПТ ( $n=18$ ); 3-я – пациенты, перенесшие ГУС ( $n=60$ ), катамнез заболевания – 4,1 (1,2; 6,2) года. Проведен забор образцов сывороток крови в 4 основных точках: 1 – поступление в диализный центр, 2 – восстановление нормального уровня тромбоцитов, 3 – достижение адекватного диуреза (более 1 мл/кг/ч), 4 – нормализация уровня креатинина крови.

У всех детей в острой фазе ГУС при поступлении в диализный центр, с потребностью в ЗПТ и без выявлено значимое повышение NGAL в сравнении с таковым у детей 3-й группы. В процессе восстановления функции почек отмечалось незначительное снижение NGAL в группе ГУС без диализа в отличие от такового во 2-й группе ( $p_{1-3T}=0,001$ ,  $p_{1-4T}=0,002$ ,  $p_{2-3T}<0,001$ ,  $p_{2-4T}=0,002$ ,  $p_{3-4T}=0,002$ ). Это объясняется более быстрой нормализацией креатинина крови в 1-й группе (за 8 (3; 11) сут. против 18 (15; 22) сут. во 2-й,  $p=0,002$ ), а на восстановление эпителия проксимальных почечных канальцев, в котором участвует NGAL, требуется больше времени.

Степень повышения уровней NGAL в первых двух группах при попарном сравнении была существенно выше у детей, нуждавшихся в ЗПТ при поступлении в диализный центр и на момент нормализации уровня тромбоцитов крови (1-я точка –  $p_{1-2}<0,001$ , 2-точка –  $p_{1-2}=0,002$ , 4-я точка –  $p_{1-2}=0,49$ ). Значимое снижение концентрации NGAL во 2-й группе определялось при разрешении анурии (359 (320; 407) → 241 (216; 304) нг/мл,  $p<0,001$ ), отражая положительные изменения в репарации почечного эпителия.

С целью оценки изменения уровней белков системы комплемента  $C_3$  и  $C_4$  крови у детей с ГУС выделено 2 группы: в острой фазе – 35 пациентов и 124 ребенка с катамнезом ГУС 4,3 (2,4; 6,2) года.

Активация системы комплемента по альтернативному пути подтверждалась существенным снижением фракции  $C_3$  ( $p<0,001$ ) у 76,5% детей в острой фазе ГУС Д+ при госпитализации в диализный центр и сохранением в пределах нормы концентрации  $C_4$ . В динамике заболевания отмечалось увеличение как  $C_3$  ( $p<0,001$ ), так и  $C_4$  фракций ( $p<0,001$ ). Активация альтернативного пути комплемента связана также с тяжестью повреждения почек, о чем свидетельствует снижение  $C_3$  фракции комплемента ниже возрастной нормы у 85,7% пациентов с ГУС, нуждавшихся в диализе, по сравнению с теми, кому он не был показан (28,6% детей,  $p=0,009$ ), и теми, кто перенес ГУС ранее (17,7%,  $p<0,001$ ). Такая же закономерность выявлена при сравнении абсолютных значений  $C_3$ : 0,73 (0,62; 0,84) г/л по сравнению с 1,07 (0,89; 1,29) и 1,06 (0,95; 1,18) г/л соответственно ( $p<0,001$ ).

Уровни NGAL и  $C_3$  фракции комплемента в сыворотке крови пациентов с ГУС Д+ отражают тяжесть почечного повреждения, что также подтверждается выявлением тесных корреляционных связей между их значениями и факторами, определяющими это повреждение (уровнями креатинина при поступлении в диализный центр ( $r_s=0,75$  и  $r_s=-0,39$ ), наличием потребности в диализе ( $r_s=0,66$  и  $r_s=-0,60$ ), продолжительностью анурии ( $r_s=0,54$  и  $r_s=-0,40$ ) и диализа ( $r_s=0,51$  и  $r_s=-0,50$  соответственно).



### **Результаты поиска предикторов неблагоприятного исхода ГУС Д +**

Для определения вариантов и частоты почечных осложнений ГУС в исследование включено 124 ребенка, перенесших ГУС Д + в 2005–2014 гг., с длительностью наблюдения не менее 1 года после дебюта заболевания, а также умерших и развивших тХПН за этот период времени.

Частота неблагоприятных исходов составила 46% (57/124): тяжелых – 5,7%, умеренно тяжелых – 40,3%. Все 4 случая смертельных исходов ГУС Д + отмечались в острый период заболевания, тХПН диагностирована у 3 детей. Наиболее часто выявлялась артериальная гипертензия (АГ) – у 36,8% (43/117), реже обнаруживались протеинурия – у 12,1% (14/116), микроальбуминурия (МАУ) – у 15,8% пациентов (18/114) и снижение рСКФ – у 9,4% (11/117).

Для оценки характеристик артериальной гипертензии у детей после перенесенного ГУС в исследование включено 59 детей в возрасте  $\geq 5$  лет с катамнезом заболевания  $\geq 1$  года, которым проведено СМАД на аппаратах одного производителя («Кардиан», Беларусь).

На начальном этапе пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – получавшие диализную терапию в остром периоде ГУС (n=44), 2-я – без диализа (n=15). У детей 1-й группы выявлены более высокие потери с мочой белка (p=0,002) и альбумина (p=0,002), а также чаще обнаруживалась патологическая микроальбуминурия (p=0,026). По данным СМАД регипертензия определялась у 10,2%, АГ «белого халата» – у 10,2% и скрытая АГ – у 6,8% пациентов. АГ диагностировалась у 22% детей 1 группы и у 20% – 2-й.

В дальнейшем все пациенты были разделены на 2 группы: с АГ (n=16) и без АГ (n=43). Повышенное АД определялось преимущественно в ночное время за счет систолического, сопровождалось его повышенной нагрузкой и недостаточным ночным снижением. У ряда пациентов ожирение утяжеляло течение систолической АГ, которая сохранялась на протяжении суток. Патологическая МАУ определялась у 50% детей с АГ в катамнезе ГУС значимо чаще, чем у пациентов без АГ (p=0,002).

### **Результаты разработки модели прогнозирования неблагоприятных исходов ГУС Д +**

Однофакторный статистический анализ групп пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом в катамнезе ГУС Д + показал, что развитие нежелательных последствий ассоциировано с такими факторами как лейкоцитоз (18,6 (13,6; 24,5)  $\times 10^9$ /л против 13,8 (10,5; 17,9)  $\times 10^9$ /л в группе благоприятного исхода, p<0,001) и превышение верхней границы нормы АЛАТ (3,8 (1,6; 6,5) раза против 1,7 (0,7; 3,1) раза, p<0,001) при поступлении в диализный центр, длительность анурии (9 (5; 14) сут. против 3 (0; 8) сут., p<0,001), наличие признаков поражения ЦНС (30,4% (17/57) против 6,0% (4/67),

$p < 0,001$ ), потребность в диализе (84,2% (48/57) против 59,7% (40/67),  $p = 0,005$ ) и в ИВЛ (35,1% (20/57) против 11,9% (8/67),  $p = 0,004$ ).

С помощью многофакторного регрессионного анализа установлено, что наиболее значимыми прогностическими факторами выступают лейкоцитоз более  $20 \times 10^9/\text{л}$  (ОШ 5,2 (95% ДИ 1,8–16,8),  $p = 0,004$ ) и превышение верхней границы нормы АлАТ более чем в 3,5 раза (ОШ 3,5 (95% ДИ 1,1–11,5) при поступлении в диализный центр,  $p = 0,033$ ), длительность анурии более 8 суток (ОШ 3,6 (95% ДИ 1,1–12,0),  $p = 0,033$ ).

По результатам внутренней и внешней валидации, калибрования математической модели получено уравнение прогноза развития неблагоприятного исхода ГУС Д + у детей (формула):

$$P = 1,65 \times x_1 + 1,28 \times x_2 + 1,26 \times x_3 - 1,27,$$

где

$$x_1 = \begin{cases} 1, & \text{если лейкоциты } > 20 \times 10^9/\text{л}; \\ 0, & \text{в ином случае,} \end{cases}$$

$$x_2 = \begin{cases} 1, & \text{если длительность анурии более 8 сут.}; \\ 0, & \text{в ином случае,} \end{cases}$$

$$x_3 = \begin{cases} 1, & \text{если АлАТ превышает верхнюю границу нормы более чем} \\ & \text{в 3,5 раза;} \\ 0, & \text{в ином случае.} \end{cases}$$

При  $P \leq 0$  принимается решение о положительном прогнозе, при  $P > 0$  – о неблагоприятном исходе.

По результатам моделирования рассчитаны прогнозные вероятности при различных комбинациях предикторов исхода. При лейкоцитозе менее  $20 \times 10^9/\text{л}$  и превышении АлАТ верхней границы нормы менее чем в 3,5 раза при поступлении в диализный центр, длительности анурии менее 8 сут. вероятность развития неблагоприятных исходов составляет  $16 \pm 5\%$ , а при превышении пороговых значений всех трех этих параметров –  $93 \pm 4\%$ .

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты

1. С 2009 г. в Республике Беларусь 100% детей с тХПН имеют доступ ко всем методикам заместительной почечной терапии: гемодиализу, перитонеальному диализу и трансплантации почки. Встречаемость тХПН в Республике Беларусь у детей в возрасте 0–14 лет, начавших ЗПТ в 2007–2016 гг., составила 7 (6; 8) случаев в год (4,8 (4,2; 5,2) мнсв.) и в возрасте 0–17 лет

за период 2009–2016 гг. – 11 (9; 12) случаев в год (5,6 (4,8; 6,8) мнсв.). Встречаемость тХПН у детей за 10-летний промежуток времени не различалась среди областей северной и центральной части Беларуси, но была ниже в южных областях: Гомельской и существенно ниже в Брестской ( $p_{\text{Минск/Гом.}}, \text{Минск. обл./Гом., Бр./Гом., Вит./Гом., Гр./Гом., Мог./Гом.} < 0,05$ ). Распространенность тХПН в Республике Беларусь у детей, получающих ЗПТ, за период с 2007 по 2016 гг. увеличилась на 31,7% в группе 0–14 лет (с 26 пациентов (18,3 мнсв.) в 2007 г. до 38 (24,1 мнсв.) в 2016 г.) и на 51,7% – в возрасте 0–17 лет (с 37 (20,3 мнсв.) до 57 (30,8 мнсв.) соответственно) [6, 24, 26, 28, 31, 33, 49, 50, 52, 53, 54].

Основная причина тХПН у детей – врожденные аномалии почек и мочевых путей в 44,6% случаев. Реже к тХПН приводили врожденные и наследственные заболевания почек (18,2% случаев) и первичные гломерулонефриты (14,0% случаев). Частота неуточненной тХПН составила 6,6%. На 31 декабря 2016 г. 75,4% детей были трансплантированы, 15,8% получали перитонеальный диализ и 8,8% – гемодиализ. 53 (43,8%) пациента переведены во взрослую службу и 83% из них с функционирующим трансплантатом. Сохраняется низкая частота додиализных трансплантаций – 1,7%. Общая летальность за 2007–2016 гг. составила 20 смертей на 1000 пациенто-лет на ЗПТ, а 5-летняя – 17,9 на 1000 пациенто-лет и сопоставима со среднеевропейскими данными. Основная причина летального исхода (50%) – инфекционные осложнения. Наилучшая 5-летняя выживаемость пациентов определялась у детей, начавших ЗПТ в возрасте 5–9 лет, – 100% в сравнении с группой 0–4 лет – 81,3% ( $p=0,032$ ) и 10–12 лет – 95,7% ( $p=0,43$ ). Выживаемость на ЗПТ зависит не только от возраста начала данной терапии, но и от исходного почечного заболевания [4, 6, 18, 24, 25, 26, 28, 31, 33, 49, 53, 54, 56, 72].

2. Программа по трансплантации почки у детей в Республике Беларусь за период 2009–2016 гг. является успешной: из 120 трансплантаций почки 30 детей из-за рубежа выписаны с функционирующим почечным трансплантатом, только 5 потерь графта у белорусских детей (3 первично-нефункционирующих, 1 возврат ФСГС и 1 некомплаентность ребенка) со 100% выживаемостью реципиентов и 94,4% трансплантатов за время нахождения пациентов в педиатрической службе (1-летняя – 95,5%, 3-летняя – 91,7%). Схема иммуносупрессивной терапии с быстрой отменой ГК не может быть использована у детей при подборе донорского органа только по I классу HLA. Данный протокол должен рассматриваться только при полном совпадении по Dr B1 антигенам II класса HLA реципиента и донора. Предложенный протокол иммуносупрессивной терапии с редуцированной дозой ГК является эффективным, поскольку позволяет уменьшить частоту тяжелых инфекционных осложнений и госпитализаций без увеличения риска развития

отторжения почечного трансплантата и ухудшения скорости клубочковой фильтрации аллографта [6, 7, 23, 24, 26, 36, 37, 48, 57, 58, 60, 62, 66].

3. 28,8% детей с тХПН в Беларуси, начинающих заместительную почечную терапию, имеют задержку роста более  $-2$  SDS, наиболее выраженную в возрастной группе 5–9 лет. Среднее SDS на начало ЗПТ составило  $-1,16 \pm 1,74$ . Более выраженный дефицит роста определялся у детей, имеющих кроме тХПН другую патологию, оказывающую влияние на рост, а также у пациентов с преимущественным поражением тубулоинтерстициальной ткани почек. 28% детей с тХПН в Республике Беларусь на момент начала заместительной почечной терапии нуждается в назначении рекомбинантного гормона роста [5, 13, 24, 27].

При диализной терапии более 1 года отмечалось значимое уменьшение SDS длины тела у пациентов с исходной гломерулярной патологией ( $0,04 \pm 1,20 \rightarrow -1,82 \pm 1,19$ ,  $p=0,004$ ) и первичными почечными заболеваниями без преимущественного гломерулярного или тубулоинтерстициального повреждения ( $-0,49 \pm 1,35 \rightarrow -0,92 \pm 1,16$ ,  $p=0,002$ ). Существенное улучшение роста после трансплантации почки при наблюдении более 1 года выявлено у пациентов с исходными тубулоинтерстициальными заболеваниями ( $-2,05 \pm 1,10 \rightarrow -1,17 \pm 1,13$ ,  $p=0,006$ ) и в группе без преимущественного повреждения клубочков и тубулоинтерстиция ( $-1,23 \pm 1,25 \rightarrow -0,49 \pm 1,09$ ,  $p=0,040$ ). Эти закономерности подтверждены в зависимых группах. Нарастание роста  $> -2$  SDS после Тх определялось в 12,7% случаев. Наиболее благоприятными возрастными периодами по увеличению длины тела после трансплантации почки являются 5–9 и 10–14 лет. Улучшение роста после пересадки почки определяется не только первичной почечной патологией и возрастом пациента, но и продолжительностью функционирования почечного трансплантата ( $r=0,55$ ,  $p=0,001$ ) и длиной тела на начало заместительной почечной терапии ( $r=0,80$ ,  $p<0,001$ ) [24, 27].

4. Наиболее часто липидный дисбаланс выявляется у пациентов на перитонеальном диализе (90,2%), реже – на гемодиализе (65,2%) и после трансплантации почки (32,6%) ( $p_{\text{ПД-ГД}}=0,022$ ,  $p_{\text{ПД-Тх}}<0,001$ ,  $p_{\text{ГД-Тх}}=0,005$ ). Среди нарушений липидного профиля превалирует гипертриглицеридемия, которую определяли у 80,4% детей на ПД, 65,2% – на ГД и 20,8% – после Тх ( $p_{\text{ПД-Тх}}<0,001$ ,  $p_{\text{ГД-Тх}}<0,001$ ). В 47,5% случаев обнаружена комбинированная дислипидемия, чаще – на диализе (64,7% на ПД и 39,1% на ГД), чем после Тх (7,9%) ( $p_{\text{ПД-Тх}}<0,001$ ,  $p_{\text{ГД-Тх}}<0,001$ ) [8, 22, 47].

Уровни триглицеридов были выше у пациентов на диализе во всех возрастных группах по сравнению с детьми после Тх ( $p<0,001$ ). Содержание ЛПВП не различалось при использовании различных методов ЗПТ, в то же время значения атерогенных фракций липопротеинов (не-ЛПВП) были самые

высокие у пациентов на ПД в группах 2–5 ( $p_{\text{ПД-Тх}} < 0,001$ ) и 6–11 лет ( $p_{\text{ПД-Тх}} < 0,001$ ) [22, 47].

Дисбаланс липидов у детей на заместительной почечной терапии связан не только с тХПН, но и с гипоальбуминемией, которая часто диагностируется на диализе. Выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнями альбумина и ТГ ( $r_s = -0,28$ ,  $p < 0,001$ ), не-ЛПВП ( $r_s = -0,32$ ,  $p < 0,001$ ), холестерином ( $r_s = -0,44$ ,  $p < 0,001$ ). У детей с гипоальбуминемией (менее 35 г/л) определялись более высокие уровни триглицеридов (1,40 (1,00; 2,30) против 1,20 (0,80; 1,70) ммоль/л,  $p = 0,002$ ) и не-ЛПВП (3,89 (3,31; 4,88) против 2,81 (2,25; 3,49) ммоль/л,  $p < 0,001$ ) [22].

У пациентов, получавших ПД, после трансплантации почки, отмечено значимое снижение как уровней общего холестерина ( $6,28 \pm 1,16$  против  $4,21 \pm 0,56$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ), так и ТГ (1,90 (1,63; 3,00) против 1,20 (0,88; 1,48) ммоль/л,  $p < 0,001$ ). У трансплантированных, ранее получавших ГД, уменьшается только сывороточная концентрация ТГ ( $1,88 \pm 0,81$  против  $1,13 \pm 0,32$ ,  $p = 0,008$ ) [22].

Снижение скорости клубочковой фильтрации графта сопровождается нарастанием уровня триглицеридов ( $r_s = -0,26$ ,  $p < 0,001$ ): при рСКФ  $\geq 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – ТГ 0,80 (0,50; 1,10) ммоль/л; 89–60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 1,00 (0,70; 1,30); 59–45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 1,30 (0,90; 1,70);  $< 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 1,10 (0,70; 2,10),  $p_{\geq 90/89-60} = 0,014$ ;  $p_{\geq 90/59-45} < 0,001$ ;  $p_{\geq 90/<45} = 0,004$ ;  $p_{89-60/59-45} = 0,009$ ) [8, 22].

5. Дефицит и недостаточность 25(ОН)Д выявлены у 88,7% детей после трансплантации почки, у 88,9% – на перитонеальном диализе, у 91,3% – на гемодиализе и у 75% – с ХБП С4–5 без ЗПТ значительно чаще, чем у здоровых детей (38,7%). Наименьшие значения 25(ОН)Д – 13,8 (8,0; 15,8) нг/мл – определялись в ПД группе. Вторичный гиперпаратиреоз встречался у 1,9% Тх, 44,4% ПД, 47,8% ГД и 50% ХБП С4–5 [5, 9, 10, 12, 21, 43, 59, 63, 73].

Выявлены сезонные колебания 25(ОН)Д у реципиентов почечного трансплантата (ноябрь–апрель – 13,6 (11,6; 18,5) нг/мл и май–октябрь – 28,0 (20,4; 38,0) нг/мл,  $p = 0,001$ ) и его снижение в динамике наблюдения (ноябрь–апрель: 2012–2013 гг. – 15,3 (11,8; 18,5) нг/мл и 2015 г. – 10,8 (7,7; 14,1) нг/мл,  $p = 0,016$ ) [21].

6. Прием комбинированных лекарственных средств – карбоната кальция и холекальциферола не менее 1 года – сопровождается нормализацией уровней фосфора крови у 45,5% пациентов на перитонеальном диализе и ассоциирован с развитием гиперкальциемии у 31,8% и снижением уровней ПТГ ниже целевых у 61,9% детей. Наличие холекальциферола в составе данных препаратов недостаточно для коррекции существующего гиповитаминоза Д у пациентов на ПД. Лечебная доза препаратов витамина Д должна определяться не только исходным уровнем 25(ОН)Д крови, но и массой тела ребенка,

поскольку имеется тесная корреляционная связь между степенью нарастания концентрации 25(ОН)Д нг/мл/кг и дозой витамина Д МЕ/кг/сутки ( $r_s=0,81$ ,  $p<0,001$ ) [21].

Рекомендуемая схема терапии дефицита и недостаточности витамина Д для 3 и 4 стадий ХБП может применяться и при ХБП С4–5, на диализе и после трансплантации почки. Однако внедрение новой классификации обеспеченности витамином Д (дефицит витамина Д при 25(ОН)Д крови  $<20$  нг/мл, недостаточность – 20–29 нг/мл, оптимальный уровень – 30–49 нг/мл, повышенный – 50–99 нг/мл, высокий – 100–200 нг/мл и токсический  $>200$  нг/мл), а также увеличение 25(ОН)Д крови до повышенных и токсических значений на дозе холекальциферола 8000 МЕ/сут. послужило основанием к модификации данного протокола лечения, позволяющего избежать таких повышений:

- а) при уровне 25(ОН)Д крови  $<5$  нг/мл начальная доза холекальциферола – 6000 ЕД в день, 4 недели, далее – 4000 ЕД в день, 2 мес.;
- б) при уровне 25(ОН)Д крови 5–19,9 нг/мл – 4000 ЕД в день, 3 мес.;
- в) при уровне 25(ОН)Д крови 20–29,9 нг/мл – 2000 ЕД в день, 3 мес.

Для поддержания нормальных уровней 25(ОН)Д в крови у детей с ХБП С4–5 на диализе и после трансплантации требуется продолжение терапии холекальциферолом с индивидуальным подбором дозы (1000–3000 МЕ/сут.) [21, 34].

7. Ежегодная заболеваемость гемолитико-уремическим синдромом в Республике Беларусь за период 2005–2014 гг. составила 4,1 случая (3,6; 4,9) на 100 000 детского населения в возрасте  $<5$  лет и 1,4 (1,3; 1,7) в возрасте  $<15$  лет с сезонными колебаниями и пиком в июне. ГУС регистрировался значимо чаще в регионах северной и центральной части Беларуси (в г. Минске, Витебской, Гродненской и Могилевской областях) в сравнении с Гомельской областью как у детей в возрасте  $<5$  лет, так и  $<15$  лет [11, 15].

ГУС в большинстве случаев диагностировался у детей в возрасте до 5 лет (89,9%), с одинаковой частотой у мальчиков и девочек, с преобладанием типичного (диарея-ассоциированного, ГУС Д+) варианта (96,3%) и чаще у городского населения. Перитонеальный диализ являлся методом выбора у 77,9% пациентов, нуждавшихся в заместительной почечной терапии [1, 2, 3, 11, 15, 32, 35, 51, 55].

Благодаря внедрению новых организационных, диагностических и лечебных мероприятий, а также научных исследований удалось снизить летальность у детей с ГУС с 29,1% (за 1994–2003 гг.) до 2,3% (за 2005–2014 гг.) [11, 15, 61, 65].

У 210 детей (96,3%) развитию ГУС предшествовал продромальный период в виде диареи, в 44,2% случаев – с гемоколитом (45,5% в группе

нуждавшихся в ЗПТ и 41,3% без ЗПТ,  $p=0,58$ ). Длительность от начала диареи до поступления в диализный центр составила 5 (4; 7) сут., на 3 сут. продолжительнее в группе без диализа (7 (6; 9) против 4 (3; 6),  $p<0,001$ ). В продромальном периоде и при поступлении в диализный центр рвота наблюдалась у 76,5% детей, у 77,4% – повышение температуры тела, чаще до субфебрильных цифр (в 64,4% случаев), у 54% определялись пастозность или периферические отеки. Судорожный синдром отмечался у 17,7% в остром периоде ГУС, чаще у нуждавшихся в диализе (23,0% против 4,5%,  $p=0,002$ ). Геморрагическая сыпь, сопровождавшая тромбоцитопению, выявлялась в 17,2% случаев. Проведение искусственной вентиляции легких требовалось 20,4% детям (28,9% получавшим диализ и 1,5% без диализа,  $p<0,001$ ). Роль энтерогеморрагических *E. coli* в этиологии ГУС Д+ подтверждена экспресс-методом определения антигенов *E. coli O157* и/или шига-токсина 1 и 2 типов в фекалиях у 44,9% пациентов: в группе без диализа – у 33,3%, в группе диализа – у 52,3% [11, 15, 61, 65].

8. При поступлении в диализный центр детей с ГУС Д+ уровни гемоглобина и тромбоцитов не различались между группами с и без потребности в диализной терапии, число лейкоцитов было выше в группе ЗПТ ( $15,0 \times 10^9/\text{л}$  (11,5; 22,5) против  $14,0 \times 10^9/\text{л}$  (10,1; 19,2),  $p=0,043$ ). Выявлены существенные различия уровней биохимических параметров крови: значимое повышение уровней креатинина ( $p<0,001$ ), мочевины ( $p<0,001$ ), ЛДГ ( $p<0,001$ ), АлАТ ( $p<0,001$ ), АсАТ ( $p<0,001$ ), СРБ ( $p<0,001$ ), прокальцитонина ( $p<0,05$ ), калия ( $p<0,001$ ) и снижение общего белка ( $p<0,001$ ), альбумина ( $p<0,001$ ), натрия ( $p<0,001$ ), общего кальция ( $p<0,001$ ) в группе детей, получавших диализ. Нормализация показателей креатинина и мочевины в крови также происходила позже в этой группе ( $p<0,001$ ). У пациентов без диализа отмечено более выраженное и частое повышение уровня общего билирубина ( $p<0,001$ ) [11, 15, 38, 61].

9. Уровень сывороточного нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина отражает не только наличие почечного повреждения у детей с ГУС Д+, но и его тяжесть, о чем свидетельствуют более высокие значения данного маркера в группе детей, требовавших проведения диализной терапии (426 (345; 523) против 124 (86; 281) нг/мл,  $p<0,001$ ). Выявлена активация альтернативного пути системы комплемента при ГУС Д+, обусловленная снижением фракции  $C_3$  ( $p<0,001$ ) у 76,5% детей при нормальном уровне  $C_4$ . Установлено, что между повышением NGAL и снижением комплемента  $C_3$  имеется тесная корреляционная связь с параметрами, отражающими тяжесть почечного повреждения: уровнями креатинина при поступлении в диализный центр ( $r_s=0,75$  и  $r_s=-0,39$ ), наличием потребности в диализе ( $r_s=0,66$  и  $r_s=-0,60$ ),

продолжительностью анурии ( $r_s=0,54$  и  $r_s=-0,40$ ) и диализа ( $r_s=0,51$  и  $r_s=-0,50$  соответственно) [14, 17, 29, 30, 39, 40, 41, 42, 44, 46, 64, 67, 69, 71, 74].

10. По данным суточного мониторинга артериального давления установлена частота различных форм АГ у 59 детей в катамнезе ГУС Д+: прегипертензия – у 10,2%, АГ «белого халата» – у 10,2% и скрытая АГ – у 6,8% пациентов. АГ выявлялась с высокой частотой как у получавших диализ в остром периоде ГУС, так и без него (22% и 20%). Повышенное АД определялось преимущественно в ночное время за счет систолического и сопровождалось его повышенной нагрузкой и недостаточным ночным снижением. У ряда пациентов ожирение утяжеляло течение систолической АГ, которая сохранялась на протяжении суток. Микроальбуминурия встречалась у 50% детей с АГ, отражая их взаимосвязь ( $r_s=0,41$ ,  $p=0,001$ ), и тесно коррелировала с тяжестью почечного повреждения в остром периоде ГУС ( $r_s=0,38$ ,  $p=0,003$ ) [19, 77].

11. Частота долгосрочных неблагоприятных исходов ГУС Д+ составила 46%: тяжелых – 5,7%, умеренно тяжелых – 40,3%. Все 4 случая смертельных исходов отмечались в острый период заболевания, тХПН диагностирована у 3 детей. Наиболее часто в катамнезе заболевания выявлялась артериальная гипертензия – 36,8% детей, реже – протеинурия, 12,1%, микроальбуминурия – 15,8% и снижение скорости клубочковой фильтрации – у 9,4% пациентов [16, 20, 45, 65, 68, 70, 75, 76].

Однофакторный статистический анализ показал, что развитие неблагоприятных исходов в катамнезе ГУС Д+ ассоциировано с такими факторами как лейкоцитоз ( $18,6 (13,6; 24,5) \times 10^9/\text{л}$  против  $13,8 (10,5; 17,9) \times 10^9/\text{л}$  в группе благоприятного исхода,  $p<0,001$ ) и превышение верхней границы нормы АлАТ (3,8 (1,6; 6,5) раза против 1,7 (0,7; 3,1) раза,  $p<0,001$ ) при поступлении в диализный центр, длительность анурии (9 (5; 14) сут. против 3 (0; 8) сут.,  $p<0,001$ ), наличие признаков поражения ЦНС (30,4% (17/57) против 6,0% (4/67),  $p<0,001$ ), потребность в диализе (84,2% (48/57) против 59,7% (40/67),  $p=0,005$ ) и в ИВЛ (35,1% (20/57) против 11,9% (8/67),  $p=0,004$ ). С помощью многофакторного регрессионного анализа установлено, что наиболее значимыми прогностическими факторами выступают лейкоцитоз более  $20 \times 10^9/\text{л}$  (ОШ 5,2 (95% ДИ 1,8–16,8),  $p=0,004$ ) и превышение верхней границы нормы АлАТ более 3,5 раз (ОШ 3,5 (95% ДИ 1,1–11,5),  $p=0,033$ ) при поступлении в диализный центр, длительность анурии более 8 суток (ОШ 3,6 (95% ДИ 1,1–12,0),  $p=0,033$ ) [16, 20, 45, 75, 76].

По результатам внутренней и внешней валидации, калибрования математической модели получено уравнение прогноза развития неблагоприятного исхода ГУС Д+ у детей, рассчитаны прогнозные вероятности при различных комбинациях предикторов исхода. При лейкоцитозе менее



$20 \times 10^9/\text{л}$  и превышении АлАТ верхней границы нормы менее чем в 3,5 раза при поступлении в диализный центр, длительности анурии менее 8 сут. вероятность развития неблагоприятных исходов составляет  $16 \pm 5\%$ , а при превышении пороговых значений всех трех этих параметров –  $93 \pm 4\%$  [20, 80].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Додиализная трансплантация как от умершего, так и от родственного донора должна шире использоваться в педиатрической практике, поскольку существенно улучшает качество жизни детей с терминальной ХПН и предотвращает развитие тяжелых осложнений, связанных с диализной терапией. Для достижения этой цели необходимо включение ребенка в лист ожидания почечного трансплантата уже при скорости клубочковой фильтрации менее  $15 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$  и проведение активной разъяснительной работы среди родителей пациента о преимуществах родственной додиализной трансплантации.

2. Отмена глюкокортикостероидов у детей в первые 5 дней после трансплантации почки возможна при подборе почечного трансплантата по 2 классам HLA антигенов, отсутствии несовпадений по Dr В<sub>1</sub> и предсуществующих антител, применении индукционной терапии антителами анти-CD25, поддерживающей препаратами такролимуса и мофетила микофенолата (ММФ). Доза преднизолона 1-й день –  $60 \text{ мг/м}^2$ , 2-й день –  $40 \text{ мг/м}^2$  со снижением в последующем на  $10 \text{ мг/м}^2$  в день и полной отменой к 5 дню, первые 14 дней доза ММФ –  $1200 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ , далее –  $600 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ .

Использование предложенного нами протокола с уменьшенной дозой глюкокортикоидов возможно у несенсибилизированных пациентов с массой тела 40 кг и более, любом количестве несовпадений по Dr В<sub>1</sub>, немедленной функции графта и применении анти-CD25, препаратов такролимуса и ММФ. Доза преднизолона стандартная в первые 6 дней, далее –  $15 \text{ мг/сут}$ . (при массе тела 40–59 кг) или  $20 \text{ мг/сут}$ . (при 60 кг и более) 7–14 дней после трансплантации почки с дальнейшим снижением на 2,5 мг каждые 2 недели и переходом на 5 мг через день после 3 мес. терапии.

У детей с массой менее 40 кг или сенсибилизированных, или с отсроченной функцией графта, или при использовании иммуносупрессивной терапии, отличной от анти-CD25 + (метил)преднизолон + такролимус + ММФ, необходимо использовать стандартную дозу глюкокортикостероидов.

3. Коррекцию нарушений фосфорно-кальциевого обмена и лечения вторичного гиперпаратиреоза у детей с хронической болезнью почек следует проводить в соответствии с рекомендациями инструкции по применению «Методы диагностики и лечения дефицита витамина Д, костных и минеральных нарушений у детей с хронической болезнью почек» [78].

Лечение дефицита и недостаточности витамина Д у детей с 4–5 стадиями хронической болезни почек и на заместительной почечной терапии необходимо проводить в соответствии с предложенной нами схемой:

- а) при уровне 25(ОН)Д крови  $<5$  нг/мл начальная доза холекальциферола – 6000 ЕД в день, 4 недели, далее – 4000 ЕД в день, 2 мес.;
- б) при уровне 25(ОН)Д крови 5–19,9 нг/мл – 4000 ЕД в день, 3 мес.;
- в) при уровне 25(ОН)Д крови 20–29,9 нг/мл – 2000 ЕД в день, 3 мес.

Для поддержания нормальных уровней 25(ОН)Д крови у детей с ХБП С4–5 на диализе и после трансплантации требуется продолжение терапии холекальциферолом с индивидуальным подбором дозы (1000–3000 МЕ/сут).

4. Пациентам с хронической болезнью почек и на заместительной почечной терапии с длиной тела менее 3-го перцентиля (менее  $-1,88$  SDS) при компенсации метаболических нарушений (отсутствии ацидоза и вторичного гиперпаратиреоза, нарушений фосфорно-кальциевого обмена) и обеспечении адекватного поступления пищевых ингредиентов в соответствии с возрастом и стадией почечной недостаточности требуется назначение рекомбинантного гормона роста вне зависимости от результатов стимуляционных тестов определения соматотропной недостаточности.

5. Диагностику и дифференциальную диагностику гемолитико-уремического синдрома у детей следует проводить согласно инструкции по применению «Алгоритм диагностики гемолитико-уремического синдрома у детей» [79].

6. У пациентов в остром периоде постдиарейного гемолитико-уремического синдрома вероятность развития неблагоприятных исходов составляет  $93 \pm 4\%$ , если при поступлении в диализный центр лейкоцитоз более  $20 \times 10^9/\text{л}$  и превышение АлАТ верхней границы нормы более чем в 3,5 раза, а в последующем длительность анурии более 8 сут. Вероятность снижается до 47–76% при наличии только одного или двух критериев из представленных выше. В первом случае это группа высокого, а во втором повышенного риска развития неблагоприятных исходов заболевания. Эти группы должны быть выделены еще в остром периоде ГУС, а для каждого пациента разработан индивидуальный план наблюдения и реабилитации с целью своевременного выявления нежелательных последствий в долгосрочном периоде [80].

**СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ****Статьи в научных журналах**

1. Опыт лечения методом перитонеального диализа детей раннего возраста с острой почечной недостаточностью вследствие гемолитико-уремического синдрома / А. В. Сукало, С. В. Байко, Н. И. Тур, В. Н. Бараш, Л. П. Сечко, Г. В. Дружинин // Мед. панорама. – 2006. – № 1. – С. 34–36.

2. Байко, С. В. Гемолитико-уремический синдром: эпидемиология, классификация, клиника, диагностика, лечение (часть I) / С. В. Байко // Нефрология и диализ. – 2007. – Т. 9, № 4. – С. 370–377.

3. Байко, С. В. Гемолитико-уремический синдром: эпидемиология, классификация, клиника, диагностика, лечение (часть II) / С. В. Байко // Нефрология и диализ. – 2007. – Т. 9, № 4. – С. 377–386.

4. Дисгенезия проксимальных почечных канальцев / Ю. А. Григоренко, А. В. Сукало, Т. А. Летковская, С. В. Байко, В. В. Савош, И. А. Козыро // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 4. – С. 132–135.

5. Байко, С. В. Задержка роста, дефицит витамина Д и нарушения минеральной плотности костной ткани у детей с хроническими заболеваниями почек / С. В. Байко, А. В. Сукало, Т. К. Чеботарева // Мед. панорама. – 2012. – № 8. – С. 45–48.

6. Сукало, А. В. Диализ и трансплантация почки у детей в Республике Беларусь / А. В. Сукало, С. В. Байко // Нефрология. – 2013. – Т. 17, № 3. – С. 46–53.

7. Байко, С. В. Протокол ведения детей после родственной трансплантации почки / С. В. Байко, А. В. Сукало // Нефрология. – 2013. – Т. 17, № 3. – С. 26–32.

8. Dyslipidaemia in children on renal replacement therapy / M. Bonthuis, K. J. van Stralen, K. J. Jager, S. Baiko, T. Jahnukainen, G. F. Laube, L. Podracka, T. Seeman, K. Tyerman, T. Ulinski, J. W. Groothoff, F. Schaefer, E. Verrina // Nephrol. Dial. and Transplant. – 2014. – Vol. 29, № 3. – P. 594–603.

9. Дефицит витамина Д, особенности фосфорно-кальциевого и костного обмена у здоровых детей / С. В. Байко, А. В. Сукало, Е. А. Василенко, А. В. Адаменко // Весці Нац. акад. навук Беларусі. Сер. Мед. навук. – 2015. – № 3. – С. 14–18.

10. Mineral metabolism in European children living with a renal transplant: a European society for paediatric nephrology / European renal association-European dialysis and transplant association registry study ; M. Bonthuis, M. Busutti, K. J. van Stralen, K. J. Jager, S. Baiko, S. Bakkaloglu, N. Battelino, M. Gaydarova, B. Gianoglio, P. Parvex, C. Gomes, J. G. Heaf, L. Podracka, D. Kuzmanovska, M. S. Molchanova, T. E. Pankratenko, F. Papachristou, G. Reusz, M. J. Sanahuja,

R. Shroff, J. W. Groothoff, F. Schaefer, E. Verrina // *Clin. J. of the Am. Soc. of Nephrol.* – 2015. – Vol. 10, № 5. – P. 767–775.

11. Байко, С. В. Гемолитико-уремический синдром у детей: эпидемиология и особенности клинико-лабораторного течения / С. В. Байко, А. В. Сукало, К. А. Судновская // *Мед. панорама.* – 2015. – № 8. – С. 50–54.

12. Байко, С. В. Дефицит витамина Д и особенности фосфорно-кальциевого обмена у здоровых детей / С. В. Байко, А. В. Сукало, Э. В. Руденко // *Мед. новости.* – 2015. – № 11. – С. 69–72.

13. Considerable variations in growth hormone policy and prescription in paediatric end-stage renal disease across European countries – a report from the ESPN/ERA-EDTA registry / M. van Huis, M. Bonthuis, E. Sahpazova, F. Mencarelli, B. Spasojević, G. Reusz, A. Caldas-Afonso, A. Bjerre, S. Baiko, K. Vondrak, E. A. Molchanova, G. Kolvek, N. Zaikova, M. Böhm, G. Ariceta, K. J. Jager, F. Schaefer, K. J. van Stralen, J. W. Groothoff // *Nephrol. Dial. and Transplant.* – 2016. – Vol. 31, № 4. – P. 609–619.

14. Байко, С. В. Белки системы комплемента C3, C4 и NGAL – факторы тяжести почечного повреждения у детей с гемолитико-уремическим синдромом / С. В. Байко, А. В. Сукало // *Весці Нац. акад. навук Беларусі. Сер. Мед. навук.* – 2016. – № 3. – С. 13–19.

15. Байко, С. В. Гемолитико-уремический синдром у детей: эпидемиология, особенности клинико-лабораторного течения, лечение и исходы (одноцентровое исследование) / С. В. Байко, А. В. Сукало, К. А. Судновская // *Нефрология и диализ.* – 2016. – Т. 18, № 3. – С. 282–299.

16. Байко, С. В. Факторы риска неблагоприятного исхода гемолитико-уремического синдрома у детей / С. В. Байко, А. В. Сукало // *Нефрология и диализ.* – 2016. – Т. 18, № 4. – С. 404–415.

17. Байко, С. В. Диагностическая значимость NGAL, белков системы комплемента C3 и C4, иммуноглобулинов крови у детей с гемолитико-уремическим синдромом / С. В. Байко, А. В. Сукало, А. И. Бураковский // *Нефрология.* – 2017. – Т. 21, № 3. – С. 39–46.

18. Mortality risk disparities in children receiving chronic renal replacement therapy for the treatment of end-stage renal disease across Europe: an ESPN-ERA/EDTA registry analysis / N. C. Chesnaye, F. Schaefer, M. Bonthuis, R. Holman, S. Baiko, E. Baskın, A. Bjerre, S. Cloarec, E. A. Cornelissen, L. Espinosa, J. Heaf, R. Stone, D. Shtiza, I. Zagozdzon, J. Harambat, K. J. Jager, J. W. Groothoff, K. J. van Stralen // *The Lancet.* – 2017. – Vol. 389, № 10084. – P. 2128–2137.

19. Байко, С. В. Артериальная гипертензия у детей, перенесших гемолитико-уремический синдром / С. В. Байко, А. В. Сукало, Н. Н. Абросимова // *Нефрология и диализ.* – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 271–279.

20. Байко, С. В. Прогнозирование риска развития неблагоприятных исходов постдиарейного гемолитико-уремического синдрома у детей / С. В. Байко, А. В. Сукало // Педиатрия. – 2017. – Т. 96, № 5. – С. 15–21.

21. Байко, С. В. Витамин D дефицитные состояния и нарушения фосфорно-кальциевого обмена у детей на диализе и после трансплантации почки: диагностика и лечение / С. В. Байко, А. В. Сукало // Нефрология и диализ. – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 478–492.

22. Байко, С. В. Дислипидемия у детей на диализе и после трансплантации почки / С. В. Байко // Укр. журн. нефрологии и диализа. – 2017. – Т. 56, № 4. – С. 25–30.

23. Байко, С. В. Трансплантация почек у детей в Республике Беларусь. Оптимизация схемы иммуносупрессивной терапии / С. В. Байко, А. В. Сукало // Врач. – 2017. – № 12. – С. 36–40.

24. Байко, С. В. Заместительная почечная терапия (ЗПТ) у детей в Республике Беларусь 2007–2016 гг. Анализ антропометрических данных пациентов на диализе и после трансплантации почки (Отчет по данным национального детского регистра ЗПТ) / С. В. Байко, А. В. Сукало // Нефрология и диализ. – 2018. – Т. 20, № 1. – С. 25–40.

25. Outcomes of renal replacement therapy in boys with prune belly syndrome on renal replacement therapy: findings from the ESPN/ERA-EDTA registry / F. Yalcinkaya, M. Bonthuis, B. D. Erdogan, K. J. van Stralen, S. Baiko, H. Chehade, H. Maxwell, G. Montini, K. Rönnholm, S. S. Sørensen, T. Ulinski, E. Verrina, S. Weber, J. Harambat, F. Schaefer, K. J. Jager, J. W. Groothoff // *Pediatr. Nephrol.* – 2018. – Vol. 33, №. 1. – P. 117–124.

26. Байко, С. В. Состояние и перспективы заместительной почечной терапии у детей в Республике Беларусь / С. В. Байко, А. В. Сукало // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 2. – С. 34–41.

27. Байко, С. В. Рост у детей, получающих лечение диализом и перенесших трансплантацию почки / С. В. Байко, А. В. Сукало // Врач. – 2018. – № 2. – С. 49–53.

#### **Статьи в сборниках научных трудов**

28. Байко, С. В. Почечно-заместительные методы терапии у детей в Республике Беларусь. Проблемы и перспективы / С. В. Байко, А. В. Сукало // Экологическая антропология : ежегодник / Белорус. ком. «Дети Чернобыля», НАН Беларуси, Ин-т радиобиологии, «Дапамога», Белорус. обществ. об-ние участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС ; науч. ред. Е. Ф. Конопля. – Минск, 2005. – С. 157–158.

29. Количественная оценка показателей повреждения почек при остром гемолитико-уремическом синдроме у детей / А. И. Бураковский, М. Н. Тишкевич, Т. А. Карпенко, А. А. Ястребова, С. В. Байко, А. В. Сукало //

Биорегуляторы: исследование и применение : сб. науч. тр. / Нац. акад. наук Беларуси, Ин-т биорганич. химии ; под ред. С. А. Усанова. – Минск, 2014. – Вып. 3. – С. 89–96.

30. Определение уровня NGAL у детей с острым повреждением почек при гемолитико-уремическом синдроме / А. И. Бураковский, А. В. Сукало, М. Н. Тишкевич, С. В. Байко, Т. А. Карпенко, А. А. Ястребова // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол. : К. У. Вильчук [и др.]. – Минск, 2014. – Вып. 7. – С. 191–195.

#### **Материалы конференций**

31. Байко, С. В. Почечная недостаточность у детей. Проблемы и перспективы почечно-заместительной терапии в Республике Беларусь / С. В. Байко // Здоровая мать – здоровый ребёнок : сб. материалов 8-го съезда педиатров Респ. Беларусь, Минск, 23–24 нояб. 2006 г. – Минск, 2006. – С. 31–33.

32. Обоснование показаний и выбор метода почечно-заместительной терапии у детей и подростков с ОПН / А. В. Сукало, Е. А. Джига, И. А. Романчук, С. В. Байко // Здоровая мать – здоровый ребёнок : сб. материалов 8-го съезда педиатров Респ. Беларусь, Минск, 23–24 нояб. 2006 г. – Минск, 2006. – С. 419–421.

33. Роль современных методов почечно-заместительной терапии в снижении смертности и улучшении «качества жизни» детей с почечной недостаточностью / С. В. Байко, А. В. Сукало, Н. И. Тур, В. Н. Бараш, Л. П. Сечко, А. Н. Бегун, А. И. Соленик, А. А. Сукало // Материалы респ. науч.-практ. конф., посвящ. 90-летию здравоохранения Республики Беларусь, Минск, 19 июня 2009 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь ; редкол.: В. И. Жарко [и др.]. – Минск, 2009. – С. 637–639.

34. Байко, С. В. Профилактика и лечение остеопороза и остеопении у детей / С. В. Байко, А. В. Сукало // Современные аспекты лечения остеопороза : материалы респ. науч.-практ. конф., Минск, 16 окт. 2009 г. – [Опубл. в журн.] Рецепт. – 2009. – Спецвыпуск. – С. 45–54.

35. Эпидемиология и современная стратегия лечения острой почечной недостаточности у детей в Республике Беларусь / С. В. Байко, А. В. Сукало, В. Н. Бараш, А. И. Соленик, А. А. Сукало // Столетие службы скорой медицинской помощи г. Минска: проблемы, достижения, перспективы : материалы междунар. науч.-практ. конф., Минск, 14 окт. 2010 г. / Белорус. мед. акад. последиплом. образования, Гор. станция скорой мед. помощи, Гор. клин. больница скорой мед. помощи. – Минск, 2010. – С. 112–114.

36. Байко, С. В. Состояние и перспективы развития почечной заместительной терапии у детей с острой и хронической почечной недостаточностью в Республике Беларусь. Первый опыт национальной программы трансплантации почки / С. В. Байко, А. В. Сукало // Конференция педиатров-нефрологов Северо-Западного федерального округа, посвященная 75-летию акад. А. В. Папаяна : материалы конф., Санкт-Петербург, Россия, 4 февр. 2011 г. / Ассоц. педиатров-нефрологов Северо-Западного федер. округа. – [Опубл. в журн.] Педиатр. – 2011. – Т. 2, № 1. – С. 53–54.

37. Результаты первых трансплантаций почек детям от живого родственного донора в Кыргызской Республике / М. И. Исаева, Ш. А. Ибраимов, М. А. Адигенеев, О. В. Калачик, С. В. Байко // XIII Конгресс педиатров Тюркского мира и стран Евразии : материалы конгр., Иссык-Куль, Кыргызстан, 26–28 июня 2013 г. – [Опубл. в журн.] Здоровье матери и ребенка. – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 94–96.

38. Иммунохимическое определение прокальцитонина – маркера системной воспалительной реакции при остром гемолитико-уремическом синдроме / М. Н. Тишкевич, А. В. Сукало, А. И. Бураковский, С. В. Байко, Т. А. Карпенко, А. А. Ястребова // Белорусские лекарства : материалы Междунар. науч.-практ. конф., Минск, Беларусь, 27–28 нояб. 2014 г. / Ин-т биорганич. химии, Нац. акад. наук Беларуси. – Минск, 2014. – С. 209–211.

39. Исследование уровня NGAL в сыворотке крови детей с гемолитико-уремическим синдромом / А. И. Бураковский, М. Н. Тишкевич, С. В. Байко, А. В. Сукало, Т. А. Карпенко, А. А. Ястребова // Завадские чтения : материалы IX науч.-практ. конф. молодых учёных с междунар. участием, Ростов-на-Дону, Россия, 24 марта 2014 г. / ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России. – Ростов н /Д., 2014. – С. 41–43.

40. Иммунохимическая оценка биомаркеров острого повреждения почек у детей с гемолитико-уремическим синдромом / М. Н. Тишкевич, А. И. Бураковский, Т. А. Карпенко, А. А. Ястребова, С. В. Байко, А. В. Сукало // Химия, структура и функция биомолекул : материалы V междунар. конф., Минск, 4–6 июня 2014 г. / Нац. акад. наук Беларуси, Отд-ние химии и наук о земле, Гос. науч.-производств. об-ние «Хим. синтез и биотехнологии», Ин-т биоорган. химии Нац. акад. наук Беларуси. – Минск, 2014. – С. 181–182.

41. Диагностическая значимость NGAL в сыворотке крови у детей с гемолитико-уремическим синдромом (ГУС) / С. В. Байко, А. В. Сукало, А. И. Бураковский, М. Н. Тишкевич // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии : материалы XIII Рос. конгр., Москва, Россия, 21–23 окт. 2014 г. – М., 2014. – С. 97.

42. Иммунохимическая оценка уровня NGAL в сыворотке крови детей с гемолитико-уремическим синдромом / М. Н. Тишкевич, А. В. Сукало,

А. И. Бураковский, С. В. Байко, Т. А. Карпенко, А. А. Ястребова // Молодежь в науке – 2014 : материалы XI Междунар. науч. конф., Минск, 18–21 нояб. 2014 г. / Нац. акад. наук Беларуси, Совет молодых ученых. – Минск, 2014. – С. 203.

43. Байко, С. В. Распространенность витамин Д-дефицитных состояний у детей на диализе и после трансплантации почки / С. В. Байко, А. В. Сукало // Конференция педиатров-нефрологов, урологов «Памяти Альберта Вазгеновича Папаяна посвящается» : материалы конф., Санкт-Петербург, Россия, 5 февр. 2016 г. – [Опубл. в журн.] Педиатр. – 2016. – Т. 7, № 2. – С. 179–180.

44. Маркеры тяжести почечного повреждения у детей с диарея-ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом / С. В. Байко, А. В. Сукало, А. И. Бураковский, М. Н. Тишкевич // Мультидисциплинарность и дифференциация направлений современной нефрологии : материалы IV конгр. ассоц. нефрологов новых независимых государств, Минск, 29–30 сент. 2016 / Белорус. ассоц. врачей ; под ред. Н. А. Колесника. – Минск, 2016. – С. 105.

45. Постдиарейный гемолитико-уремический синдромом у детей: факторы неблагоприятного исхода / С. В. Байко, А. В. Сукало, А. Н. Бегун, Н. Н. Абросимова, Е. В. Кильчевская // Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе : сб. материалов XIII Рос. конгр., Казань, Россия, 5–6 дек. 2016 г. – Казань, 2016. – С. 11.

46. Взаимосвязи тяжести почечного повреждения с уровнями NGAL и С3 комплемента у детей с постдиарейным гемолитико-уремическим синдромом / С. В. Байко, А. В. Сукало, А. Н. Бегун, Е. В. Кильчевская // Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе : сб. материалов XIII Рос. конгр., Казань, Россия, 5–6 дек. 2016 г. – Казань, 2016. – С. 10.

47. Байко, С. В. Нарушения липидного обмена у детей с терминальной почечной недостаточностью / С. В. Байко, А. В. Сукало // Здоровые дети – будущее страны : материалы конгр. с междунар. участием, Санкт-Петербург, Россия, 29–30 мая 2017 г. – [Опубл. в журн.] Педиатр. – 2017. – Т. 8, Спецвыпуск. – С. 49–50.

48. Байко, С. В. Оптимизация протокола иммуносупрессивной терапии у детей после трансплантации почки / С. В. Байко, А. В. Сукало // Здоровые дети – будущее страны : материалы конгр. с междунар. участием, Санкт-Петербург, Россия, 29–30 мая 2017 г. – [Опубл. в журн.] Педиатр. – 2017. – Т. 8, Спецвыпуск. – С. 51–52.

#### **Тезисы докладов**

49. Baiko, S. V. ESRD in Children in Belarus: the Period of the Last 10 Years / S. V. Baiko, A. V. Soukalo / Abstracts for the 14th Congress of the International



Pediatric Nephrology Association, 31 Aug.–4 Sept. 2007, Budapest, Hungary. – [Publ.] *Pediatr. Nephrol.* – 2007. – Vol. 22, № 9. – P. 1570.

50. Baiko, S. V. Five years' experience with peritoneal dialysis in children in Belarus / S. V. Baiko, A. V. Soukalo, I. Hrushko / Abstracts for the 42nd Annual ESPN meeting, 11–14 Sept. 2008, Lyon, France. – [Publ.] *Pediatr. Nephrol.* – 2008. – Vol. 23, № 9. – P. 1673.

51. Острая почечная недостаточность у детей в Республике Беларусь. Выбор метода почечно-заместительной терапии / С. В. Байко, В. Н. Бараш, Д. В. Лесковский, Т. П. Кольченко, А. И. Соленик, А. А. Сукало // Новые технологии в анестезиологии и интенсивной терапии : тез. докл. VI съезда анестезиологов-реаниматологов. Вып. 6, Минск, 12–13 июня 2008 г. / Белорус. о-во анестезиологов-реаниматологов, Белорус. мед. акад. последиплом. образования ; под ред. Г. В. Илюкевича [и др.]. – Минск, 2008. – С. 6–7.

52. Baiko, S. V. Five years' experience with peritoneal dialysis in children in Belarus / S. V. Baiko, A. V. Soukalo, I. Hrushko / Abstracts from the 12th Congress of the International Society for Peritoneal Dialysis, 20–24 June 2008, Istanbul, Turkey. – [Publ.] *Perit. Dial. Int.* – 2008. – Vol. 28, suppl. 4. – P. 99.

53. Байко, С. В. Эпидемиология почечной недостаточности у детей в Республике Беларусь / С. В. Байко, А. В. Сукало // VI Всероссийская науч.-практ. конф. Российского диализного общества : тез. докл., Москва, Россия, 18–22 нояб. 2009 г. / РДО. – [Опубл. в журн.] *Нефрология и диализ.* – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 370.

54. Байко, С. В. Современное состояние и перспективы развития почечной заместительной терапии у детей с ХПН и ОПН в Республике Беларусь / С. В. Байко, А. В. Сукало // I Конгресс нефрологов новых независимых государств : тез. докл., Киев, Украина, 30 сент. – 2 окт. 2010 г. / Междунар. ассоц. нефрологов. – [Опубл. в журн.] *Укр. журн. нефрологии и диализа.* – 2010. – Т. 27, № 3, прилож. 1. – С. 32–33.

55. Baiko, S. V. Renal replacement therapy in children with hemolytic uremic syndrome in Belarus: first 5 years' experience / S. V. Baiko, A. V. Sukalo, N. I. Tur // Abstracts for the 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 29 Aug.–2 Sept. 2010, New York, USA. – [Publ.] *Pediatr. Nephrol.* – 2010. – Vol. 25, № 9. – P. 159.

56. Renal tubular dysgenesis: clinical case / I. Kazyra, A. Grygorenko, A. Sukalo, T. Letkovskaja, S. Baiko, V. Savosh, N. Tur // Abstracts for the 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 29 Aug. – 2 Sept. 2010, New York, USA. – [Publ.] *Pediatr. Nephrol.* – 2010. – Vol. 25, № 9. – P. 194.

57. First results of National Pediatric Transplant Programme in Belarus / S. V. Baiko, A. V. Sukalo, O. V. Kalachik, V. I. Dubrov // Abstracts for the 44th

Annual ESPN meeting, 14–17 Sept. 2011, Cavtat–Dubrovnik, Croatia. – [Publ.] *Pediatr. Nephrol.* – 2011. – Vol. 26, № 9. – P. 1630.

58. Первый опыт развития программы трансплантации почки детям в Республике Беларусь / С. В. Байко, А. В. Сукало, О. В. Калачик, В. И. Дубров // VII Всероссийская научно-практическая конференция РДО : тез. докл., Москва, Россия, 26–30 нояб. 2011 г. / Рос. диализное о-во. – [Опубл. в журн.] *Нефрология и диализ.* – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 339–340.

59. Baiko, S. Vitamin D status in children with chronic kidney disease in Belarus / S. Baiko, A. Sukalo // Abstracts for the 16th IPNA Congress, 30 Aug. – 3 Sept. 2013, Shanghai, China. – [Publ.] *Pediatr. Nephrol.* – 2013. – Vol. 28, № 8. – P. 1501.

60. Belarus Pediatric Renal Transplantation: one of the successful program on the post-Soviet Union space / S. Baiko, A. Sukalo, O. Kalachik, V. Dubrov, A. Valiok // Abstracts for the 16th IPNA Congress, 30 Aug. – 3 Sept. 2013, Shanghai, China. – [Publ.] *Pediatr. Nephrol.* – 2013. – Vol. 28, № 8. – P. 1519–1520.

61. Байко, С. В. Гемолитико-уремический синдром у детей в Республике Беларусь: эпидемиология, особенности клинико-лабораторного течения, исходы / С. В. Байко, А. В. Сукало, А. Н. Бегун // VIII Всероссийская научно-практическая конференция РДО : тез. докл., Москва, Россия, 20–24 нояб. 2013 г. / Рос. диализное о-во. – [Опубл. в журн.] *Нефрология и диализ.* – 2013. – Т. 15, № 4. – С. 378.

62. Paediatric Kidney Transplantation program in Belarus: outcomes and Disclosures / A. Kalachyk, S. Baiko, V. Dubrov, A. Valek, A. Kobiak, V. Barash, N. Tur, P. Harden, A. Sukalo // Abstracts of the 7th Congress of the International Pediatric Transplant Association, 13–14 July 2013, Warsaw, Poland / IPTA. – [Publ.] *Pediatr. Transplant.* – 2013. – Vol. 17, suppl. 1. – P. 91.

63. Baiko, S. V. Prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in pediatric population of Belarus capital city / S. V. Baiko, A. V. Sukalo, E. V. Rudenka // Abstracts for the World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, 2–5 Apr. 2014, Seville, Spain / WCO-IOF-ESCEO. – [Publ.] *Osteoporos. Int.* – 2014. – Vol. 25, suppl. 2. – P. 190.

64. Диагностическая значимость NGAL в сыворотке крови у детей с гемолитико-уремическим синдромом / С. В. Байко, А. В. Сукало, А. И. Бураковский, М. Н. Тишкевич // III Конгресс нефрологов новых независимых государств : сб. тез., Тбилиси, Грузия, 25–27 сент. 2014 г. / Междунар. о-во нефрологов. – Тбилиси, 2014. – С. 223–227.

65. Baiko, S. Epidemiology, clinical profile and long term outcomes of HUS in children in Belarus: 2005–2013 / S. Baiko, A. Sukalo // Abstracts for the 47th ESPN Congress, 18–20 Sept. 2014, Porto, Portugal. – [Publ.] *Pediatr. Nephrol.* – 2014. – Vol. 29, № 9. – P. 1813–1814.

66. Трансплантация почки детям в Республике Казахстан. Результаты сотрудничества Казахстана и Беларуси / В. Х. Алтынова, О. В. Калачик, Г. М. Куттымуратов, А. Ж. Айнакулов, Н. Б. Нигматуллина, С. В. Байко, М. А. Хван, М. Б. Бамыш // III Конгресс нефрологов новых независимых государств : сб. тез., Тбилиси, Грузия, 25–27 сент. 2014 г. / Междунар. о-во нефрологов. – Тбилиси, 2014. – С. 208–211.

67. Baiko, S. Levels of complement C3, C4 and vitamin D in children with Stx-HUS / S. Baiko, A. Sukalo, E. Kilchevskaya // Abstracts for the 48th ESPN Meeting, 3–5 Sept. 2015, Brussels, Belgium. – [Publ.] *Pediatr. Nephrol.* – 2015. – Vol. 30, № 9. – P. 1650.

68. Байко, С. В. Исходы гемолитико-уремического синдрома у детей / С. В. Байко, А. В. Сукало, Н. Н. Абросимова // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии : тез. докл. XIV Рос. конгр., Москва, Россия, 20–22 окт. 2015 г. – [Опубл. в журн.] *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии* – 2015. – Т. 60, № 4. – С. 199.

69. Динамика изменений уровней белков системы комплемента C3 и C4, витамина Д у детей с постдиарейным ГУС / С. В. Байко, А. В. Сукало, Е. В. Кильчевская, А. Н. Бегун // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии : тез. докл. XIV Рос. конгр., Москва, Россия, 20–22 окт. 2015 г. – [Опубл. в журн.] *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии* – 2015. – Т. 60, № 4. – С. 199–200.

70. Байко, С. В. Гемолитико-уремический синдром у детей: осложнения и исходы / С. В. Байко, А. В. Сукало, Н. Н. Абросимова // IX общероссийская конф. Российского диализного общества : тез. докл., Санкт-Петербург, Россия, 15–16 сент. 2015 г. / РДО. – [Опубл. в журн.] *Нефрология и диализ* – 2015. – Т. 17, № 3. – С. 328–329.

71. Байко, С. В. Дисбаланс белков системы комплемента C3 и C4, иммуноглобулинов и витамина Д у детей с постдиарейным гемолитико-уремическим синдромом / С. В. Байко, А. В. Сукало, Е. В. Кильчевская // IX общероссийская конф. Российского диализного общества : тез. докл., Санкт-Петербург, Россия, 15–16 сент. 2015 г. / РДО. – [Опубл. в журн.] *Нефрология и диализ*. – 2015. – Т. 17, № 3. – С. 330.

72. Explaining the variation in country mortality rates for paediatric end-stage renal disease across Europe – an ESPN-ERA/EDTA registry analysis / N. C. Chesnaye, F. Schaefer, M. Bonthuis, R. Holman, S. Baiko, E. Baskin, O. Berbeca, S. Cloarec, M. Cornelissen, L. Espinosa, J. Heaf, R. Stone, A. V. Reisæter, D. Shtiza, A. Zurowska, J. Harambat, K. J. Jager, J. W. Groothoff, K. J. van Stralen // Abstracts for the 53rd ERA-EDTA Congress, 21–24 May 2016, Vienna, Austria. – [Publ.] *Nephrol. Dial. and Transplant.* – 2016. – Vol. 31, suppl. 1. – P. i328.

73. Байко, С. В. Дефицит и недостаточность витамина Д у детей на диализе и после трансплантации почки / С. В. Байко, А. В. Сукало, Э. В. Руденко // Российский конгресс по остеопорозу, остеоартрозу и другим метаболическим заболеваниям скелета (РКОО 2016) : тез. докл., Казань, Россия, 8–10 сент. 2016 г. – [Опубл. в журн.] Остеопороз и остеопатии. – 2016. – № 2. – С. 94.

74. Baiko, S. NGAL and C3 complement as factors reflecting the severity of kidney damage in children with diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome / S. Baiko, A. Sukalo // Abstracts for the 17th IPNA Congress, 20–24 Sept. 2016, Iguacu, Brazil. – [Publ.] *Pediatr. Nephrol.* – 2016. – Vol. 31, № 10. – P. 1877.

75. Baiko, S. Risk factors for poor renal prognosis in children with diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome / S. Baiko, A. Sukalo // Abstracts for the 17th IPNA Congress, 20–24 Sept. 2016, Iguacu, Brazil. – [Publ.] *Pediatr. Nephrol.* – 2016. – Vol. 31, № 10. – P. 1872.

76. Baiko, S. V. Predicting the risk of poor outcomes in children with post-diarrheal hemolytic uremic syndrome / S. V. Baiko, A. V. Sukalo // Abstracts of the 50th Anniversary ESPN Meeting, 6–9 Sept. 2017, Glasgow, UK. – [Publ.] *Pediatr. Nephrol.* – 2017. – Vol. 32, № 9. – P. 1683.

77. Baiko, S. V. Arterial hypertension in children after diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome / S. V. Baiko, A. V. Sukalo, N. N. Abrosimova // Abstracts of the 50th Anniversary ESPN Meeting, 6–9 Sept. 2017, Glasgow, UK. – [Publ.] *Pediatr. Nephrol.* – 2017. – Vol. 32, № 9. – P. 1744.

### **Инструкции по применению**

78. Методы диагностики и лечения дефицита витамина Д, костных и минеральных нарушений у детей с хронической болезнью почек : инструкция по применению № 032-0313 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 12.06.13 / С. В. Байко, А. В. Сукало, Э. В. Руденко, Т. К. Чеботарёва ; БелМАПО, БГМУ. – Минск, 2013. – 23 с.

79. Алгоритм диагностики гемолитико-уремического синдрома у детей : инструкция по применению № 249-1215 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 20.05.16 / С. В. Байко, А. В. Сукало, А. И. Бураковский, М. Н. Тишкевич ; БГМУ, ИБОХ. – Минск, 2016. – 14 с.

### **Патенты**

80. Способ раннего прогнозирования риска развития неблагоприятных исходов постдиарейного гемолитико-уремического синдрома у детей : заявка ВУ № а20160491 / С. В. Байко, А. В. Сукало. – Получена приоритетная справка.

**РЭЗІЮМЭ****Байко Сяргей Валер'евіч****Нырачная недастатковасць у дзяцей: эпідэміялогія, асаблівасці клініка-лабараторнага цячэння, фактары прагрэсіравання і неспрыяльнага зыходу, прафілактыка і лячэнне**

**Ключавыя словы:** тэрмінальная стадыя хранічнай нырачнай недастатковасці (тХНН), дыяліз, трансплантацыя, эпідэміялогія, рост, ліпіды, вітамін Д, фосфарна-кальцыевы абмен, гемалітыка-урэмічны сіндром (ГУС), нейтрафільны жэлаціназа-асацыіраваны ліпакалін (NGAL), фракцыі камплементу C<sub>3</sub> і C<sub>4</sub>, прэдыктары неспрыяльнага зыходу.

**Мэта даследавання:** усталяваць распаўсюджанасць і сустракальнасць тХНН і вострай нырачнай недастатковасці, выкліканай ГУС, у дзяцей у Рэспубліцы Беларусь; вызначыць асаблівасці змяненняў росту, ліпіднага і фосфарна-кальцыевага абмену, метабалізму вітаміну Д у пацыентаў з тХНН для своечасовай прафілактыкі і лячэння ўскладненняў; прапанаваць мадыфікацыю пратаколу імунасупрэсіўнай тэрапіі пасля трансплантацыі ныркі і ацаніць яго эфектыўнасць; выявіць фактары неспрыяльнага зыходу ГУС і ўсталяваць іх прагнастычную значнасць.

**Метады даследавання:** клінічны, антрапаметрычны, імунаферментны, турбадыметрычны, электрахецілюмінісцэнтны і статыстычны.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна:** упершыню вывучана эпідэміялогія тХНН і ГУС за 10-гадовы перыяд у Беларусі; упершыню прапанавана схема імунасупрэсіўнай тэрапіі пасля трансплантацыі ныркі са зніжанай дозай глюкокортыкастэроідаў і вызначана яе высокая эфектыўнасць; усталявана распаўсюджанасць затрымкі росту ў дзяцей на замяшчальнай нырачнай тэрапіі (ЗНТ) і фактары, што на яе ўплываюць; вызначаны асаблівасці ліпіднага і фосфарна-кальцыевага абмену, метабалізму вітаміну Д у дзяцей на ЗНТ; упершыню створана матэматычная мадэль, якая дазваляе з высокай верагоднасцю прагназаваць зыход постдыярэйнага ГУС.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** атрыманыя даныя могуць быць выкарыстаны для мінімізацыі ўскладненняў імунасупрэсіўнай тэрапіі пасля трансплантацыі ныркі, своечасовага выяўлення неспрыяльных зыходаў ГУС і іх прафілактыкі.

**Галіна прымянення:** педыятрыя, дзіцячая нефралогія, транспланталогія.

## РЕЗЮМЕ

**Байко Сергей Валерьевич**

**Почечная недостаточность у детей: эпидемиология, особенности клиничко-лабораторного течения, факторы прогрессирования и неблагоприятного исхода, профилактика и лечение**

**Ключевые слова:** терминальная стадия хронической почечной недостаточности (тХПН), диализ, трансплантация, эпидемиология, рост, липиды, витамин Д, фосфорно-кальциевый обмен, гемолитико-уремический синдром (ГУС), нейтрофильный желетиназа-ассоциированный липокалин (NGAL), фракции комплемента C<sub>3</sub> и C<sub>4</sub>, предикторы неблагоприятного исхода.

**Цель исследования:** установить распространенность и встречаемость тХПН и острой почечной недостаточности, вызванной ГУС, у детей в Республике Беларусь; определить особенности изменений роста, липидного и фосфорно-кальциевого обмена, метаболизма витамина Д у пациентов с тХПН для своевременной профилактики и лечения осложнений; предложить модификацию протокола иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки и оценить его эффективность; выявить факторы неблагоприятного исхода ГУС и установить их прогностическую значимость.

**Методы исследования:** клинический, антропометрический, иммуноферментный, турбодиметрический, электрохемилюминисцентный и статистический.

**Полученные результаты и их новизна:** впервые изучена эпидемиология тХПН и ГУС за 10-летний период в Беларуси; впервые предложена схема иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки со сниженной дозой глюкокортикостероидов и определена ее высокая эффективность; установлена распространенность задержки роста у детей на заместительной почечной терапии (ЗПТ) и факторы, на нее влияющие; определены особенности липидного и фосфорно-кальциевого обмена, метаболизма витамина Д у детей на ЗПТ, впервые создана математическая модель, позволяющая с высокой вероятностью прогнозировать исход постдиарейного ГУС.

**Рекомендации по использованию:** полученные данные могут быть использованы для минимизации осложнений иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки, своевременного выявления неблагоприятных исходов ГУС и их профилактики.

**Область применения:** педиатрия, детская нефрология, трансплантология.

## SUMMARY

**Baiko Sergey**

### **Renal insufficiency in children: epidemiology, clinical and laboratory trends, factors of progression and adverse outcome, prevention and treatment**

**Key words:** end stage renal disease (ESRD), dialysis, transplantation, epidemiology, growth, lipids, vitamin D, phosphoric and calcium metabolism, hemolytic-uremic syndrome (HUS), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), complement C3 and C4, predictors of unfavorable outcome.

**Aim:** to establish the prevalence and incidence of ESRD and acute renal failure caused by HUS in children in Belarus; to determine the features of growth changes, lipid, phosphoric-calcium, vitamin D metabolism in patients with ESRD for timely prevention and treatment of complications; to propose a modification of the protocol of immunosuppressive therapy after kidney transplantation and evaluate its effectiveness; to identify the factors of the unfavorable outcome of the HUS and to establish their prognostic significance.

**Methods:** clinical, anthropometric, immunoenzymatic, turbodimetric, electrochemiluminescence and statistical.

**Results:** for the first time studied a epidemiology of ESRD and HUS for the 10-year period of time in Belarus; proposed a scheme of immunosuppressive therapy after kidney transplantation with a reduced dose of glucocorticosteroids and determined its high efficiency; established the prevalence of growth retardation in children on renal replacement therapy (RRT) and the factors affecting it; determined specific features of lipid, phosphoric-calcium, vitamin D metabolism on RRT, for the first time created the mathematical model that can predict the outcome of the post-diarrheal HUS with a high probability.

**Recommendations for the use:** the obtained data can be used to minimize the complications of immunosuppressive therapy after kidney transplantation, timely detection of adverse outcomes of HUS and their prevention.

**Field of application:** pediatrics, pediatric nephrology, transplantology.

Подписано в печать 17.05.18. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Ксерокс Офис».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 2,56. Уч.-изд. л. 2,87. Тираж 60 экз. Заказ 311.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.