

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ОРЕНБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

ПЛОТНИКОВА СВЕТЛАНА ВИКТОРОВНА

**ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ
ПРИ ТУБУЛО-ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ**

14.01.08 - Педиатрия

**ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор,
Заслуженный врач РФ
Вялкова Альбина Александровна

Оренбург - 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТУБУЛО-ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	
1.1 Тубуло-интерстициальная болезнь почек у детей, как медико-социальная проблема.....	14
1.2 Патогенетические механизмы инициации и прогрессирования тубуло-интерстициальной болезни почек у детей.....	17
1.3 Эндотелиальная дисфункция и патология почек у детей.....	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1 Характеристика обследованных пациентов и объем исследования.....	53
2.2 Методы исследования.....	60
2.3 Статистические методы обработки результатов исследования.....	62
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ПАРАКЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУБУЛО-ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ	
3.1. Особенности тубуло-интерстициальной болезни почек у детей.....	64
3.2. Характеристика факторов прогрессирования тубуло-интерстициальной болезни почек у детей.....	71
ГЛАВА 4. ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ ТУБУЛО-ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ	
4.1. Характеристика эндотелиальной дисфункции у детей с различными вариантами тубуло-интерстициальной болезни почек.....	78
4.2. Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции с клинико-параclinical показателями у детей с тубуло-интерстициальной болезнью почек	81

ГЛАВА 5. ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБУЛО-ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

5.1. Прогнозирование прогрессирования тубуло-интерстициальной болезни почек у детей.....	93
5.2. Алгоритм диагностики прогрессирования тубуло-интерстициальной болезни почек у детей.....	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	100
ВЫВОДЫ.....	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	116
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	121

ВВЕДЕНИЕ

Тубуло-интерстициальная болезнь почек (ТИБП) у детей является одной из актуальных проблем современной педиатрии и нефрологии, что связано с ростом частоты тубуло-интерстициального поражения почек, ранней инвалидизацией и социальной дезадаптацией пациентов.

До настоящего времени ТИБП занимает ведущее место в структуре хронических заболеваний почек, приводящих к снижению качества жизни, формированию хронической болезни почек (ХБП) и терминальной стадии почечной недостаточности уже в детском возрасте (Н.А.Коровина, 2010; А.В.Папаян, Н.Д. Савенкова, 2010; А.А.Вялкова, 2002, 2010; Kidney Disease Improving Global Outcomes, 2012; National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, 2012). Доказано, что на фоне обструктивных уropатий (аномалии органов мочевой системы, пузырно-мочеточниковый рефлюкс), уролитиаза развитие ТИБП и нефросклероза формируется у 30-60% детей, несмотря на коррекцию врожденных пороков развития (ВПР) органов мочевой системы (ОМС) и рефлюкс-уропатий (ПМР), что приводит к развитию терминальной стадии хронической почечной недостаточности в 25-60% случаев (А.В. Рябцева, 2008; В. Chertin, 2014). Несмотря на современные достижения нефрологии, диагностика ранних стадий ренального поражения у детей с аномалиями органов мочевой системы, рефлюкс-уропатиями и уролитиазом по-прежнему представляет трудности. Выявление факторов, вызывающих развитие и прогрессирование ТИБП, позволит не только диагностировать доклиническую стадию заболевания, но и своевременно назначить превентивную терапию. Поэтому поиск критериев диагностики ТИБП у детей с уropатиями и нефролитиазом и маркеров прогнозирования ее течения остается актуальным на современном этапе.

По данным современной литературы доказана роль факторов развития и прогрессирования ТИБП: генетических, иммунологических и неиммунных

(уродинамических, метаболических, коагуляционных и инфекционных), являющихся основой прогрессирования тубуло-интерстициального фиброза и гломерулосклероза (А.В.Фого, 2007; Н.А. Томилина, 2008; А.В.Папаян, Н.Д.Савенкова, 2008; А.А.Вялкова, 2002, 2010; С.С.Паунова, 2004, 2017; О.В.Комарова, 2015).

В последние годы обсуждается роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании ТИБП. Перспективным для оптимизации ранней диагностики и прогнозирования течения ТИБП является изучение клинического значения показателей эндотелиальной функции в связи с тем, что нарушение функции эндотелия развивается задолго до возникновения структурных изменений в почках (Е.А.Сивцева, 2013; А.С.Кудрякова, 2013). Доказано, что нарушение эндотелиальной функции в сочетании с развитием артериальной гипертензии, нарушением цитокинового статуса, повышенной продукцией факторов роста (трансформирующего фактора роста -1), цитокинов, приводит к формированию нефросклероза (О.В.Комарова, 2015).

Однако до настоящего времени в литературе недостаточно научных данных по оценке патогенетической роли эндотелиальной дисфункции при ТИБП у детей. Отсутствуют научные сведения о состоянии эндотелиальной функции и цитокинового статуса при различных формах и вариантах течения тубуло-интерстициальной болезни почек в детском возрасте. Не разработаны критерии диагностики и прогнозирования различных вариантов течения ТИБП у детей. В связи с этим оценка состояния эндотелиальной дисфункции и цитокинового статуса у пациентов с ТИБП является перспективной, имеет высокую теоретическую и практическую значимость.

Степень разработанности темы

Прогноз течения ТИБП у детей становится более благоприятным при выявлении патогенетических факторов прогрессирования и тяжести воспалительного процесса (Segerer S., 2010; А.А.Вялкова, 2018).

В последние годы все большее внимание уделяется эндотелиальной дисфункции при ТИБП у детей (Е.А.Сивцева, 2013; А.С. Кудрякова, 2013). Однако, необходимо дальнейшее изучение роли этих факторов в прогрессировании ТИБП у детей (А.В.Fogo, 2007; А.В.Папаян, Н.Д.Савенкова, 2008; Н.А.Томилина, 2008; А.А.Вялкова, 2002, 2015; С.С.Пацнова, 2004, 2017; О.В.Комарова, 2017).

В современной литературе недостаточно научных данных о состоянии эндотелиальной дисфункции и других патогенетических факторов при различных формах и вариантах течения тубуло-интерстициальной болезни почек у детей. Не разработаны критерии диагностики и прогнозирования течения ТИБП в детском возрасте. Поэтому оценка состояния эндотелиальной функции при ТИБП является перспективной не только для оптимизации диагностики патологии врачами первичного звена, но и для снижения темпов прогрессирования ТИБП у детей на основе комплексного патогенетического подхода к профилактике этого заболевания.

Цель исследования

Усовершенствовать диагностику и прогнозирование течения различных вариантов тубуло-интерстициальной болезни почек у детей на основании оценки состояния эндотелиальной дисфункции и цитокинового статуса.

Задачи исследования:

1. Определить клиничко-параклинические особенности и показатели структурно-функционального состояния почек у детей с различными вариантами течения тубуло-интерстициальной болезни почек;
2. Оценить состояние эндотелиальной функции и цитокинового статуса при различных формах и вариантах течения тубуло-интерстициальной болезни почек у детей;
3. Выявить взаимосвязь показателей эндотелиальной функции и цитокинового статуса с клиничко-параклиническими и структурно-

функциональными параметрами почек у детей с различными вариантами течения тубуло-интерстициальной болезни почек;

4. Установить клиническое значение показателей эндотелиальной функции и цитокинового статуса в качестве маркеров диагностики и прогнозирования течения тубуло-интерстициальной болезни почек у детей.

Научная новизна исследования

Впервые на основе комплексной оценки клинико-патогенетических, структурно-функциональных показателей почек, параметров эндотелиальной дисфункции и цитокинового статуса при различных вариантах течения ТИБП у детей установлены факторы риска и особенности манифестации прогрессирования болезни. Определены региональные группы высокого риска по формированию ХБП у детей с ТИБП. Впервые у детей с ТИБП в зависимости от вариантов течения болезни выявлены различия уровня эндотелина-1 (ЭТ-1), ингибитора активации плазминогена (РАI-1), гомоцистеина, мочевого липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (uNGAL), фактора роста (трансформирующий фактор роста β), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), цитокинового профиля (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), цистатина С.

Впервые доказано, что при прогрессировании ТИБП повышение концентрации ЭТ-1, РАI, гомоцистеина, uNGAL, ТФР β , ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, цистатина С сочетается с нарушением внутривисочечной гемодинамики, поэтапным нарастанием артериальной гипертензии и снижением уровня экскреции с мочой противовоспалительного цитокина (ИЛ-10), ассоциирующихся с нарушением структурного состояния и снижением функциональных показателей почек.

Научно обосновано, что нарастание уровня показателей эндотелиальной дисфункции и цитокинового статуса у детей с ТИБП - это предиктор неблагоприятного варианта течения ТИБП. Установлено, что сочетанное

изменение концентрации показателей эндотелиальной дисфункции и цитокинов у детей с ТИБП является информативным критерием диагностики и прогнозирования течения ТИБП у детей.

Впервые разработаны «Способ диагностики доклинической стадии вторичных нефропатий у детей», «Способ диагностики начальной стадии хронической болезни почек у детей» (оформлены заявки на изобретение).

Теоретическая и практическая значимость работы

Определение прогностических факторов течения ТИБП на основе комплексного изучения клинико-anamнестических, параклинических, функциональных и патогенетических показателей позволяет выделить группы детей высокого риска по прогрессированию ТИБП. Выделенные клинико-патогенетические факторы прогрессирования ТИБП позволили обосновать комплексный подход к диагностике и прогнозированию прогрессирования ренального тубуло-интерстициального поражения у детей с оценкой уровня показателей эндотелиальной дисфункции и цитокинового статуса. Разработанные дополнительные клинико-параклинические критерии диагностики различных вариантов ТИБП позволили научно обосновать предикторы прогрессирующего течения ТИБП у детей. Разработанные дополнительные критерии прогнозирования течения ТИБП и обоснованный алгоритм диагностики могут быть использованы педиатрами и нефрологами первичного звена здравоохранения при наблюдении данных пациентов.

Оформлено информационно-методическое письмо «Диагностика и прогнозирование течения тубуло-интерстициальной болезни почек у детей в условиях первичного звена здравоохранения», утвержденное Министерством здравоохранения Оренбургской области.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с принципами доказательной медицины. В работе применены комплексные клинико-анамнестические, параклинические, функциональные, иммунологические методы. Используются адекватные методики статистического и математического анализа.

Исследование выполнено за период с 2008 по 2018 гг. Проведен ретроспективный анализ 2800 историй болезни детей с различными вариантами течения и формами ТИБП, проспективное наблюдение и обследование 150 детей: 70 пациентов с прогрессирующим течением ТИБП, 50 - с благоприятным течением ТИБП, 30 условно-здоровых детей.

Научное исследование основано на изучении и обобщении современных научных данных по наблюдению пациентов с ТИБП.

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. Факторами прогрессирующего течения ТИБП и информативным прогностическим критерием развития ХБП у детей является комплекс клинико-патогенетических показателей: состояние уродинамики, внутривисочечной гемодинамики, артериальная гипертензия в сочетании с изменением показателей эндотелиальной дисфункции и нарушений цитокинового статуса, ассоциирующих со структурно-функциональным состоянием почек.

2. Нарастание концентрации показателей эндотелиальной дисфункции в сочетании с экскрецией с мочой просклеротических, провоспалительных цитокинов, фактора роста, снижением экскреции с мочой противовоспалительного цитокина являются предикторами прогрессирующего течения ТИБП у детей. Маркерами прогрессирующего течения ТИБП являются повышение концентрации ЭТ-1, гомоцистеина, РАІ в крови, цистатина С, повышение экскреции uNGAL, ТФРβ, ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и снижение экскреции ИЛ-10 в моче.

3. Разработанный комплексный подход к выявлению прогрессирующего течения ТИБП на основе клинико-патогенетических показателей с оценкой уровня функциональных параметров эндотелия и цитокинового статуса позволяет оптимизировать прогнозирование течения различных вариантов этой патологии у детей.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Комиссия по проверке первичного материала по диссертационной работе пришла к заключению, что все предоставленные документы достоверны и оформлены лично автором, который принимал непосредственное участие во всех этапах исследования. Достоверность научных положений и выводов основана на достаточном количестве обследованных пациентов, использовании современных и адекватных методов исследования, корректной статистической обработке полученных данных в соответствии с критериями доказательной медицины. Текст диссертации написан лично автором.

Апробация результатов исследования

Основные положения научного исследования доложены и обсуждены на Российских и международных конгрессах, конференциях, форумах: IV Конгрессе Ассоциации нефрологов новых независимых государств, г. Минск (2016г), XV Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии», г. Москва, (2017г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Педиатрия будущего: инновационные технологии диагностики, профилактики и лечения в педиатрии. Школьная и университетская медицина», г. Оренбург (2017г.), XIV Российском конгрессе «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе», г. Казань (2017г.), Международном молодежном научно-практическом форуме «Медицина будущего: от разработки до внедрения», г. Оренбург (2017г.), V конгрессе с

международным участием «Здоровые дети-будущее страны», г. Санкт-Петербург (2018г.), V научно-практической конференции с международным участием "Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии", г.Сочи (2018), III Международном молодежном научно-практическом форуме «Медицина будущего: от разработки до внедрения», посвященный 75-летию Оренбургского государственного медицинского университета, г.Оренбург (2019г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием Аспирантские чтения-2019 "Молодые ученые: научные исследования и инновации", г.Самара (2019г), III Всероссийской научно-практической конференции с элементами научной школы для молодых ученых и специалистов "Эндогенные бактериальные инфекции: клинико-микробиологические и иммунологические аспекты", г.Оренбург (2019г.), Всероссийской научно-практической конференции «Профилактическая педиатрия XXI века: программирование здоровья, профилактика заболеваний детского и подросткового возраста», посвященная 75-летию ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, г. Оренбург (2019г.), Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети-будущее страны», г. Санкт-Петербург (2019г.), VI Общероссийской конференции с международным участием "Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии", г.Сочи (2019), XVI Российском конгрессе с международным участием "Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе" г. Казань (2019), XVIII Российском конгрессе "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии" г.Москва (2019), IV Международном молодежном научно-практическом форуме «Медицина будущего: от разработки до внедрения», г.Оренбург (2020г.)

Основные положения диссертации обсуждены на заседании проблемной комиссии по педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России с межкафедральным участием кафедр факультетской педиатрии, госпитальной педиатрии, педиатрии ИПО, детских болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава

России от 30 августа 2020 года; на заседании проблемной комиссии по педиатрии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России с межкафедральным участием кафедр детских инфекций, госпитальной педиатрии, педиатрии ИПО, акушерства и гинекологии № 1.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного диссертационного исследования внедрены и используются в лечебной работе на базах регионального детского научно-диагностического нефрологического центра г.Оренбурга. Теоретические положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, включены и используются в учебном процессе для студентов, ординаторов, аспирантов и педиатров-нефрологов, обучающихся на тематическом усовершенствовании по нефрологии на кафедре факультетской педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Заключается в проведении аналитического обзора отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме; ретроспективного анализа 2800 историй болезни детей с ТИБП за период с 2008 по 2018 гг, разработке индивидуальной карты обследования пациентов; проспективного наблюдения и обследования 120 пациентов с ТИБП; анализе полученных результатов и их статистической обработке.

Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации, осуществлялось на всех этапах работы и заключается в проведении специальных методов исследования; математико-статистической обработке и анализе результатов данного научного исследования.

Участие автора в сборе материала для исследования, в анализе и внедрении результатов – 100%.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Диссертационная работа выполнена в соответствии с комплексной темой кафедры факультетской педиатрии «Комплексное влияние факторов риска на формирование и прогрессирование хронической болезни почек у детей Оренбургского региона» (регистрационный номер АААА-А16-116112310053-0).

Соответствие паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки), а именно п. 5 (Клиника, диагностика и лечение врожденных и наследственных болезней), п. 6 (Внутренние болезни у детей).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 24 печатных работ, в том числе 9 - в научных рецензируемых журналах из Перечня ВАК РФ; 7 - в изданиях индексируемых в Web of Science Scopus, Google Scholar, 1 монография (в соавторстве).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 155 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике пациентов и методам исследования, 3 глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель содержит 312 источника литературы, из них 134 работы отечественных и 178 иностранных авторов. Список литературы составлен в соответствии с – ГОСТ 7.1 - 2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание».

Работа иллюстрирована 11 рисунками, 27 таблицами.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТУБУЛО-ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Тубуло-интерстициальная болезнь почек у детей, как медико-социальная проблема

Тубуло-интерстициальная болезнь почек (ТИБП) – это воспалительные (бактериальные и абактериальные) и невоспалительные повреждения тубуло-интерстициальной ткани почек с расположенными в ней сосудами (артериальными и венозными), лимфатическими протоками, нервными окончаниями, с вовлечением чашечно-лоханочной системы врожденного, наследственного или приобретенного генеза с исходом в нарастание необратимых морфологических изменений (тубуло-интерстициальный фиброз) параллельно со снижением функциональных возможностей почек, формированием хронической болезни почек [18].

Тубуло-интерстициальное поражение почек (ТИПП) – это гетерогенная группа заболеваний различной этиологии с преимущественным вовлечением в патологический процесс канальцев и интерстициальной ткани, в которые включены как воспалительные (бактериальные и абактериальные), невоспалительные, иммуновоспалительные, метаболические, токсические поражения [131].

В структуре ТИБП выделяют вторичные формы, ассоциированные с: уропатиями (врожденными пороками развития органов мочевой системы, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, уролитиаз), а также ТИБП как исход гемолитико-уремического синдрома (ГУС) и других болезней (сахарный диабет, ожирение, васкулиты и т.д.). В Международной классификации болезней X пересмотра ТИБП представлена шифрами N 10.0- N 16.8 [77].

При АОМС, пузырно-мочеточниковом рефлюксе повышение внутриуретерального и внутрилоханочного давления приводит к активации клеток канальцев и эндотелия сосудов [116] и способствует продукции ими различных медиаторов воспаления, которые обеспечивают приток моноцитов и лейкоцитов в область повреждения и формированию воспалительного инфильтрата [140]. Нефросклероз на фоне обструктивных уропатий формируется у 30-60% детей, несмотря на коррекцию порока (Khalib BA at all.) и приводит к развитию терминальной стадии хронической почечной недостаточности в 25-60% случаев (Рябцева А.В., 2008; Chertin В, 2014). Факторы, приводящие к формированию нефросклероза: предрасполагающие (инициирующие) - полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, склонность к повышенной продукции трансформирующего фактора роста; модулирующие факторы - инфекция мочевой системы, повышение внутрилоханочного давления).

Двусторонний нефролитиаз ассоциирует со множественными диффузными признаками тубуло-интерстициального поражения почек: кистозными изменениями канальцев, очагами склероза, диффузной гиперклеточностью, активацией юстагломерулярного комплекса [133].

В условиях нарушения обмена мочевой кислоты отмечено развитие клеточной сенсibilизации к антигенам базальной мембраны клубочков почек, а также к антигенам щеточной каемки эпителия проксимальных канальцев. При нарушении обмена мочевой кислоты ураты, как правило, накапливаются в большом количестве в интерстиции, фагоцитируются лейкоцитами при определенных условиях, при этом освобождаются медиаторы воспаления. При уратной и оксалатно-кальциевой кристаллурии обнаруживают выделение с мочой и повышение концентрации в крови маркеров поражения цитомембран - этаноламина, фосфоновых кислот и фосфолипаз. Rose GA (1990) выявили нарушения состава липидов и структуры цитомембран тубулярного эпителия, обусловленные воздействием токсического, иммунологического факторов,

кальцифицирующим мембранолизом (А.В.Папаян, Е.М. Овсянникова, Н.Д. Савенкова, Л.Н. Кошелева).

Используя данные спектральной лазерной сканирующей конфокальной микроскопии в экспериментальных исследованиях, F. Carl et al. (1998) доказали, что даже бессимптомная оксалурия оказывает повреждающее воздействие на тубулярный эпителий и инициирует воспалительный ответ с развитием лимфогистиоцитарной инфильтрации интерстиция. В дальнейших исследованиях C. Voorna et al. (2008) подтвердили полученные результаты и высказали предположение, что в основе данной клеточной реакции лежит продукция эпителиоцитами почечных канальцев хемотаксических факторов, таких, как моноцитный хемоаттрактантный протеин-1 [129].

Таким образом, тубуло-интерстициальная болезнь почек занимает ведущее место в структуре хронических заболеваний органов мочевой системы, приводящих к формированию хронической болезни почек (ХБП) и снижению качества жизни уже в детском возрасте (Н.А.Коровина, 2010; А.В.Папаян, Н.Д. Савенкова, 2010; А.А.Вялкова, 2002, 2010; *Kidney Disease Improving Global Outcomes*, 2012; *National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*, 2012).

1.2 Патогенетические механизмы инициации и прогрессирования тубуло-интерстициальной болезни почек у детей

Проблема изучения патогенетических механизмов инициации и прогрессирования ТИБП остается актуальной в педиатрии и нефрологии в связи с многообразием причин формирования ХБП, терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН), множественностью факторов, обуславливающих инициацию интерстициального повреждения почек [2, 38, 40, 83, 157, 168].

К факторам инициации интерстициального повреждения относят: интратенальный рефлюкс; активность бактериального воспаления, в т.ч. свойства микробных агентов; гемодинамические нарушения, токсическое действие лекарств, артериальную гипертензию, гипоксию, гиперфльтрацию в сохранных нефронах, протеинурию при гломерулонефритах [45, 46, 86, 87, 101, 119, 130, 173, 214, 238, 252].

Нарушение уродинамики - значимый фактор инициации интерстициального повреждения почек [6, 35, 190, 310]. Доказательствами роли ПМР в инициации ТИБП являются: ПМР обнаруживается у 85-100% детей и 50% взрослых со сморщиванием почек на фоне хронического пиелонефрита; у 30-60% детей с ПМР выявляется сморщивание почек; интерстициальный фиброз наблюдается у 25% детей с рецидивирующим пиелонефритом, из которых 30-50% имеют ПМР; частота сморщивания почек коррелирует со степенью рефлюкса, интерстициальный фиброз более типичен для рефлюкса на фоне хронического пиелонефрита, нежели для «стерильного» рефлюкса; интерстициальный фиброз может быть смоделирован созданием рефлюкса и инфицированием нижних мочевыводящих путей [63, 91, 103, 178, 213, 285].

Развитие интерстициального фиброза выявлено при III-V степени ПМР, двустороннем ПМР у 100% пациентов.

ПМР – один из ведущих механизмов нарушения уродинамики и развития ТИБП, осложненной хроническим пиелонефритом, рефлюкс-нефропатией у детей [151, 159, 223]. Локализация, размер и форма устья мочеточника способствуют формированию ПМР [228]. Существует предположение о зависимости между эктопией мочеточника и степенью ПМР [89, 121, 124, 134].

Д.М. Андреевой сформулировано предположение, что развитие интерстициального фиброза у детей с ПМР является не осложнением, а проявлением ПМР, то есть дисплазии почек [3]. При изучении ПМР установлено, что тХПН развивается преимущественно у больных с тяжелой степенью ПМР, а артериальная гипертензия наблюдается при любой степени ПМР и развивается при частых рецидивах хронического пиелонефрита [234, 236]. Тяжесть ПМР и степень выраженности морфологических изменений находятся в прямой зависимости [218, 254]. Установлена зависимость формирования интерстициального фиброза от ПМР: чем меньше степень ПМР, тем большее значение имеет ренальная инфекция в формировании ТИБП [12, 158]. Длительно существующий ПМР приводит к деструкции и сморщиванию почек [256]. Р.А. Жетищев, проведя прижизненные морфологические исследования ткани почек больных с рефлюкс-нефропатией (РН), установил, что у 15% обследованных детей с хроническим пиелонефритом на фоне ПМР развивается интерстициальный фиброз, у 10% больных формирование хронического пиелонефрита произошло на фоне дисплазии почечной паренхимы [33].

Нефросклероз развивается чаще у детей до 5-летнего возраста, а у детей более старшего возраста происходит формирование антирефлюксного механизма, связанного с увеличением длины интрамурального отдела мочеточника, приводящего к уменьшению чувствительности паренхимы почек к различным инфекционным агентам [125].

В настоящее время обсуждаются 3 основных механизма модуляции и инициации интерстициального повреждения почек при ПМР: дисплазия почечной

ткани в сочетании с ПМР; «стерильный» персистирующий ПМР, первичный запускающий иммунологический механизм развития нефросклероза; деструкция почки в результате инфицированного ПМР в чашечно-лоханочную систему и сосочки. Эти механизмы могут существовать как в отдельности, так и в сочетании друг с другом [23, 130, 172, 195, 291, 301].

Повреждение почечной паренхимы наиболее часто отмечаются при инфицировании интратенального рефлюкса [11, 200]. Однако, возможен интратенальный рефлюкс стерильной мочой с развитием абактериального ТИПП с исходом в интерстициальный фиброз [155, 268, 295].

Ренальная инфекция является одним из основных факторов, приводящих к инфильтрации почечного интерстиция воспалительными клетками с последующей выработкой ими медиаторов воспаления и фиброгенеза [19].

Установлено, что при ПМР высокой степени происходит нарушение внутрпочечной гемодинамики путем снижения артериального кровотока вследствие повышения внутримоханочного и внутрикательцевого давления [199]. Доказано, что у пациентов с нарушениями уродинамики возникает микробно-воспалительное поражение почек в сочетании с нарушением внутримоганной гемодинамики, приводящих к формированию стойкой ишемии почки с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), приводящие к развитию артериальной гипертензии ренального генеза [10, 44]. Установлено, что ангиотензин II, продукт активации РААС, является медиатором оксидативного стресса, стимулирует высвобождение просклеротических цитокинов и факторов роста, стимулирует активацию фибробластов [10, 44]. Патологический механизм ТИБП включает оксидативный стресс, воспаление и эндотелиальную дисфункцию [26, 114, 180].

Известна роль САКУТ (congenital abnormalities of kidneys and urinary tract) - сочетаний врождённых аномалий почек и мочевого тракта [260], в развитии ТИБП, особенно у 2/3 детей грудного и раннего возраста, у которых формируется

ХБП. При гипоплазии почек в 53,6% случаев развивается ХБП, дисплазии почек - в 13,9 % случаев, в то время как на долю гломерулопатий приходилось лишь 6,8 % [141, 142]. В России за последние 5 лет отмечается рост частоты врождённых пороков органов мочевой системы, в т.ч. САКУТ у детей [37].

Механизмами инициации (повреждения) интерстициального повреждения почек являются нарушение уродинамики (САКУТ, степень и длительность воздействия ПМР), внутривисочечной гемодинамики, ренальной инфекции.

В последние годы обсуждается роль генетической предрасположенности; дисплазии почечной ткани; эндотелиальной дисфункции в развитии ТИБП с активацией выработки цитокинов и факторов роста, развитием артериальной гипертензии, протеинурии [105, 118, 122, 132, 145, 162, 217, 245, 308].

Прогрессирование хронических заболеваний почек (ХЗП) с формированием ХБП требует проведения заместительной почечной терапии, в т.ч. в последующем - трансплантации почек и является одной из актуальных проблем нефрологии [31, 39, 156, 210, 231, 242].

В связи с этим, важным является оценка скорости прогрессирования болезни и своевременное использование адекватной терапии с целью замедления этого процесса [21, 41, 113, 163, 164, 233, 267, 288, 292, 293].

В детском возрасте возможно обратное развитие хронического повреждения почек и восстановление функции органа, поэтому раннее выявление, своевременное лечение ХЗП является важной предпосылкой для предупреждения или отдаления ХБП, тХПН [21, 28, 36, 49, 64, 73, 82, 106, 112, 206, 225, 257, 284].

Механизмы прогрессирования – это факторы или группа факторов, приводящих к развитию нефросклероза, которые рассматриваются как патологический ответ организма на альтерацию иммунной или неиммунной природы [47, 51].

В настоящее время выделяют шесть групп механизмов прогрессирования нефросклероза: клеточно-молекулярные, бактериальные, гемодинамические, уродинамические, метаболические, коагуляционные [85, 182, 187, 232].

Одним из значимых механизмов прогрессирования ТИБП является «неиммунный» гемодинамический механизм с развитием внутриклубочковой гипертензии и гиперфльтрации [7, 25, 43, 51, 96, 99, 109, 120].

Большое значение в прогрессировании ТИБП отводят бактериальному компоненту [161, 212], таким патогенным потенциалам микроорганизмов как биоцины, адгезины, инвазины, импедины, экзотоксины, метаболические особенности микробной клетки.

Клеточно-молекулярные механизмы склерозирования представляют собой местные почечные проявления общепатологических механизмов воспаления и фиброза, которые являются следствием локального баланса между эндокринными, паракринными (на соседние клетки) и аутокринными (на синтезирующую их клетку) факторами, регулирующими пролиферацию и синтетическую функцию фибробластов [127, 175, 205].

Клеточные механизмы повреждения тубуло-интерстициальной ткани почек представлены: Т-лимфоцитами, моноцитами-макрофагами, нейтрофилами, тромбоцитами, системой комплемента, цитокинами и факторами роста [127, 175].

В клинических и экспериментальных наблюдениях доказано, что развитие протеинурии четко совпадает с развитием моноцитарного инфильтрата, а выраженность протеинурии прямо пропорциональна количеству моноцитов в тубуло-интерстициальной ткани [206, 216]. Нейтрофилы - источник многочисленных факторов повреждения, среди которых: протеолитические ферменты, свободные радикалы кислорода (анион супероксиди O_2^- , H_2O_2 , $-OH$), катионные белки, прокоагулянтные факторы, фактор активации тромбоцитов [264].

Тромбоциты - одна из центральных клеток воспалительной реакции, содержит медиаторы воспаления: протеолитические ферменты, вазоактивные амины, простагландины, фактор хемотаксиса нейтрофилов и моноцитов, митогенный фактор. Гистамин, серотонин повышают резистентность эфферентной артериолы, что способствует снижению капиллярного кровотока и повышению внутрикапиллярного давления, в результате чего повышается проницаемость эндотелия и усиливается поступление макромолекул в тубуло-интерстициальную ткань почек. Катионные белки повышают проницаемость эндотелия [296].

В последнее десятилетие пристальное внимание в механизмах прогрессирования заболеваний почек уделяется цитокинам и факторам роста [5, 13, 27, 42, 75, 102, 185, 220].

Цитокины - это продуцируемые клетками белково-пептидные факторы, осуществляющие короткодистантную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий. Цитокины определяют выживаемость клеток, стимуляцию или ингибирование их роста, дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз клеток [48]. Цитокины – гормоноподобные молекулы, действие которых на клетку-мишень опосредуется высокоспецифичными высокоаффинными мембранными рецепторами [140]. В отличие от классических гормонов большинство цитокинов является молекулами локального (паракринного) действия. Они продуцируются и утилизируются клетками, находящимися в тесной близости. Возможно и аутокринное действие цитокинов, т.е. действие на ту же клетку, которая секретировала данный цитокин. После выделения клетками-продуцентами цитокины имеют короткий период полувыведения из кровотока. До 50% циркулирующих цитокинов интернализуется в течение 30 минут. Выведение катаболизированных цитокинов из организма осуществляется печенью и почками [50].

К системе цитокинов в настоящее время относят около 200 индивидуальных полипептидных веществ [107]. Среди всех известных к настоящему времени секретируемых клетками регуляторных факторов две группы цитокинов являются наиболее хорошо изученными и, в связи с этим, наиболее часто используемыми в диагностических целях. Это факторы роста и цитокины иммунной системы [294].

Цитокины иммунной системы характеризуются следующими общими свойствами: синтезируются в процессе реализации механизмов естественного или специфического иммунитета; проявляют свою активность при очень низких концентрациях (порядка 10-11 ммоль/л); служат медиаторами иммунной и воспалительной реакций и обладают аутокринной, паракринной и эндокринной активностью; действуют как факторы роста и факторы дифференцировки клеток (при этом вызывают преимущественно медленные клеточные реакции, требующие синтеза новых белков); образуют регуляторную сеть, в которой отдельные элементы обладают синергическим или антагонистическим действием; обладают плеiotропной (полифункциональной) активностью [110].

Идентификация цитокинов может проводиться по их биохимическим и биологическим свойствам, а также по типам рецепторов, посредством которых цитокины осуществляют свои биологические функции [107]. В зависимости от того, какие клетки иммунной системы преимущественно синтезируют тот или иной цитокин, различают интерлейкины, монокины и лимфокины. В настоящее время 37 интерлейкинов имеют цифровые обозначения (ИЛ-1 - ИЛ-37), остальные цитокины буквенные: CSF (колониестимулирующие факторы), OSM (онкостатин М), LIF (фактор, ингибирующий лейкозные клетки), NGF (фактор роста нервов), CNTF (цилиарный нейротрофический фактор), ФНО (фактор некроза опухолей), интерфероны (INF) и т.д.

Цитокины иммунной системы условно подразделяют на 4 следующие группы: гемопоэтические факторы (CSF-G,-M,-GM, ИЛ-3 и ИЛ-7, эритропоэтин)

– стимуляторы роста и созревания незрелых кроветворных клеток. Регуляторы естественного иммунитета – провоспалительные цитокины (ИЛ-1 и ИЛ-6, ФНО- α , хемокины - ИЛ-8, MCP-1, RANTES и др.). Они участвуют в неспецифической защите организма от бактериальных и вирусных инфекций. Их основными мишенями являются клетки-фагоциты – макрофаги и гранулоциты. Цитокины, регулирующие специфические иммунные реакции (ИЛ-2 и ИЛ-4, трансформирующий фактор роста- β и др.). Эти белки участвуют в активации, росте и дифференцировке зрелых лимфоцитов. Цитокины, регулирующие воспалительные реакции, развивающиеся в процессе специфического иммунного ответа - INF- γ , лимфотоксин, ИЛ-5, ИЛ-10 и др. Их основная функция – активация неспецифических эффекторных клеток: цитотоксических макрофагов и естественных киллеров [153].

Спектры биологических активностей цитокинов иммунной системы в значительной степени перекрываются: один и тот же процесс может стимулироваться в клетке более чем одним цитокином. Во многих случаях в действиях цитокинов наблюдается синергизм. Антигенная стимуляция приводит к секреции цитокинов “первого поколения” – ИЛ-1 и ИЛ-6, ФНО- α , которые индуцируют биосинтез центрального регуляторного цитокина ИЛ-2, а также ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, INF- γ и др. В свою очередь, цитокины “второго поколения” влияют на биосинтез ранних цитокинов. Такой принцип действия позволяет не только регулировать иммунный ответ, но и амплифицировать его, вовлекая в реакцию все возрастающее число клеток [294].

Основными клетками-продуцентами цитокинов иммунной системы являются Т-хелперы и макрофаги, которые выполняют главные функции в поддержке приобретенного и врожденного иммунитета. Т-хелперы 1 типа (Тх1) продуцируют ИЛ-2 и INF- γ , тогда как Т-хелперы 2 типа (Тх2) - ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-10 и ИЛ-13. Тх1 осуществляет хелперную функцию в формировании клеточного иммунитета, а Тх2 – гуморального [294].

Действие цитокинов тесно связано с физиологическими и патофизиологическими реакциями организма. При этом происходит модуляция как локальных, так и системных механизмов защиты. Одной из важнейших функций системы цитокинов является обеспечение согласованного действия иммунной, эндокринной и нервной системы в ответ на стресс [110]. Усиление продукции определённых цитокинов воспаления или факторов, стимулирующих рост лимфоцитов, может лежать в основе некоторых заболеваний. В то же время снижение уровня ряда цитокинов также способно провоцировать заболевание [152, 235, 244, 250].

ИЛ-1 - медиатор острого и хронического воспаления, выполняет много важных функций: воздействуя на гипоталамус, вызывает лихорадку; стимулирует выход нейтрофилов из костного мозга; активирует лимфоциты и нейтрофилы, индуцирует хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов, хемотаксис макрофагов, пролиферацию эндотелиальных клеток и остеобластов, стимулирует дифференцировку и пролиферацию В-клеток, высвобождение факторов, связанных с ростом и дифференцировкой миелоидной и лимфоидной клеточных линий, играет роль в регуляции и транскрипции гена ИЛ-2 и гена ИЛ-3 в определенных Т-клеточных линиях [294].

Основным источником продукции ИЛ-1 являются фагоцитирующие мононуклеары различной тканевой локализации: макрофаги и моноциты периферической крови и перитонеального экссудата, купферовские клетки печени, клетки Лангерганса, клетки микроглии нервной ткани. Активными продуцентами ИЛ-1 являются также эндотелиоциты. Кроме того, способностью секретировать данный цитокин обладают Т-лимфоциты и В-лимфоциты, фибробласты, кератиноциты, нейтрофилы. Среди набора веществ, вызывающих продукцию ИЛ-1, наиболее активны компоненты клеточной стенки бактерий и цитокины, появляющиеся в очаге воспаления в ходе развития защитной реакции [294].

Биологическая активность ИЛ-1 реализуется через взаимодействие с рецепторами, представленными на поверхности клеток-мишеней. ИЛ-1 помимо участия в специфическом иммунном реагировании выступает в качестве одного из главных медиаторов, ответственных за развитие неспецифических форм защиты - формирования местной воспалительной реакции и острофазного ответа на уровне организма при инфекционном поражении. Известны факторы, снижающие биологическую активность ИЛ -1. К ним, прежде всего, относят глюкокортикоиды и простагландины. Из экзогенных факторов следует указать на циклоспорин А [95].

ИЛ-6 продуцируется активированными моноцитами или макрофагами, эндотелиальными клетками, фибробластами, активированными Т-клетками, а также рядом клеток, не являющихся иммунными. Этот мономер с молекулярной массой 19-34 kDa является фактором дифференцировки В-клеток, способствуя созреванию В-лимфоцитов в антителопродуцирующие клетки. ИЛ-6 индуцирует синтез белков острой фазы, в связи с чем, также как и ИЛ -1 и ФНО- α , может быть отнесен к цитокинам воспаления. По многообразию клеточных источников продукции и мишеней биологического действия ИЛ-6 является одним из наиболее активных цитокинов, участвующих в реализации иммунного ответа и воспалительной реакции [287].

Источником рассматриваемого цитокина являются многие типы клеток: Т-хелперы, моноциты-макрофаги, фибробласты, эндотелиальные клетки, кератиноциты. Активный синтез ИЛ-6 начинается сразу после воздействия на клетки бактерий, вирусов, митогенов, различных медиаторов. Быстрая и выраженная реакция на всю эту многообразную группу эндогенных и экзогенных веществ указывает на то, что данный цитокин относится к категории ранних медиаторов. Подобное свойство имеет особое значение в быстром формировании реакции организма на внедрение чужеродных патогенов или при повреждении тканей [193, 297, 299].

Спектр биологического действия ИЛ-6 достаточно широк и реализуется не в увеличении пролиферации клеток-мишеней, а в обеспечении дифференцировки этих клеток на поздних стадиях развития. Являясь костимулятором, данный цитокин подготавливает пролиферативный ответ Т-клеток на митоген или антиген, обеспечивает усиление продукции ИЛ-2 Т-хелперами, распознанными антигеном. Кроме того, ИЛ-6 обладает пирогенными свойствами, а также, действуя на клетки мозга, способствует выбросу адренокортикотропного гормона (АКТГ). Совокупность свойств ИЛ-6 как фактора дифференцировки ставит его в единый ряд с наиболее важными эндогенными регуляторами иммунных и воспалительных процессов в организме [167].

ИЛ-8 относится к группе хемокинов, основное свойство которых обеспечивать хемотаксис в зону воспаления различных типов клеток: нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов, Т-клеток. ИЛ-8 обладает выраженными провоспалительными свойствами, вызывая экспрессию молекул межклеточной адгезии и усиливая прилипание нейтрофилов к эндотелиальным клеткам и субэндотелиальным матричным белкам, что свидетельствует о его основной роли в опосредовании воспалительного ответа и формировании отека мозга [221].

Клетками-продуцентами ИЛ-8 являются макрофаги, лимфоциты, эпителиальные клетки, фибробласты, клетки эпидермиса.

Основная функция ИЛ-8 - выступать в качестве хемоаттрактанта для нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, эозинофилов. Помимо этого, ИЛ-8 усиливает адгезивные свойства нейтрофилов, изменяя экспрессию интегринов и других соединений с адгезивными свойствами [201]. Свойства ИЛ-8 вызывать миграцию клеток и способствовать их адгезии определяют его как активного участника острой воспалительной реакции в местах проникновения патогена. Повышенный уровень ИЛ-8 ассоциируется с хроническими и острыми воспалительными состояниями и коррелирует с тканевой инфильтрацией нейтрофилов при ревматоидном артрите, язвенном колите [81, 191].

ИЛ-10 - лимфокин с молекулярной массой 17-21 kDa, продуцируемый Т-клетками, может рассматриваться как антагонист ряда цитокинов. ИЛ -10 тормозит пролиферативный ответ Т-клеток на антигены и митогены, а также подавляет секрецию активированными моноцитами ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ -6. В то же время ИЛ -10 стимулирует секрецию Ig В-клетками. ИЛ -10 может стимулировать синтез IgE [194, 229] .

В группу факторов некроза опухолей включают ФНО- α и ФНО- β (лимфотоксин). ФНО- α и ФНО- β представляют собой полипептиды с молекулярной массой около 17 kDa. ФНО- α является продуктом моноцитов/макрофагов, эндотелиальных, тучных и миелоидных клеток, клеток нейроглии, в особых случаях – активированных Т-лимфоцитов [237]. Существует три основных направления действия ФНО: цитотоксическое, направленное на клетки опухоли либо клетки, пораженные вирусами; иммуномодулирующее и противовоспалительное, вызываемое активацией макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов и эндотелиальных клеток; влияние на метаболизм, способный привести к гипергликемии, резорбции кости и увеличению мышечного гликогенолиза, т.е. кахексии, наблюдаемой при некоторых паразитарных инфекциях [196]. В результате высвобождения ФНО повышается проницаемость капилляров, повреждается эндотелий сосудов, возникает внутрисосудистый тромбоз [197].

К склерозирующим цитокинам относится ТФР- β [139, 147, 169, 226, 255, 277, 289]. Он обладает хемотаксической активностью для моноцитов, Т-лимфоцитов, нейтрофилов и фибробластов; подавляет продукцию ИЛ-2, зависимую пролиферацию Т-лимфоцитов и экспрессию рецептора для ИЛ-2; подавляет продукцию иммуноглобулинов за исключением IgA (повышается); стимулирует продукцию цитокинов моноцитами и подавление активности клеток по мере их созревания; подавляет пролиферацию эпителиоцитов, эндотелиоцитов, фибробластов, Т и В лимфоцитов; оказывает двойственное действие на

мезангиоциты (в низких концентрациях – митогенное, в высоких – подавляющее), способствует синтезу и метаболизму внеклеточного матрикса; повышает продукцию белков матрикса (коллагена и протеогликанов), снижает резорбцию матрикса, повышает продукцию интегринов, необходимых для взаимодействия клеток и матрикса [148, 149, 170, 183, 188, 198, 227, 249, 280, 289, 302].

Поскольку цитокины являются локальными медиаторами, более целесообразно измерять их уровни в соответствующих тканях после экстракции тканевых протеинов или в естественных жидкостях, например, в слезе, смывах из полостей, моче, спинномозговой жидкости и т.д. Уровни цитокинов в сыворотке или других биологических жидкостях отражают текущее состояние работы иммунной системы, т.е. синтез цитокинов клетками организма *in vivo* [60, 66, 75, 92, 116, 123].

При оценке уровней цитокинов необходимо помнить, что цитокины являются антигеннеспецифическими факторами. Поэтому специфическая диагностика инфекционных, аутоиммунных и аллергических заболеваний с помощью определения уровня тех или иных цитокинов невозможна [27, 296]. Тем не менее, изучение уровней цитокинов позволяет получить информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток; о тяжести воспалительного процесса, его переходе на системный уровень и прогнозе; о соотношении процессов активации Т-хелперов 1 и 2 типов, что очень важно при дифференциальной диагностике ряда инфекционных и иммунопатологических процессов; о стадии развития ряда аллергических и аутоиммунных заболеваний [278]. Кроме того, определение уровней цитокинов используется при применении новых иммуномодулирующих препаратов на основе рекомбинантных цитокинов и их антагонистов для изучения фармакокинетики этих препаратов, а также их способности индуцировать синтез других цитокинов [27, 307].

Дисбаланс эндогенной продукции про- и противовоспалительных цитокинов (гиперпродукция определенных факторов некроза опухоли и интерлейкинов) является прогностически неблагоприятным фактором и свидетельствует о прогрессировании инфильтративно-склеротических изменений в почках у больных с ПМР [61, 84, 88, 90].

Исследованиями последних лет установлено участие компонентов РААС в прогрессировании ТИБП [61, 150, 253, 282, 305]. Доказано, что ангиотензин II участвует в процессе фиброгенеза, вызывая фенотипические изменения фибробластов, превращая их в миофибробласты (α-гладкомышечные актинозитивные клетки) [239, 290]. В экспериментальной модели при длительном введении ангиотензина II крысам у них развивалась атрофия и дилатация канальцев, инфильтрация ткани моноцитами и фиброз интерстиция с отложением в нем коллагена IV типа [251, 261, 306]. Культуры фибробластов почечного интерстиция также имеют рецепторы к ангиотензину II, поэтому после его введения происходит ускорение клеточной пролиферации, экспрессия и синтез белков внеклеточного матрикса, таких как фибронектин, а также ТФР-β [311]. При этом присутствие миофибробластов в ТИТП тесно коррелирует с распространенностью интерстициального фиброза и состоянием почечных функций [189, 249].

Канальцевые клетки также играют роль в патогенезе интерстициального фиброза [263]. Их деятельность может быть стимулирована выбросом ангиотензина II, цитокинов и факторов роста из поврежденной гломерулы. В экспериментальной модели крысы с протеинурией отличаются повышением активности ангиотензинконвертирующего фермента (АКФ) и увеличением продукции и экскреции в канальцевых клетках ангиотензина II [262]. На основании описанного выше, создана теория о стимулирующем влиянии протеинурии на РААС при ТИБП [215].

Одним из значимых механизмов прогрессирования ТИБП является «неиммунный» гемодинамический механизм с развитием внутриклубочковой

гипертензии и гиперфльтрации [7, 25, 43, 51, 96, 99, 108, 120]. В эксперименте установлено, что при развитии ТИБП функциональная способность почек сохранялась за счет изменений внутрпочечной гемодинамики, проявляющихся гиперперфузией почек в сохранившихся нефронах. Со временем в этих почках развивался гломерулосклероз [57]. Клубочковая фильтрация в нефроне определяется величиной почечного кровотока, градиентом гидростатического давления, коллоидно-осмотическим давлением крови, коэффициентом ультрафильтрации, которые зависят от состояния afferentной и efferentной артериол [93, 98, 115, 192]. При расширении afferentной и сужении efferentной артериол развивается внутриклубочковая гипертензия. Ангиотензин II и эндотелин I действуют на afferentную артериолу, вызывая ее спазм, определяя, таким образом, развитие почечной гипертензии [171].

Повышение внутрпочечного давления повреждает эндотелиоциты, способствуя повышению проницаемости базальных мембран капилляров клубочков для различных компонентов плазмы, в том числе, белков, липидов, кальция, различных органических кислот, что приводит к развитию альбуминурии/протеинурии [79, 97, 219, 266, 308]. Другой причиной повышения внутрпочечного давления является системная артериальная гипертензия [126, 137, 246]. Системная артериальная гипертензия возникает в результате ТИБП и, в то же время, усугубляет течение интерстициального поражения, способствуя прогрессированию нефросклероза [29, 55, 78, 186, 209]. Сформулирована гипотеза, согласно которой уменьшение количества функционирующих нефронов приводит к снижению экскреции натрия и воды, что способствует увеличению объема циркулирующей крови и артериального давления [208]. Развитие артериальной гипертензии приводит к активации фибробластов и выработки ими рыхлой волокнистой неоформленной (недифференцированной) соединительной ткани, то есть, развитию нефросклероза [240, 247, 300].

При развитии внутрипочечной артериальной гипертензии повышенное гидростатическое давление воздействует на базальную мембрану капилляров, включая мезангиум, способствуя повышению ее проницаемости и развитию протеинурии [312]. Вследствие выше описанного, накопление мезангиумом низкомолекулярных белков, нарушение их утилизации приводит к его расширению и пролиферации, в результате чего формируется фокально-сегментарный гиалиноз и склероз клубочков. Установлено, что при склерозе сосудистого полюса клубочка тХПН развивается со скоростью, независимой от течения основного заболевания. Ангиотензин II кроме прямого гемодинамического эффекта способен также активизировать пролиферацию мезангиоцитов, подавлять синтез оксида азота, стимулировать экспрессию молекул адгезии на клетках эндотелия с последующим вовлечением моноцитов в интерстиций, стимулировать продукцию факторов роста и цитокинов клетками мезангиума и макрофагами, что способствует синтезу внеклеточного матрикса фибробластами, а также активировать синтез эндотелина-I в почке [154, 270, 271, 272, 274, 303]. Кроме того, ангиотензин II способствует развитию оксидантного стресса, который служит универсальным патологическим механизмом прогрессирования тХПН [196, 258, 273, 275, 304]. Таким образом, внутриклубочковая гипертензия и гиперфльтрация способствуют усилению протеинурии, активации цитокинов и факторов роста, накоплению внутриклеточного матрикса, приводя к развитию нефросклероза, и, следовательно, являются факторами прогрессирования ТИБП [146, 224].

Начиная с восьмидесятых годов прошлого века, внимание нефрологов сосредоточено на изучении токсического действия протеинурии при гломерулопатиях на интерстициальную ткань с развитием ее повреждения [74, 135, 160, 184, 204, 211, 230, 243, 248, 265, 276, 298, 310]. Сформулирована гипотеза о развитии интерстициального фиброза при повреждении интерстиция ультрафильтратом плазмы («первичной» мочой), попадающей в интерстиций

через «экстратерриториальные» клубочковые капилляры, обнаруживаемые в синехиях, связывающих сосудистый пучок с капсулой Боумена [177, 203]. Эти капилляры продолжали фильтровать мочу. Первичная моча попадает в интерстиций, осумковывается, приводя к дегенеративным изменениям почечных канальцев и, в итоге, коллапсу тубуло-интерстициальной ткани с развитием в ней склеротических изменений [176].

Внимание педиатров и нефрологов привлечено к проблеме нарушения системы гемостаза в патогенезе нефросклероза [130]. Коагуляционные механизмы прогрессирования ТИБП включают повреждение циркулирующими иммунными комплексами эндотелия с последующим выделением эндотелина-1. Эндотелин-1 способствует выделению просклеротических цитокинов и факторов роста, запуску альтернативного пути активации системы комплемента, что, в свою очередь, приводит к активации XIII фактора системы гемостаза, выделению эндотелием фактора Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена, простациклина. Эти биологически активные субстанции приводят к вовлечению в процесс гемостаза тромбоцитов, выделению тромбоцитарного фактора роста, т.е., заинтересованности плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, приводящей к развитию гиперкоагуляции, ингибированию антитромбина III и, в итоге, активации фибробластов [130, 185, 264].

Большое значение в прогрессировании ТИБП отводят бактериальному компоненту [161, 212]. В частности, таким патогенным потенциалам микроорганизмов как биоцины, адгезины, инвазины, импедины, экзотоксины, метаболические особенности микробной клетки. Эти свойства бактерий способствуют формированию антибиотикорезистентности и других факторов агрессии и защиты микроорганизмов, приводящих к постоянно рецидивирующему течению микробно-воспалительного поражения тубуло-интерстициальной ткани почек с исходом в интерстициальный фиброз [212]. У детей с часто рецидивирующим течением пиелонефрита увеличивается продукция

медиаторов воспаления с развитием нефросклероза [84, 88, 90]. Этот факт способствует развитию более выраженных как морфологических, так и функциональных тубуло-интерстициальных изменений почек [52, 144, 202, 241, 259]. Каждое последующее обострение ренальной инфекции расширяет зону ТИБП, способствуя процессам фиброгенеза [85, 86, 89].

Таким образом, в настоящее время известны отдельные группы факторов, участвующие в прогрессировании ТИБП. Одни и те же факторы являются как иницирующими интерстициальное повреждение, так и участвующими в прогрессировании ТИБП. Все факторы прогрессирования являются взаимно обуславливающими и взаимно зависимыми [174, 179, 269]. Вместе с тем, в литературе недостаточно научных исследований по изучению клинико-патогенетической роли эндотелиальной дисфункции при тубуло-интерстициальной болезни почек у детей.

1.3 Эндотелиальная дисфункция и патология почек у детей

Исследования последних лет существенно изменили представления о роли эндотелия сосудов в общем гомеостазе. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) является центральным звеном патогенеза таких хронических болезней, как атеросклероз, артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая болезнь почек (ХБП) и др. При этом эндотелиальная дисфункция носит системный характер и обнаруживается не только в крупных сосудах, но и в микроциркуляторном русле [133].

В настоящее время стало очевидным, что эндотелий сосудов – это активная метаболическая система, поддерживающая сосудистый гомеостаз путем осуществления ряда важнейших функций: модулирования тонуса сосудов, регуляции транспорта растворенных веществ в клетки сосудистой стенки, роста этих клеток; формирования внеклеточного матрикса; защиты сосудов от возможного неблагоприятного действия циркулирующих клеток и субстанций; регуляции хемотаксических, воспалительных и репаративных процессов в ответ на локальное повреждение [129].

Эндотелиальная дисфункция является одним из важнейших звеньев развития интерстициального воспаления и фиброза при прогрессирующих формах поражения почек [60].

Под дисфункцией эндотелия понимают нарушение равновесия между продукцией вазодилатирующих, атромбогенных, антипролиферативных факторов с одной стороны и вазоконстрикторных, протромботических и пролиферативных веществ, которые продуцирует эндотелий — с другой. Выделяют четыре формы ЭД: вазомоторную, тромбофилическую, адгезивную и ангиогенную [82].

Причинами эндотелиальной дисфункции могут быть различные факторы: гипоксия тканей, возрастные изменения, свободнорадикальное повреждение, дислиппротеинемия, действие цитокинов, гипергомоцистеинемия, гипергликемия, гипертензия, экзогенные и эндогенные интоксикации [87].

Дисфункция эндотелия может привести к структурным повреждениям в организме: ускорению апоптоза, некрозу, десквамации эндотелиоцитов. Однако функциональные изменения эндотелия, как правило, предшествуют морфологическим изменениям в сосудистой стенке [67].

Вследствие того, что эндотелиальная дисфункция является ранним проявлением, она может иметь прогностическое значение. Нарушение работы эндотелия в настоящее время исследуется многими зарубежными и отечественными авторами, в том числе и у пациентов с патологией почек, которая занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости у детей. В последние десятилетия наблюдается увеличение количества пациентов с хронической почечной патологией, как приобретенного характера, так и на фоне врожденной патологии органов мочевой системы. Рост числа заболеваний можно объяснить общим ухудшением состояния окружающей среды, а также улучшением диагностики заболеваний [127].

Актуальность проблемы повышается с учетом высокого риска формирования прогрессирующих форм хронической почечной патологии с развитием ХБП V стадии - конечной стадии заболеваний почек и инвалидизации ребенка. В связи с этим, особое внимание уделяется проблеме ранней диагностики прогрессирующих заболеваний почек, выявлению латентно протекающих нефрологических заболеваний. Раннее выявление заболевания почек позволяет замедлить прогрессирование нефропатии, а в ряде случаев даже предотвратить утрату функции почек. В то же время поздняя диагностика нефропатий непосредственно ассоциирована с более высокой смертностью, более тяжелым течением сопутствующих состояний [67].

Маркерами ЭД считаются повышение уровней эндотелина-1, циркулирующего фактора Виллебранда, ингибитора активации плазминогена-1, снижение эндотелиального синтеза оксида азота, растворимой фракции молекулы

сосудистой клеточной адгезии-1, гомоцистеина, тромбомодулина, появление микроальбуминурии.

Интегральным маркером кардиоренальных взаимоотношений является микроальбуминурия (МАУ) [217]. Основным механизмом попадания альбуминов в мочу – непосредственное поражение эндотелия сосудов. В результате гломерулярный барьер становится проницаем для мелкодисперсной (высокоселективной) фракции белка – альбуминов. Учитывая, что почки наиболее богатый артериолами орган в организме, системное поражение эндотелия будет проявляться в виде альбуминурии. Отсюда феномен, что наличие микроальбуминурии, как правило, коррелирует с признаками эндотелиальной дисфункции по результатам теста эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии. Отмечена также прямая взаимосвязь между наличием и выраженностью артериальной гипертензии и микроальбуминурии. Кардиоваскулярные риски начинают расти, по крайней мере, с уровня микроальбуминурии более 4,8 мкг/мин. Поэтому в настоящее время предлагается градация на оптимальную микроальбуминурию (менее 10 мг/сут), нормомикроальбуминурию (10-20 мг/сут) и нормально повышенную микроальбуминурию (20-30 мг/сут). Вероятно, идеальным является минимальный уровень альбуминурии или ее отсутствие.

Таким образом, клубочковая гиперфилтрация и повреждение эндотелия сосудов (эндотелиальная дисфункция), очевидно, являются основными механизмами появления микроальбуминурии [36].

Согласно данным Poliak V. с соавторами (1991), морфологические признаки эндотелиальной дисфункции при хроническом течении заболевания почек коррелируют с прогрессирующим падением функции почек, развитием склероза и являются фактором неблагоприятного прогноза.

Исследования, проведенные Landray M.J. с соавторами (2004) и Stam F. с соавторами (2006), являются клиническим подтверждением наличия прямой

корреляции СКФ с биомаркерами эндотелиальной дисфункции даже у пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек.

По данным Christopher R. Martens и David G. Edwards (2011), имеется три потенциальных механизма развития эндотелиальной дисфункции при хронической патологии почек: оксидативный стресс, дефицит L-аргинина, увеличение уровня асимметричного диметиларгинина (АДМА)

Оксидативный (окислительный) стресс является одним из наиболее широко изученных механизмов эндотелиальной дисфункции. Окислительный стресс определяется как нарушение баланса между избыточным образованием свободных радикалов и недостаточности механизмов антиоксидантной защиты [14]. Оксидативный стресс имеет важное значение в прогрессировании, т.к. с ним связано развитие эндотелий-зависимой вазодилатации. Доказано участие свободных радикалов в инактивации оксида азота и развитии эндотелиальной дисфункции [133].

По данным зарубежных исследований, выявлена корреляция между маркерами оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункцией [281].

Вторым важным звеном в цепи механизмов, ведущих к развитию дефицита оксида азота и эндотелиальной дисфункции при патологии почек является дефицит L-аргинина [127].

Синтез L-аргинина происходит в проксимальных канальцах почек и снижается с потерей функциональной почечной массы. Несмотря на снижение синтеза L-аргинина, концентрация его в плазме крови у пациентов с хронической патологией почек поддерживается на нормальном уровне, что может быть связано с повышенной выработкой L-аргинина скелетной мускулатурой и с нарушением транспорта L-аргинина из-за увеличения в организме уремических токсинов (мочевина является важным ингибитором транспорта L-аргинина). Оба механизма могут маскировать снижение синтеза L-аргинина, поддерживая его нормальные плазменные концентрации [14].

Эндотелий принимает самое активное участие в регуляции сосудистого тонуса, вырабатывая различные биологически активные вещества. По своему действию вазоактивные вещества делятся на вазоконстрикторы и вазодилататоры.

Эндотелин — пептид, состоящий из 21 аминокислоты, самый мощный из ныне известных вазоконстрикторов, с несравнимо более сильным и длительным действием, чем ангиотензин II.

Изучение роли эндотелина-1 показало, что единственная изоформа, которая обнаружена в эндотелиальных клетках аорты, хотя эндотелин-1 также присутствует в других органах, включая мозг, сердце, лёгкие, почки. Ранее считалось, что эндотелин-1 синтезируют исключительно эндотелиальные клетки. Доказано, что этой способностью обладают почечные эпителиальные клетки, мезангиальные клетки, лейкоциты, макрофаги, кардиомиоциты, гладкомышечные клетки. Его синтез регулируется аутокринным способом.

Синтез эндотелина-1 регулируют физиохимические факторы, такие как пульсационное растяжение, напряжение давления потока и рН. Сильнейшим стимулом для синтеза эндотелина-1 является гипоксия, что важно учитывать при ишемии.

Концентрация циркулирующего эндотелина-1 зависит от природы и величины стимула, варьируя от незначительного превышения нормальных значений до 20–40-кратного их увеличения, например при воздействии эндотоксина или введении циклоспорина. Концентрация эндотелина-1 в плазме крови повышается при беременности, что объясняется способностью плода синтезировать собственный эндотелин-1 (подтверждено многочисленными данными, свидетельствующими о кардинальном значении данного пептида в формировании систем органов).

Ингибиторы синтеза эндотелина-1 включают NO, простаглицлин, натриуретический пептид, эстрогены. Эндотелин-1 реализует свои биологические эффекты после связывания со специфическими рецепторами на поверхности

клеток. В геноме человека присутствуют два типа из пяти известных эндотелиновых рецепторов: эндотелина А и эндотелина В. Эндотелин А обладает высокой аффинностью к эндотелину-1 и эндотелину-2 и, в меньшей степени (приблизительно в 100 раз), к эндотелину-3, тогда как чувствительность эндотелина В одинакова для всех трёх изоформ. Эндотелин А В рецепторы обнаруживаются на сосудах гладкомышечных клетках, эндотелин В — на эндотелиальных клетках и, в меньшем количестве, на сосудах гладкомышечных клетках и макрофагах.

В почке экспрессия мРНК эндотелина А ограничена почечным артериальным деревом, особенно афферентной и эфферентной артериолами. Эндотелин В присутствует в коре почек, вероятно, в участках, соответствующих гломеруле, а также во внутренней полосе мозгового слоя, вероятно, соответствующей *vasa recta*.

Участие эндотелина-1 в физиологии и патофизиологии почек включает следующие аспекты: регуляция сосудистого и мезангиального тонуса; регуляция клеточной пролиферации и формирования экстрацеллюлярного матрикса; регуляция экскреции натрия и воды; модуляция ответа на повреждение.

Эндотелин, по-видимому, воздействует на все сосуды, но в наибольшей степени к его действиям чувствителен почечный кровоток. Pernow et al. исследовали кровоток в почечных, бронхиальных, бедренных и коронарных сосудах и обнаружили, что почечные сосуды в несколько десятков раз более чувствительны к сосудосуживающему действию эндотелина. Проведённые исследования не выявили большее количество рецепторов в почке. Следовательно, повышенная чувствительность может относиться к различиям в качестве связей или различиям в возможности продукции эндотелина. В почках несколько типов клеток, вырабатывающих эндотелин: эндотелиальные клетки, мезангиоциты, а также эпителиальные клетки, которые могут поддерживать его кумулятивную продукцию. Необходимо отметить, что гломерулярные

эндотелиальные клетки фенотипически отличаются от эндотелиальных клеток в других, более крупных сосудах. Остаётся неизвестным, также ли более чувствительна почечная паренхима к невазоконстрикторным эффектам эндотелина [133].

Значимость эндотелина-1 была усилена исследованием, в котором показано развитие гломерулярного и интерстициального повреждения у препроэндотелинотрансгенных мышей на фоне нормального АД.

Было показано увеличение синтеза эндотелина-1 мезангиальными клетками (на экспериментальных моделях и у людей) при иммунокомплексном гломерулонефрите, в том числе волчаночном нефрите, при нефротоксическом сывороточном нефрите, мезангиопролиферативном гломерулонефрите. Причём стимулированные нейтрофилы от пациентов с IgA-нефропатией стимулировали высвобождение эндотелина-1 мезангиальными клетками у крыс в большей степени, чем от пациентов с не IgA-связанным мезангиопролиферативным гломерулонефритом.

Как известно, уровень протеинурии коррелирует в большей степени, чем другие клинические и лабораторные параметры, со скоростью прогрессирования болезни до развития почечной недостаточности. *In vitro* повышенная фильтрация белка через гломерулярные капилляры оказывает токсическое воздействие за счёт проявления эндоцитоза клеток проксимальных канальцев, которые приобретают воспалительный фенотип и активируют транскрипцию ряда вазоактивных и воспалительных молекул, в том числе и эндотелина-1. *In vivo* синтез эндотелина-1 проксимальными канальцами коррелирует со степенью повреждения почек. Фармакологическое снижение (ингибиторами АПФ) протеинурии приводило к нормализации содержания эндотелина-1 в почках. В то же время антагонисты эндотелинорецепторов, неизменно уменьшающие почечное эндотелинВ1 повреждение, далеко не всегда снижали выраженность протеинурии. Указанное

подтверждает гипотезу, что повышение уровня эндотелина-1 является не причиной, а следствием выраженной потери белка [133].

Таким образом, среди механизмов прогрессирования почечного фиброза и гломерулярных поражений почек существенное значение придают ЭД. Доказано, что почечные артерии характеризуются высокой чувствительностью к эндотелину-1. Выявлено влияние эндотелина-1 на развитие и прогрессированию почечного фиброза [210].

Ингибитор активатора плазминогена (РАI-1) — одноцепочечный гликопротеин с молекулярной массой 50 кДа, член семейства SERPIN (SERin Protease Inhibitor), основной физиологический ингибитор тканевого активатора плазминогена и урокиназного активатора плазминогена, который может находиться в структурно активной и латентной формах. После образования активный РАI-1 быстро секретируется из большинства клеток, кроме тромбоцитов, которые запасают большое количество латентного РАI-1. В циркуляторном русле активный РАI-1 нестойк, если только он не связан с витронектином. РАI-1 может также синтезироваться как белок острой фазы. В частности, РАI-1 модулирует клеточную адгезию и миграцию и играет важную роль в воспалении, заживлении ран, ангиогенезе, метастазировании опухолевых клеток.

При повреждении или активации эндотелий может изменить свой антитромботический потенциал на протромботический, нарушается способность адекватно участвовать в коагуляции и фибринолизе. При нарушении целостности сосудистого эндотелия происходит быстрая адгезия и агрегация тромбоцитов в месте повреждения, что вызывает активацию коагуляционного каскада, и способствует развитию тромбозов. Протромботический потенциал при повреждении ЭК обеспечивается секрецией фактора Виллебранда, тканевого фактора, ингибитора тканевого активатора плазминогена (РАI-1 и РАI-2) и тромбоксана А2. Прокоагулянтные последствия эндотелиальной активации могут

быть измерены по изменению баланса активатора тканевого плазминогена и его эндогенного ингибитора (РАI-1) в крови и моче, а также фактора Виллебранда.

Важную роль в развитии фиброза почек играют механизмы, обусловленные нарушениями синтеза и деградации основных элементов внеклеточного матрикса и дефицитом фибринолиза, регулируемого в том числе ингибитором активатора плазминогена I типа (РАI-1). РАI-1 – гликопротеид, который является физиологическим ингибитором двух главных активаторов плазминогена – тканевого и урокиназного типа с формированием необратимого молярного соединения, блокадой образования плазмина и расщепления сгустков.

В ряде работ *in vivo* продемонстрированы проангиогенные эффекты РАI-1, которые зависят скорее от протеазингибиторного действия, чем от его взаимодействий с витронектином и молекулами межклеточной адгезии.

Существуют данные о блокирующем эффекте РАI-1 на восстановление лейкоцитов. Так, некоторые компоненты гемокоагуляционного каскада обладают лейкоцитарной хемоаттрактантной активностью, включая урокиназный активатор плазминогена, фибрин, тромбин и у АПР. РАI-1 может оказывать хемотактический эффект на моноциты и фибробласты. Кроме того, у АПР способствует миграции лимфогемопозитических клеток путём взаимодействия с селектинами, β 1-, β 2-, β 3-интегринами.

Не экспрессируемый в здоровой почке, РАI-1 быстро появляется при различных острых и хронических болезнях почек. На основании серии исследований *in vitro* и *in vivo* показано, что РАI-1 может продуцироваться различными клетками почки.

В нескольких работах (гибридизация *in situ*) показано присутствие мРНК РАI-1 в повреждённых клубочках, канальцах, в воспалённой интерстиции. В других работах, выполненных со специфическими клеточными маркерами, наличие РАI-1-транскрибирующих клеток не было окончательно доказано. мРНК РАIВ1 идентифицирована в париетальных эпителиальных клетках клубочков при

нескольких патологических состояниях, а также, предположительно, в мезангиальных, висцеральных эпителиальных, гломерулярных эндотелиальных клетках. Интраренальные клетки могут являться воспалительными лейкоцитами, а почечные каналцы могут также стать источником PAI-1.

Доказана активная роль PAI-1 в образовании фибриновых тромбов в ответ на повреждение гломерулярных эндотелиальных клеток. Было продемонстрировано наличие PAI-1-депозитов в почках у пациентов с тромботической микроангиопатией. Повышение уровня PAI-1 в плазме было показано во многих работах у больных с гемолитикоуремическим синдромом, при этом степень повышения коррелировала с исходом болезни.

В проспективном исследовании W. Chendler et al. доказали увеличение концентрации PAI-1 в плазме крови в подгруппе детей с энтеритом, вызванным *Escherichia coli* 0157:h7, у которых развился гемолитико-уремический синдром (15%), причём это повышение произошло до появления симптомов поражения почек; поэтому авторы предположили, что PAI-1 играет важную роль в патогенезе ранних нарушений в почках.

Специфическая роль PAI-1 в развитии почечного микроваскулярного поражения показана и на животных моделях. PAI-1 участвует в развитии почечной тромботической микроангиопатии, вызванной другими причинами повреждения микроваскулярных эндотелиальных клеток.

Белок PAI-1 идентифицирован вместе с депозитами фибрина в почечных биоптатах больных фокальным некротизирующим гломерулонефритом при системной красной волчанке. 4G-фенотип PAI-1 может быть предиктором фокальных некротизирующих повреждений у людей с пролиферативным волчаночным нефритом.

Присутствие мРНК и белка PAI-1 было доказано в ряде работ (как у людей, так и на животных моделях) при пролиферативном гломерулонефрите, особенно в ассоциации с депонированием фибрина и формированием полулуний.

мРНК и/или протеин РАІ-1 обнаружены в больших количествах при ряде почечных болезней, сочетающихся с фиброзом, таких как обструктивная нефропатия, радиационная нефропатия, гипертензивная нефропатия, липидиндуцированное почечное повреждение, волчаночный нефрит, ThyВ1-нефрит, фокально-сегментарный гломерулосклероз, диабетическая нефропатия, нефропатия трансплантата и др.

Значимость РАІ-1 в прогрессировании почечных болезней стала очевидной после признания ТФР важнейшим медиатором почечного фиброза и мощным индуктором экспрессии РАІ-1.

Border W.A. et al. на животных моделях убедительно продемонстрировали связь между ренин-ангиотензин-альдостероновым каскадом, ТФР β и РАІ-1 в патогенезе гломерулосклероза. В модели Thy-1-нефрита нейтрализация ТФР β уменьшала количество гломерулярных депозитов РАІ-1 и тяжесть гломерулосклероза, тогда как терапия рекомбинантным тканевым активатором плазминогена значительно снижала гломерулярное накопление экстрацеллюлярного матрикса. Ангиотензин II может стимулировать продукцию РАІ-1 и непосредственно, и косвенно — через индукцию ТФР β . In vivo инфузия ангиотензина II повышает количество почечной мРНК РАІ-1, что блокируется введением селективного антагониста рецепторов ангиотензина типа I. В экспериментальных моделях показаны ренопротективные эффекты, связанные с фармакологическим ингибированием ангиотензина II, которые опосредованы, не в последнюю очередь, редукцией экспрессии РАІ-1. Например, введение ингибиторов АПФ или блокаторов ангиотензиновых рецепторов снижало продукцию РАІ-1 и тяжесть гломерулосклероза у крыс с радиационно-индуцированным почечным поражением. Введение антагониста ангиотензиновых рецепторов I типа взрослым крысам не только замедлило скорость прогрессирования гломерулосклероза в ассоциации со снижением уровня РАІ-1, но также выявило случаи регрессии болезни.

Гомоцистеин. Развивающаяся гипергомоцистеинемия (ГГЦ) способствует формированию и усилению нефросклероза. При этом выделяют три пути молекулярной дисрегуляции: первый из них характеризуется тем, что ГГЦ вызывая дисфункцию эндотелия, приводит к уменьшению содержания релаксирующих соединений (NO, простагландин E2, аденозин) и одновременному увеличению продукции тромбоксана A2, что вызывает вазоконстрикцию, способствует уменьшению просвета афферентной и эфферентной артериол, обуславливает снижение почечного кровотока и провоцирует ишемию почки, усиливающую нефросклероз.

Существует несколько патогенетических механизмов негативного влияния гипергомоцистеинемии на организм. К ним относятся: окислительное повреждение эндотелия за счет связывания гомоцистеина с оксидом азота и формирования S-нитрозогомоцистеина, не обладающего вазодилатирующим эффектом, активация тромбоцитов с выбросом тромбоксана A2 и их агрегацией, изменение физиологического баланса в системе свертывания крови в сторону гиперкоагуляции за счет увеличения активности факторов свертывания VII и IX, выработки провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, интерлейкин-8, фактор хемотаксиса моноцитов-1), нарушение метилирования ДНК и стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток

Имеются единичные исследования доказывающие, что гомоцистеин даже в небольших концентрациях обладает выраженной цитотоксической активностью по отношению к эндотелию, способен ингибировать циклооксигеназную активность в его клетках, в результате чего уменьшается продукция простациклина и в то же время усиливается образование тромбоксана A2 с повышением агрегационной активности тромбоцитов, снижением активности естественных антикоагулянтов и тканевого активатора плазминогена, что способствует формированию фиброза.

При ГГЦ блокируется эндотелиальная NO-синтаза, уменьшается продукция NO и нарушается образование S-нитрозогомоцистеина.

Причины развития гипергомоцистеинемии связывают с появлением тубулоинтерстициальных повреждений, снижением почечных функций и нарушением метаболизма Hcy в почках.

В последние годы возрос интерес к оценке уровня цистатина С (ЦсС) как альтернативному маркеру состояния почечных функций.

Исследования последних 10 лет показали, что уровень цистатина С коррелирует с показателями СКФ лучше, чем сывороточный креатинин. В настоящее время цистатин С рассматривается как достоверный показатель для оценки фильтрационной функции почек.

Литературные данные свидетельствуют о том, что в настоящее время цистатин С может рассматриваться не только как адекватный показатель состояния почечных функций, но и как возможный биомаркер воспаления и эндотелиальной дисфункции. По данным исследований выявлено значимое повышение уровня цистатина С у детей со снижением фильтрационной функции почек.

Цистатин С – белок, принадлежащий 2-й группе генетического семейства цистатинов, с низкой молекулярной массой, ингибитор протеаз.

Структура гена цистатина С и его промотора определяет высокую стабильность биосинтеза этого ингибитора цистеиновых протеиназ. Постоянство продукции предохраняет организм от неконтролируемой активации протеолиза. В силу этих обстоятельств продукция цистатина С считается мало зависящей от воспаления, опухолевого роста, возраста, пола, мышечной массы и степени гидратации организма. При вовлечении в патологический процесс почек, фильтрация цистатина С в почках ухудшается, что приводит к повышению его содержания в крови.

Этот белок обладает следующими свойствами: во-первых, с постоянной скоростью синтезируется всеми клетками организма, содержащими ядра; во-вторых, свободно фильтруется через клубочковую мембрану; в-третьих, полностью метаболизируется в почках; в-четвертых, не секретруется проксимальными почечными канальцами [14, 166, 281]. Все эти свойства позволили предположить, что цистатин С может быть маркером СКФ. Исследования, проведенные у пациентов, находящихся на гемодиализе, показали, что уровень цистатина С у них был в 13 раз выше, чем у здоровых [14, 283]. Проведенные сравнительные эксперименты по выяснению зависимости уровней цистатина С в сыворотке от значений СКФ, позволили использовать в практике врачей формулу для расчета СКФ по цистатину С [166].

Следует отметить, что концентрация цистатина С в крови, в отличие от креатинина, одинакова для мужчин, женщин и детей и почти не зависит от мышечной массы, возраста, пола, этнической принадлежности, особенностей питания, физической активности. Кроме того, цистатин С не проходит через плаценту и возможно его внутриутробное и неонатальное измерение. А однократное определение уровня цистатина С в сыворотке позволяет вычислить скорость клубочковой фильтрации [14, 283]. Было замечено, что чем тяжелее почечная патология, тем хуже цистатин С фильтруется в почках и тем выше его уровень в крови. В проведенных исследованиях было предположено, что уровень цистатина С существенно возрастает уже на ранних стадиях нарушения функции почек. Так, функция почек может оказаться сниженной более чем на 50 % к тому моменту, когда уровень креатинина только превысит верхнюю границу нормы.

Таким образом, цистатин С, вероятно, является надежным индикатором почечной функции. Это более чувствительный показатель снижения СКФ, чем креатинин, и служит эффективным маркером для раннего выявления почечной недостаточности, даже при нормальном уровне креатинина.

Липокалин-2 является секреторным гликопротеином он экспрессируется в небольших количествах в различных тканях и органах, включая почки. В почках ген липокалина-2 становится функционально активным только после повреждающего воздействия, каким может быть ишемия, нефротоксины. Несмотря на то что недавние исследования показали, что липокалин-2 может являться чувствительным биомаркером острого повреждения почек, его роль при хронических почечных болезнях изучена еще недостаточно. Данные литературы, свидетельствующие, что NGAL является маркером прогрессирования болезней почек и их тяжести, только начали появляться. В ответ на ренальные повреждения уровень NGAL резко возрастает в плазме, в почках и в моче.

NGAL является белком-компонентом острой фазы воспалительного ответа, связан с реакциями врожденного иммунитета, дифференцировкой, неогенезом и выживанием клеток. Выявлено, что плазменный NGAL свободно фильтруется клубочками, но затем в большой степени реабсорбируется в проксимальных канальцах за счет эндоцитоза. По этой причине в моче преобладает «ренальный» пул NGAL, синтезируемый в почках, данный пул NGAL не поступает в систему кровообращения, а полностью экскретируется в мочу. Показано, что при повреждении проксимальных канальцев происходит быстрое увеличение синтеза мРНК, кодирующей NGAL, в восходящем колоне петли Генле и в собирательных трубочках. Его основные функции заключаются в противодействии бактериальным инфекциям и стимулировании пролиферации поврежденных клеток, в первую очередь эпителиальных.

NGAL - ранний маркер ОПП. NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin - липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов) или липокалин 2.

Функции NGAL: 1) стимулирование пролиферации поврежденных клеток, в особенности эпителиальных; 2) противодействие бактериальным инфекциям (является бактериостатиком). В норме NGAL стимулирует

дифференцировку и структурную реорганизацию ренальных эпителиальных клеток. При развитии ренальных заболеваний уровни NGAL в сыворотке постепенно возрастают и коррелируют с тяжестью патологии. При развитии ОПП: 1) повышается синтез NGAL в печени, легких, нейтрофилах, макрофагах и других клетках иммунной системы; 2) в сыворотке повышаются уровни s-NGAL (s-serum, сывороточный); 3) повышенные уровни NGAL поступают в почки и реабсорбируются в проксимальных канальцах. Функция повышенного при ОПП сывороточного NGAL - ограничение и/или уменьшение тяжести повреждений в проксимальных канальцах. Параллельно в почках, в дистальных частях нефрона в течение нескольких часов после их повреждения, происходит локальный массовый синтез NGAL de novo и выход его в мочу. Функции u-NGAL (u-urinary), синтезированного в почках при ОПП: 1) антиинфекционное бактериостатическое действие на дистальный уrogenитальный тракт; 2) стимулирование выживания и пролиферации клеток в дистальном сегменте, обычно подвергающемся апоптозу при ишемическом ОПП.

Протромбогенный фактор

Фактор некроза опухоли. Совокупность клинических и экспериментальных данных показывает, что выявление растворимых форм рецепторов TNF α в крови и других биологических жидкостях может иметь важную диагностическую и прогностическую ценность, а также служить инструментом для получения информации о местных и системных воспалительных процессах. Однако вопрос об участии этих рецепторов в патогенезе воспалительных и инфильтративно-склеротических процессах в почках у детей, страдающих пиелонефритом, до настоящего времени остается открытым [14].

Регуляторы естественного иммунитета – провоспалительные цитокины (ИЛ-1 и ИЛ-6, ФНО- α , хемокины - ИЛ-8, MCP-1, RANTES и др.). Они участвуют в неспецифической защите организма от бактериальных и вирусных инфекций. Их основными мишенями являются клетки-фагоциты – макрофаги и гранулоциты.

Таким образом, при длительном воздействии повреждающих факторов (гипоксия, токсины, иммунные комплексы, медиаторы воспаления, гемодинамическая перегрузка и т.д.) при хронических заболеваниях почек происходят активация и повреждение эндотелиальных клеток, приводящие вследствие к патологическому ответу даже на обычные стимулы в виде вазоконстрикции, тромбообразования, усиления клеточной пролиферации, гиперкоагуляции с внутрисосудистым отложением фибриногена, нарушением микрогемореологии. Изменение реологических свойств крови способствует компенсаторному усилению напряжения сдвига в остаточных функционирующих нефронах с повреждением и отслоением сосудистого эндотелия, последующим развитием капиллярно-трофической недостаточности, ишемии почечной ткани и в конечном итоге гломерулярного и тубулоинтерстициального фиброза. Чем дольше сохраняется патологический ответ на раздражающие стимулы, тем быстрее и закономернее происходит хронизация процесса и стабилизация необратимых явлений.

Выявление ранних стадий ренального поражения у детей с уропатиями представляет трудности. Известно, что ТИБП формируется у 30-60% детей с ВПР ОМС, рефлюкс-уропатией, уrolитиазом, несмотря на коррекцию уропатий, что приводит к терминальной стадии ХБП в 25-60% случаев (А.В. Рябцева, 2008; В. Chertin, 2014).

До настоящего времени в литературе недостаточно научных исследований по изучению клинико-патогенетической роли эндотелиальной дисфункции при ТИБП у детей. Перспективным для оптимизации диагностики и прогнозирования течения ТИБП является оценка клинического значения показателей эндотелиальной дисфункции в связи с тем, что нарушения функции эндотелия развиваются задолго до возникновения структурных изменений в почках и являются патогенетическим фактором, приводящим к формированию нефросклероза (Е.А.Сивцева, 2013; А.С.Кудрякова, 2013; О.В.Комарова, 2017).

Выявление факторов, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией и прогрессированием ТИБП, позволит не только диагностировать доклиническую стадию заболевания, но и своевременно назначить превентивную терапию, что имеет высокую теоретическую и практическую значимость.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика обследованных пациентов и объем исследования

Диссертационная работа выполнена на кафедре факультетской педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор, ЗВ РФ А.А. Вялкова). Сбор материала проведен на базе регионального детского научно-диагностического нефрологического центра (научный руководитель - доктор медицинских наук, профессор, ЗВ РФ А.А. Вялкова): детского нефрологического отделения и нефрологического кабинета детской поликлиники №8 ГАУЗ «Городская клиническая больница №6» г. Оренбурга (главный врач - к.м.н. А.И.Карпов), нефрологического кабинета детской поликлиники №4 ГАУЗ ДГКБ (главный врач – к.м.н. Н.Н.Трикоменас), нефрологических коек и нефрологического кабинета поликлиники ГАУЗ «Областная детская клиническая больница» (главный врач – к.м.н. Е.П.Кулагина), клиничко-диагностической лаборатории научно-инновационного центра координации исследований ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России (заведующий – В.А. Царева).

Критериями включения пациентов в исследование явились:

1. дети в возрасте от 1 года до 17 лет с различными формами и вариантами течения ТИБП

- дети в возрасте от 1 года до 17 лет с ТИБП без признаков ХБП
- дети в возрасте от 1 года до 17 лет с ТИБП с формированием ХБП
- условно-здоровые дети от 1 года до 17 лет

2. Наличие информированного согласия на участие в исследовании;

3. Диагноз ТИБП установлен в соответствии с общепринятыми критериями.

Критерии исключения из исследования:

- неполное нефроурологическое обследование пациента,
- отказ родителей или ребенка от участия в клиническом исследовании,
- наличие онкологической патологии у пациента,

-первичные формы ТИБП.

По результатам комплексного обследования и проспективного наблюдения пациенты разделены на группы (рис.1):

1 группа: пациенты с ТИБП без признаков ХБП (1 группа, n=50),

2 группа: пациенты с ТИБП с формированием ХБП (2 группа, n=70),

3 группа: условно-здоровые дети (контрольная группа, n=30).

Выделены формы ТИПБ, ассоциированные с:

А подгруппа: врожденными пороками развития органов мочевой системы,

Б подгруппа: пузырно-мочеточниковым рефлюксом,

В подгруппа: уролитиазом,

Г подгруппа: гемолитико-уремическим синдромом.

Исследование состояло из 2 этапов.

На первом этапе проведен:

- ретроспективный анализ 2800 историй болезни детей с тубуло-интерстициальной болезнью почек, госпитализированных в детское нефрологическое отделение ГАУЗ ГKB №6 г.Оренбурга за период с 2008 по 2018 годы;

- комплексное клиничко-параклиническое обследование, включающее сбор анамнеза, физикальное обследование, оценку клиничко-параклинических и функциональных показателей 120 детей с ТИБП в возрасте от 1 года до 17 лет.

Проспективное наблюдение за 120 детьми с ТИБП в возрасте от 1 года до 17 лет в динамике проведено в течение 3 лет для оценки течения ТИБП и выделения пациентов с прогрессированием ТИБП по признакам развития хронической болезни почек.

Для получения данных о частоте и структуре ТИБП у детей, оценки клиничко-параклинических особенностях различных форм и течения заболевания проведены ретроспективный анализ документов архивного материала, официальных учетных медицинских документов: историй развития

новорожденных (форма 097/у), извещения на ребенка с врожденными пороками развития (форма 025-11/у), историй болезни детей (форма №003/у), амбулаторных карт (форма №112) и результатов комплексного обследования детей с ТИБП и их проспективное наблюдение.

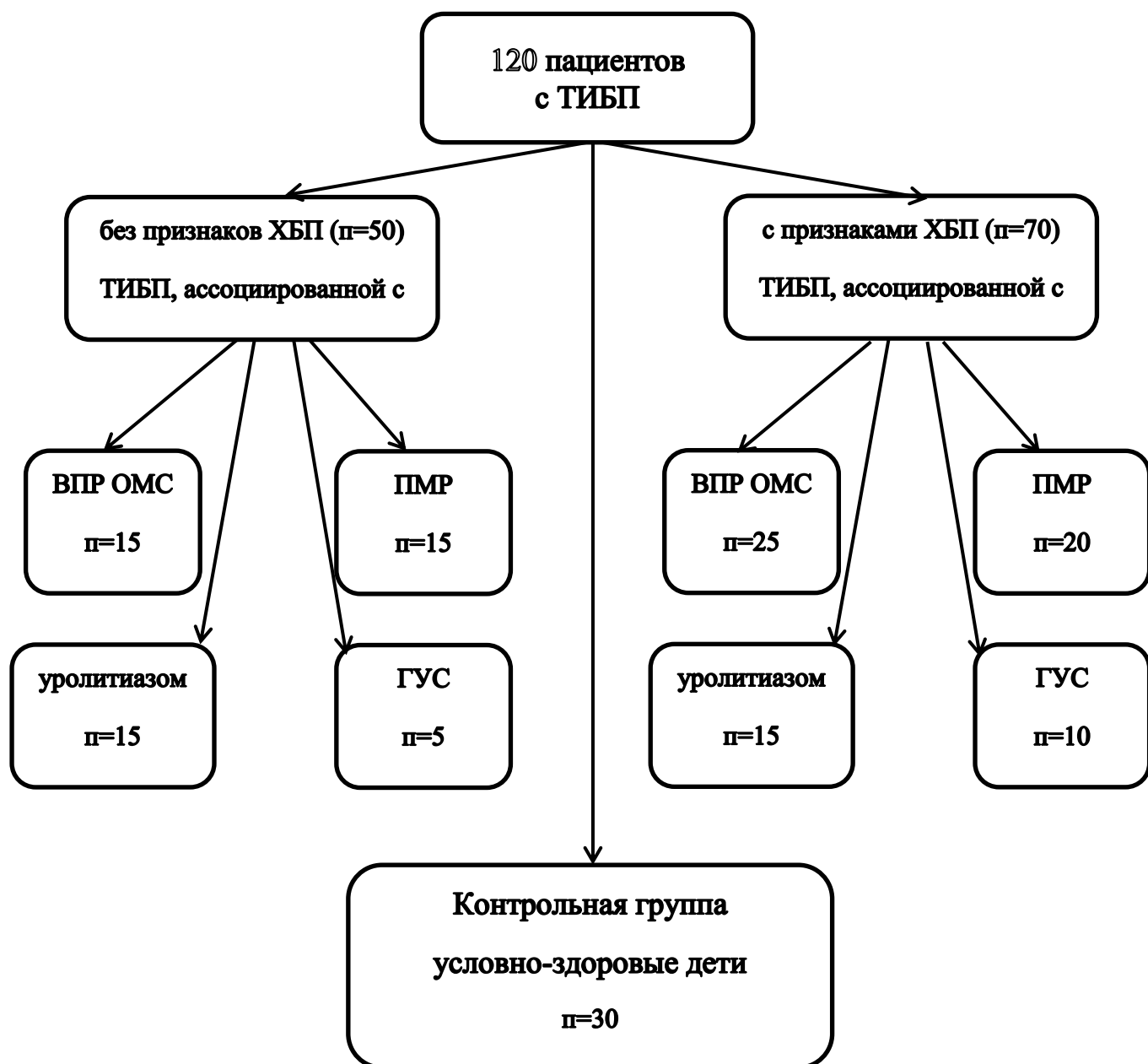


Рис. 1 Дизайн 1 этапа исследования

Оценка возрастнo-половой характеристики детей показала, что тубуло-интерстициальная болезнь почек развивается в любом возрасте. В обеих группах пациентов с прогрессирующим и благоприятным течением ТИБП преобладали дети школьного возраста: 74,5% и 77,2%, соответственно ($p>0,05$), реже – грудного и раннего возраста (6,7 и 8,6%, соответственно, $p<0,05$). Среди пациентов с ТИБП во всех сравниваемых группах преобладали девочки (65% и 62,3%, $p>0,05$).

Таблица 1. Распределение детей по возрасту и полу в зависимости от формы и варианта течения ТИБП, %

Исследуемый признак	ТИБП, ассоциированная с								ТИБП	
	ВПР ОМС		ПМР		уролитиазом		ГУС			
Течение ТИБП	БТ n=15	ПТ n=25	БТ n=15	ПТ n=20	БТ n=15	ПТ n=15	БТ n=5	ПТ n=10	БТ n=50	ПТ n=70
Возраст										
1-3 года	13,4	8	6,7	5	0	0	40	10	6,7	8,6
4-6 лет	20	8	26,3	15	6,7	20	20	40	18,8	14,2
7-12 лет	46,6	60	53,6	65	60	33,4	40	50	54,5	51,5
13-17 лет	20	24	13,4	15	33,3	46,6	0	0	20	25,7
Пол										
Мальчики	46,6	42	46,6	40	42	42	40	50	35	37,7
Девочки	53,4	58	53,4	60	58	58	60	50	65	62,3

Условные обозначения: БТ – благоприятное течение ТИБП

ПТ – прогрессирующее течение ТИБП

Из 120 детей с ТИБП у 40 пациентов диагностированы ВПР ОМС, в т.ч. у 6 – САКУТ-синдром; у 35 – ПМР, в т.ч. I-II степени – у 27, III-IV степени – у 8 детей. ТИБП, ассоциированная с уrolитиазом диагностирована у 30 пациентов. ТИБП как исход гемолитико-уремического синдрома выявлена у 15 детей. У 90 % пациентов с ТИБП, ассоциированной с ВПР ОМС и ПМР дебют болезни

развивался в грудном и раннем возрасте, тогда как у 80% детей с уролитиазом ТИБП развивалась в старшем возрасте ($p < 0,05$).

Анализ течения ТИБП показал, что у 70 детей отмечалось прогрессирующее течение с исходом в ХБП; у 50 детей – благоприятное течение ТИБП.

Благоприятное течение болезни определено пациентам с ТИБП при сохранной функции почек, прогрессирующее течение – по признаку формирования хронической болезни почек (снижение уровня СКФ, тубулярных функций, структурных изменений почек).

Особенности манифестации прогрессирующего течения ТИБП:

- формирование ХБП (70 детей)
- повышение артериального давления
- изолированный мочевого синдром

Выделение различных форм ТИБП у детей проводилось в соответствии классификацией клинических форм данной патологии. Пациенты были распределены на группы тубуло-интерстициальной болезни почек, ассоциированной с ВПР ОМС, ПМР, уролитиазом и ГУС. Нозологическая систематизация пациентов с ТИБП проведена в соответствии с Международной статистической классификацией болезнью X пересмотра.

На основе полного нефроурологического обследования с оценкой анамнестических, клинико-параклинических и функциональных исследований в соответствии со стандартами Министерства здравоохранения Российской Федерации и протоколами диагностики и лечения заболеваний органов мочевой системы у детей (под ред. проф. А.А. Вялковой, проф. Н.Д. Савенковой, проф. В.В. Дина, проф. М.С. Игнатовой, проф. Г.М. Летинова, 2010), проведена верификация диагноза.

Диагноз тубуло-интерстициальной болезни почек верифицирован на основании комплекса клинико-анамнестических данных с оценкой наличия в семье патологии почек, клинических симптомов, данных параклинического

обследования с оценкой мочевого синдрома (лейкоцитурия, бактериурия, микропротеинурия), бактериологического исследования образцов мочи, нарушения тубуло-интерстициальной структуры почек по данным УЗИ с проведением доплерографии и цветного доплеровского картирования, а также оценки функционального состояния почек.

На втором этапе исследования проведено полное клинико-параклиническое и специальное обследование 120 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет.

Клинические методы включали данные физикального осмотра детей. При объективном обследовании учитывались: количество и характер малых аномалий развития; отклонения от нормальных показателей артериального давления; боли в животе; наличие признаков расстройства мочеиспускания (учащенные, редкие мочеиспускания, наличие дневного и ночного недержания мочи; результатов суточного ритма спонтанных мочеиспусканий).

Параметры физического развития оценивались центильным методом с использованием региональных центильных таблиц. Антропометрические измерения проводились по унифицированной методике и включали данные массы тела, роста, окружности грудной клетки, окружности головы и оценивались по центильным таблицам (Воронцов И.М., 1986).

Комплекс лабораторных исследований включал: клинические анализы крови и мочи, биохимические показатели крови (общий белок, белковые фракции, в том числе, альбумины, креатинин, мочевины, калий, натрий, кальций, хлор), бактериологические исследования образцов мочи с видовой идентификации возбудителя (О.В. Бухарин, 1984).

Для оценки функции почек определялись: микроальбуминурия, суточная протеинурия, проба Реберга с пересчетом по формуле Schwartz, проба Зимницкого, экскреция аммиака, титруемых кислот.

Для определения структуры и состояния кровотока почек детям проведено УЗИ в режиме доплерографии и цветного доплеровского картирования, а также

статическая и динамическая нефросцинтиграфия, микционная цистография, урофлоуметрия, внутривенная экскреторная урография (по показаниям).

Все дети были консультированы нефрологом, урологом, офтальмологом, оториноларингологом, стоматологом, по показаниям генетиком, кардиологом, детским эндокринологом, девочки – гинекологом.

Клинико-параклиническое и специальное обследование детей, n=120

<p><u>Оценка результатов лабораторного и инструментального обследования</u></p> <p>ОАК, БАК (общий белок, фракции, креатинин, мочевины, К, Na, Ca, Cl), ОАМ; бактериологическое исследование мочи с видовой идентификацией возбудителя, суточная альбуминурия/ протеинурия, микроальбуминурия, определение функционального состояния почек по пробе Реберга с пересчетом по формуле Schwartz, цистатина С, пробе Зимницкого, экскреции аммиака, титруемых кислот, СМАД, УЗИ почек и мочевого пузыря, ЭКГ, ЭХО-КС</p> <p>по показаниям: нефросцинтиграфия, микционная цистография; урофлоуметрия, внутривенная экскреторная урография</p>	<p>Исследование маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, гомоцистеин, ингибитор активации плазминогена 1 типа, мочевой липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов)</p> <p>Определение суточной экскреции с мочой цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), а также фактора некроза опухоли-α, трансформирующего фактора роста-β.</p> <p>Допплерография сосудов почек (n=120),</p> <p>в режиме цветного доплеровского картирования (n=120)</p> <p>нефросцинтиграфия (n=50)</p>
--	---

Рис. 2 Дизайн 2 этапа исследования

В работе выполнен комплекс специальных лабораторных исследований с количественным определением показателей эндотелиальной дисфункции ЭТ-1, гомоцистеина, PAI-1, uNGAL; просклеротических факторов роста - ТФР- β 1,

ФНО- α ; определение суточной экскреции цитокинов: провоспалительные – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, противовоспалительные – ИЛ-10 методом ELISA, а также уровня цистатина С.

2.2 Методы исследования

Функцию почек у детей с тубуло-интерстициальной болезнью почек оценивали по СКФ, рассчитанной по клиренсу эндогенного креатинина, канальцевой реабсорбции воды (проба Реберга).

Формула для оценки СКФ по клиренсу креатинина (в пробе Реберга):

$$СКФ = \frac{V}{1440} \times \frac{UCr}{SCr}, \text{ мл/мин}$$

где V – объем мочи, собранной за сутки, мл;

UCr – концентрация креатинина в суточной моче;

SCr – концентрация креатинина в сыворотке крови, взятой в конце пробы.

Для оценки функции почек у детей использовался пересчет по формуле Schwartz (1976):

$$СКФ = k \times \text{Рост} / SCr$$

где рост, см; SCr – концентрация креатинина в сыворотке крови;

k – возрастной коэффициент (табл. 2).

Таблица 2. Возрастные коэффициенты для расчета по формуле Schwartz

Возраст	k для SCr, мг/100 мл	k для SCr, мкмоль/л
< 1 года	0,33	29
> 1 года	0,45	40
2–12 лет	0,55	49
13–21 год М	0,70	62
Ж	0,55	49

Для определения ЭТ-1, гомоцистеина, цистатина С забор крови осуществлялся в пробирку для отделения сыворотки (для сепаратора), затем образцы оставались на 2 часа для свертывания при комнатной температуре.

Центрифугировались 20 минут при ускорении 1000g. Для анализа использовались свежеприготовленная сыворотка или аликвотированные при -20 С образцы.

При определении РАІ-1 использовалась плазма крови. В качестве антикоагулянта использовалась цитрат натрия 3,8%; образцы центрифугировались 15 минут с ускорением 1000g при температуре +2...+8 С в течение 30 минут после их получения. Для анализа использовалась свежеприготовленная плазма или аликвотированные при -20 С образцы.

Для определения uNGAL, ТФР-β1, ФНО-α, цистатина С собиралась первая утренняя моча (середина струи) непосредственно в стерильный контейнер. Центрифугировалась для удаления твёрдых частиц. Для анализа использовались свежеприготовленные или аликвотированные при -20 С образцы.

Для измерения уровней изучаемых маркеров эндотелиальной дисфункции и факторов роста использовались наборы для ИФА Cloud-Clone Corp. (США).

Для определения суточной экскреции цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) сбор мочи проводился на общем режиме в течение суток; забор образцов, по 15 мл каждый, осуществляется из общего объема после измерения суточного диуреза. Образцы мочи хранились при -20°С до проведения анализа. Для измерения уровней изучаемых цитокинов использовались наборы для ИФА: «The BioSource Human IL-1α ELISA», «The BioSource Human IL-6 ELISA», «The BioSource Human IL-8/NAP-1 ELISA», «The BioSource Human IL-10 ELISA», (BIOSOURCE, США).

Выполнение исследований методом ИФА проводилось на многофункциональном анализаторе «BioRad» (Франция/США).

2.3 Статистические методы обработки результатов исследования

Статистическая обработка результатов проведена с помощью прикладного комплекта программ Microsoft Office с использованием электронных таблиц Excel, программы STATISTICA 6.0, включающая все основные виды системного анализа и позволяющая отбирать и анализировать требуемое количество переменных, комплект программ statbuil, позволяющий провести факторный и регрессионный анализ.

Анализ полученных данных произведен путем вычисления средней арифметической (M), среднеквадратического отклонения (s), ошибки средней (m) с помощью биометрических методов анализа, коэффициента Стьюдента (t) с последующим нахождением уровня достоверности различий (p) по таблицам. Достоверным считалось различие при $p < 0,05$.

Для выявления статистически значимых различий в сравниваемых группах использован параметрический метод и непараметрический ранговый метод. Коэффициент корреляции между основными параметрами рассчитан по Spearman с применением корреляционного анализа и расчетом коэффициента корреляции (r). Степень тесноты связи оценены по величине коэффициента корреляции по системе Кэндэл (1978): $r < 0,1$ – связь отсутствует; $0,1 < r < 0,3$ – слабая степень связи; $0,3 < r < 0,7$ – умеренная степень связи; $0,7 < r < 1,0$ – сильная степень связи.

Для оценки клинической значимости изучаемых признаков нами использованы показатели относительного и абсолютного риска. Показатель относительного риска (О.р.) – отношение частоты исходов в группе вмешательства к частоте исходов в контрольной группе. Показатель абсолютного риска (Аб.р.) – разность между частотой исходов в контрольной группе и частотой исходов в группе вмешательства.

Для выделения «базовых» факторов проведен факторный анализ [128]. Для оценки влияния обобщающих «базовых» факторов на прогрессирование тубуло-интерстициальной болезни почек у детей использован регрессионный анализ.

Для выявления прогностических факторов прогрессирования ТИБП у детей проведен метод последовательного анализа по А.Вальду (Гублер Е.В., Генкин А.А., 1973). Производилась оценка чувствительности, прогностической ценности признаков прогрессирующего течения тубуло-интерстициальной болезни почек у детей (Гринхальх П., 2004).

Для разработки алгоритма диагностики и прогнозирования прогрессирования тубуло-интерстициальной болезни почек у детей проведена оценка информативности комплекса анамнестических, клинико-параклинических и показателей эндотелиальной дисфункции с использованием меры Кульбака (Гублер Е.В., Генкин А.А., 1979). Для вычисления степени информативности признака определялся диагностический коэффициент.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ПАРАКЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУБУЛО-ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

3.1. Особенности тубуло-интерстициальной болезни почек у детей

Нами проведена сравнительная характеристика клинико-параclinical признаков у пациентов с различными вариантами течения тубуло-интерстициальной болезни почек и детей контрольной группы.

Среди пациентов с ТИБП, ассоциированной с ВПР ОМС выявлены односторонние (67,5%), реже (32,5%) – двусторонние пороки ОМС ($p < 0,05$). Сочетанные аномалии почек и мочевыводящих путей (САКУТ-синдром) диагностированы только в группе детей с прогрессирующим вариантом течения ТИБП (24%, $n=6$). Обструктивные уropатии при ВПР ОМС с нарушением уродинамики в сочетании с рефлюкс-уропатией диагностированы у 44 % ($n=11$). ПМР III-IV степени выявлены у 32% детей ($n=8$) с прогрессирующим течением ТИБП (рис.3), тогда как при благоприятном течении заболевания у детей с ПМР диагностированы только ПМР I-II степени ($n=15$). Сочетание ПМР и ВПР ОМС у этих детей не выявлено ($p < 0,05$).

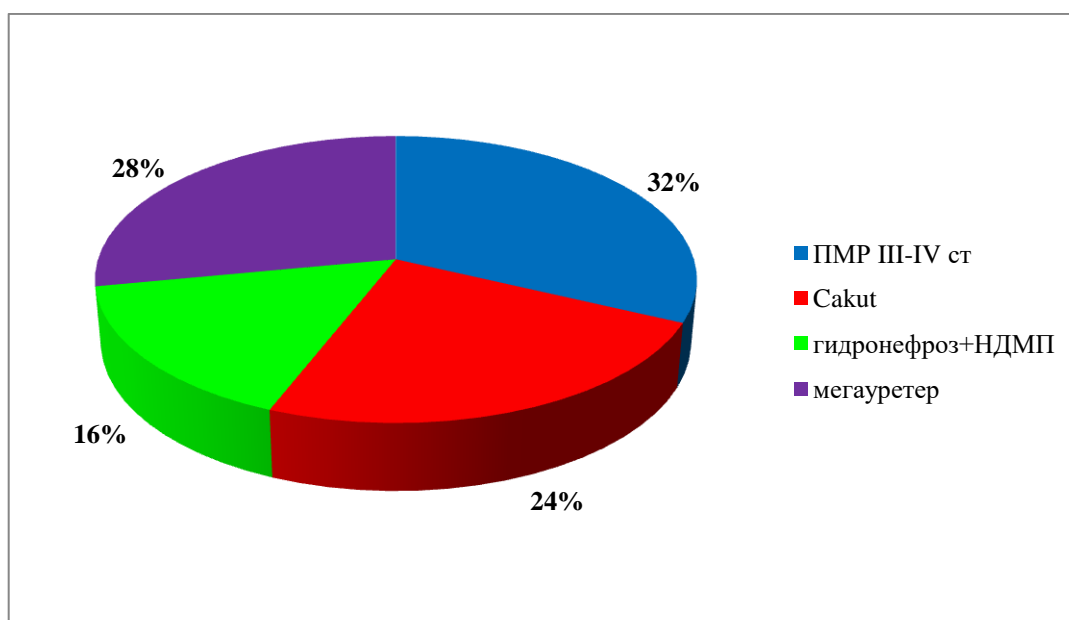


Рис 3. Характеристика пациентов с прогрессирующим течением ТИБП, %

У 55% детей с ТИБП, ассоциированной с ВПР ОМС диагностированы пренатально, у 37,5% - в раннем постнатальном возрасте, у 7,5% детей АОМС выявлены случайно. У 45 % детей отмечена поздняя диагностика болезни из-за отсутствия перинатального скрининга ВПР в прошлые годы. У 10% детей с ТИБП диагностированы комбинированные врожденные пороки развития ОМС и врожденные пороки сердца.

При сравнительном анализе факторов риска и клинко-параклинических показателей определены особенности ТИБП у детей (рис.4). Выявлены различия клинко-параклинических параметров у пациентов с ТИБП в зависимости от вариантов течения болезни. Доказано, что патологии почек у родственников в семьях (67,2%, n=47), перинатальная патология (74,3%, n=52) достоверно чаще выявлялись у детей с прогрессирующим течением ТИБП ($p < 0,05$).

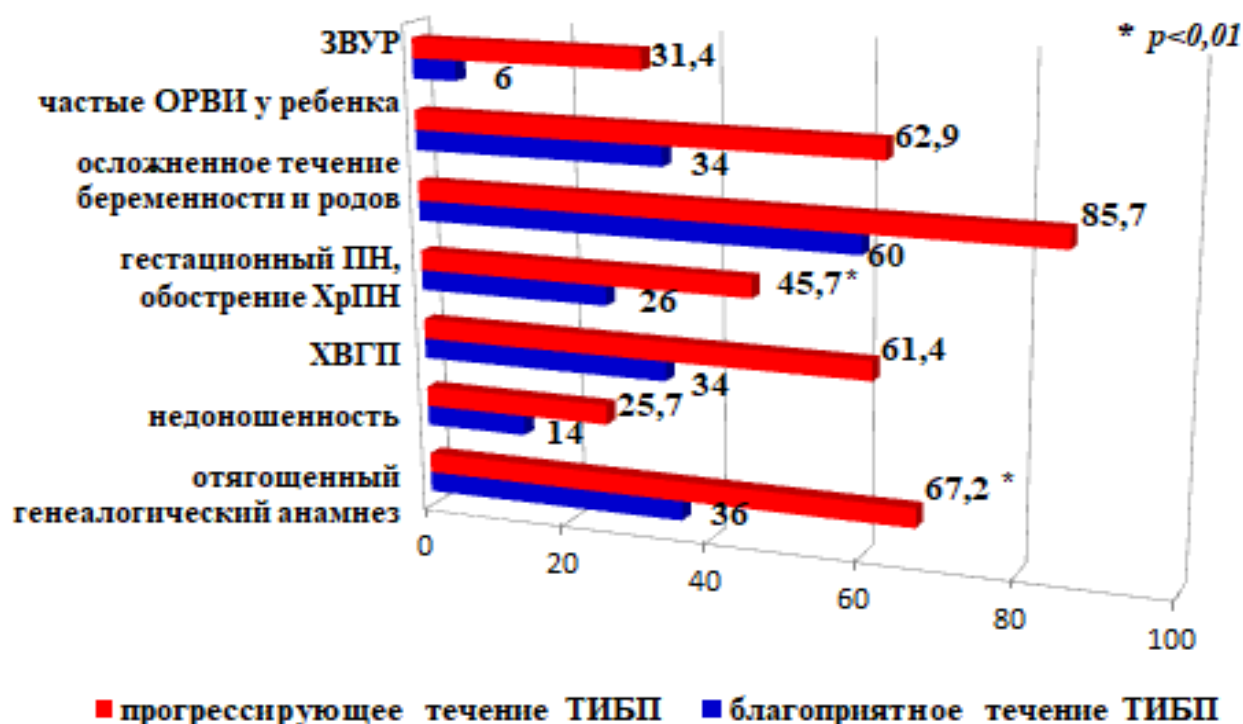


Рис. 4. Характеристика факторов риска у детей с ТИБП при различных вариантах течения, %

Возникновение заболеваний ОМС у детей обусловлено сочетанным воздействием нескольких причинно-зависимых факторов, одним из которых

является наследственная предрасположенность. При анализе генеалогического анамнеза всех обследуемых детей с тубуло-интерстициальной болезнью почек выявлено, что наследственность в первом поколении достоверно чаще ($p < 0,001$) отягощена по нефроурологическим заболеваниям (80%) у детей с признаками прогрессирования болезни по сравнению с семьями контрольной группы (20%). Отягощенная наследственность по болезням ОМС в 2,7 раза чаще наблюдалась по линии матери, чем по линии отца.

Течение настоящей беременности характеризовалось высокой частотой сочетанной патологии (табл. 3) в группе с прогрессирующим течением тубуло-интерстициальной болезни почек (85,5%) по сравнению с группой сравнения (60,6%, $p < 0,05$). Среди патологических состояний беременной, во всех группах преобладал токсикоз I половины беременности, нефропатия беременной с синдромом артериальной гипертензии, протеинурией или их сочетания.

При прогрессирующем течении ТИБП достоверно чаще выявлен перинатальная патология 74,3% (внутриутробная гипоксия плода, угроза прерывания беременности, задержка внутриутробного развития плода) и инфекционного воздействия в виде наличия в анамнезе обострений пиелонефрита у матери во время беременности или (и) гестационного пиелонефрита (45,7%, $n=32$) по сравнению с детьми с ТИБП без признаков прогрессирования ($p < 0,001$).

Таблица 3. Характеристика перинатальных факторов риска у пациентов с ТИБП

Характеристика факторов риска	Благоприятное течение ТИБП n=50		Прогрессирующее течение ТИБП n=70	
	Абс.	М±m	Абс.	М±m
Течение настоящей беременности				
Нефропатия	-	-	7	10±3,35

Токсикоз I половины	26	35±5,33	47	60±5,47
Токсикоз II половины	2	2,5±1,74	9	12,5±3,69
Угроза прерывания	3	3,75±2,12	8	10±3,35
Изменение АД	1	1,25±1,24	4	5±2,43
Перинатальный период				
Асфиксия	1	1,25±1,24	5	6,25±2,7
Недоношенность	7	14±1,74	18	25,7±3,15
ХВГП	17	34±1,74	43	61,4±3,35
ЗВУР	3	6±2,12	22	31,4±3,53
масса<2500 гр	1	1,25±1,24	15	18,75±4,36
масса>4000 гр	8	11,25±3,53	20	27,5±4,99

У детей с ТИБП, ассоциированной с врожденными пороками развития органов мочевой системы и ПМР, частота соединительно-тканной дисплазии (табл. 4) была достоверно выше (100%) по сравнению с пациентами с уролитиазом (46,7%) и ТИБП, ассоциированной с гемолитико-уремическим синдромом (26,7%, $p < 0,05$).

Таблица 4. Характеристика признаков соединительно-тканной дисплазии у детей с ТИБП

Исследуемый признак	ВПР ОМС	ПМР	Уролитиаз	ГУС
	п=40	п=35	п=30	п=15
	%	%	%	%
Сандалевидная щель	87,5	85,7	23,3	-
Готическое небо	65	57,2	13,3	-
Гипермобильность суставов	62,5	65,7	20	6,7

Эпикант	42,5	37,1	6,7	-
Повышенная растяжимость кожи	22,5	20	6,7	-
Широкое переносье	17,5	11,4	3,3	-
Оттопыренные уши	27,5	14,3	3,3	-
Грыжи передней брюшной стенки	2,5	2,9	-	-

Анализ особенностей эндогенного статуса детей с прогрессирующим течением ТИБП, имеющих признаки ХБП выявил достоверно более частую встречаемость анемии (65,7%), аллергических реакций (30%) по сравнению с детьми, имеющими благоприятное течение болезни (28%, 8% соответственно, $p < 0,05$). Нарушение микробиоты кишечника у детей обеих групп регистрировался от 42% до 75,7% ($p > 0,05$).

У детей с прогрессирующим течением отмечалось преобладание клинических вариантов ТИБП, протекающих с изолированным мочевым синдромом (70%, $n=49$). У 10% ($n=7$) детей выявлены признаки НДМП, у 14,3% ($n=10$) - рецидивирующие боли в животе. При нефрологическом обследовании детей с ТИБП, имеющих признаки ХБП, с проведением суточного мониторирования артериального давления у 72,9% ($n=51$) из них выявлена артериальная гипертензия с преобладанием лабильной артериальной систоло-диастолической гипертензии (рис.5).

В структуре сопутствующих заболеваний у детей с ТИБП преобладает патология сердечно-сосудистой системы (53,3%, $n=64$), желудочно-кишечного

тракта (45%, n=54) и заболевания ЛОР-органов (20%, n=24), реже (15%, n=18) – эндокринная патология (рис.6).

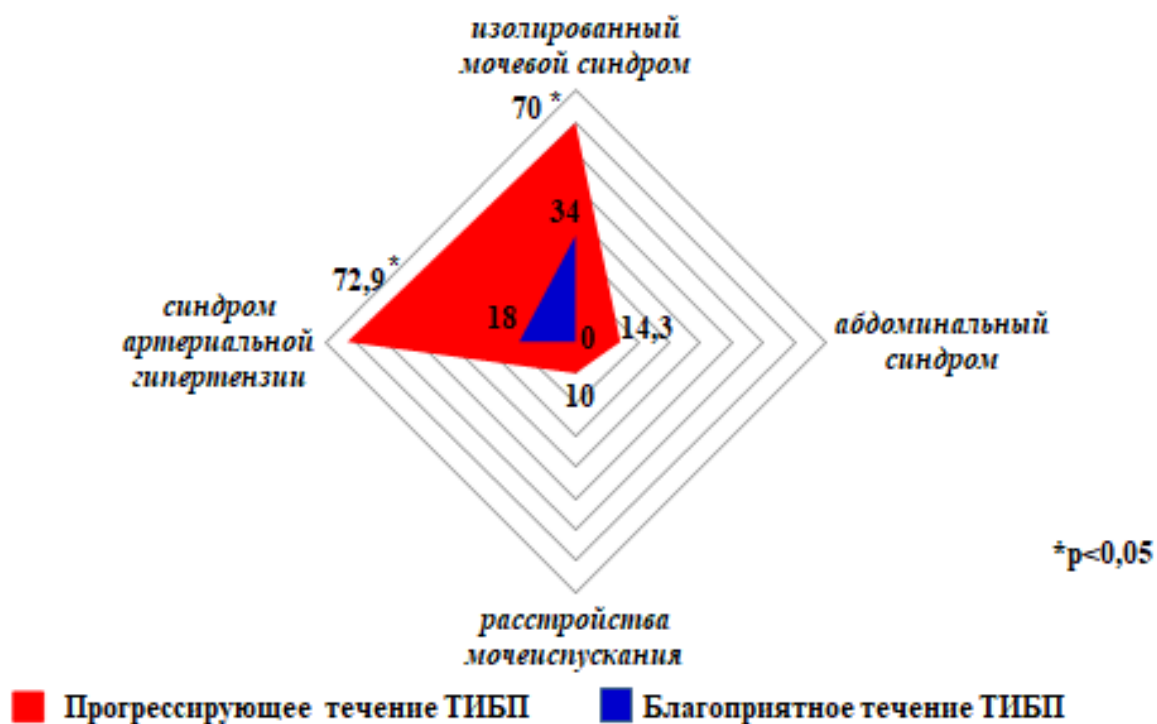


Рис. 5 Клиническая характеристика детей с ТИБП, %

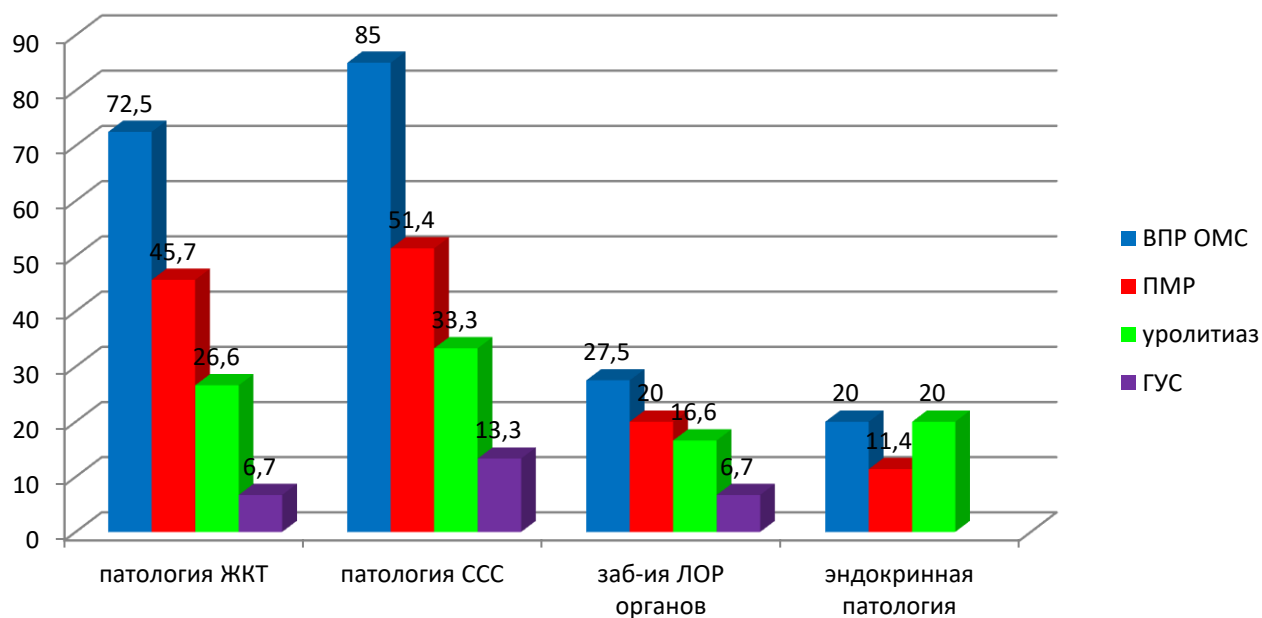


Рис. 6 Структура сопутствующей патологии у детей с ТИБП, %

Частота инфекционных заболеваний (отиты, пневмония, персистирующая вирусно-бактериальная инфекция) была в три раза выше в группе детей с прогрессирующим ТИБП. Отиты, пневмонии, персистирующая вирусно-бактериальная инфекция достоверно чаще выявлялись во второй группе по сравнению с первой группой (соответственно: 41,4% и 8%; 18,6% и 2%; 27,2% и 8%). Полученные данные согласуются с литературными, в которых авторы указывают на высокий уровень сопутствующих заболеваний у детей с нефроурологической патологией

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что в развитии патологии почек у детей значительную роль играет комплекс факторов, воздействие которого приводит к нарушению, как структуры, так и функции почек, тем самым способствуя реализации наследственной предрасположенности к развитию заболевания.

3.2. Характеристика факторов прогрессирования ТИБП у детей

Нами изучен комплекс факторов прогрессирования тубуло-интерстициальной болезни почек у детей сравниваемых групп. Установлено достоверное различие частоты рецидивов ренальной инфекции (80%) у пациентов с признаками ХБП по сравнению с детьми с благоприятным течением ТИБП (14%, $p < 0,001$).

При этом частота рецидивов ренальной инфекции (рис. 7) была достоверно выше в группе пациентов с тубуло-интерстициальной болезнью почек, ассоциированной с врожденными пороками развития органов мочевой системы (96%, $n=24$) и пузырно-мочеточниковым рефлюксом (90%, $n=18$) по сравнению с детьми с тубуло-интерстициальной болезнью почек, ассоциированной с уролитиазом (73,4%, $n=11$) и гемолитико-уремическим синдромом (10%, $n=1$), $p < 0,05$.

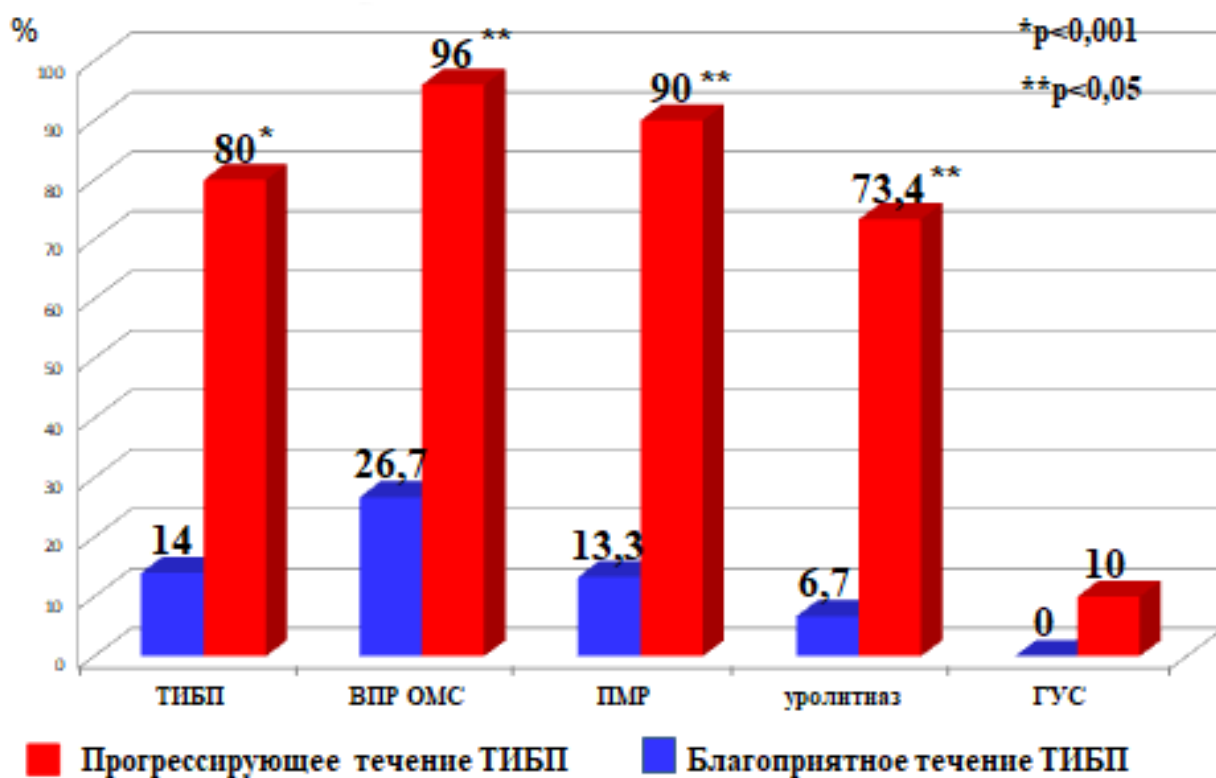


Рис. 7 Частота рецидивов ренальной инфекции у детей с ТИБП, %

В этиологической структуре ренальной бактериальной инфекции у детей с ТИБП в видовой идентификации возбудителя преобладает энтеробактериальная урофлора (90,5%, рис. 8). Бактериурия чаще была представлена монокультурой (82,5%), а ассоциации микроорганизмов выделяются преимущественно у детей с прогрессирующим течением ТИБП в виде сочетаний энтеробактерий с кокковой флорой.

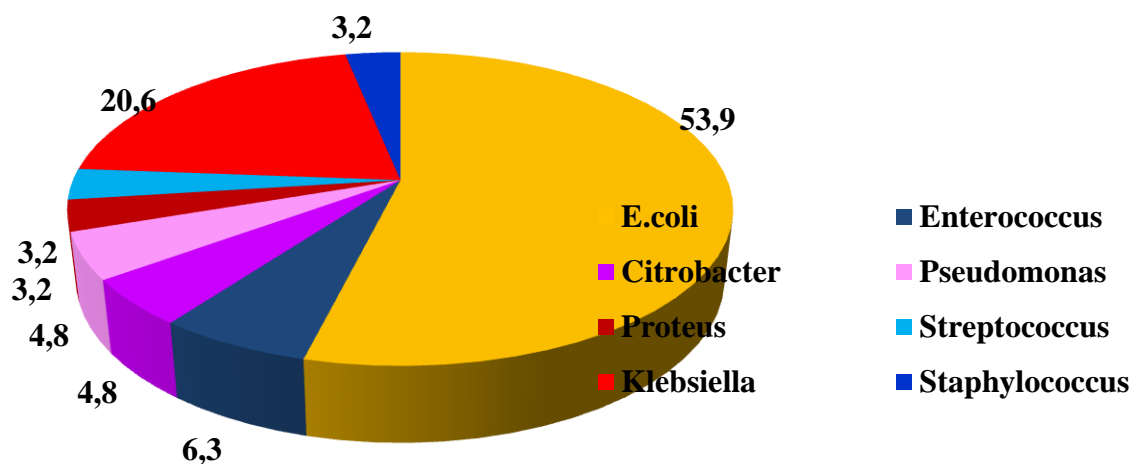


Рис. 8 Видовая структура ренальной инфекции у детей с ТИБП, %

По результатам суточного мониторинга артериального давления установлены достоверные различия частоты артериальной гипертензии у пациентов с ТИБП при прогрессирующем течении (72,9%, n=51) по сравнению с детьми с ТИБП без признаков ХБП (18%, n=9, p<0,05). Преобладала лабильная артериальная систоло-диастолическая гипертензия во всех группах сравнения.

По результатам сравнительного исследования показателей функционального состояния почек у детей с ТИБП без признаков прогрессирования и у пациентов с ТИБП с формированием хронической болезни почек установлены достоверные различия частоты и уровня нарушений почечных функций в зависимости от варианта течения болезни. При благоприятном течении ТИБП функция почек сохранна по показателю СКФ. У 20% имелись парциальные нарушения функциональных показателей канальцев. Тогда как у 100% детей с

прогрессирующим течением ТИБП нарушена функция почек по показателю СКФ и тубулярных функций: отмечается изменение СКФ; гипераминоацидурия (68,6%, n=48), снижение ацидогенеза по показателю титруемой кислотности мочи (48,6%, n=34), аммиогенеза по уровню экскреции аммиака (34,3%, n=24); снижена канальцевая реабсорбция (30%, n=21) и концентрационная функция по уровню относительной плотности мочи (70%, n=49). При этом установлена прямая корреляция показателей канальцевых нарушений у пациентов с прогрессирующим течением ТИБП со снижением СКФ ($r=0,31$, $p<0,05$), суточной экскрецией белка ($r=0,54$, $p<0,05$), уровнем креатинина сыворотки крови ($r=0,34$, $p<0,05$).

Таблица 5. Характеристика тубулярных функций и СКФ у детей с различными вариантами течения ТИБП

Исследуемый признак	Благоприятное течение ТИБП	Прогрессирующее течение ТИБП
	М±m	М±m
СКФ, мл/мин	121,5 ± 2,24	95,9 ± 0,96
Снижение ацидогенеза, %	4%	48,6%
Снижение экскреции аммиака, %	6%	34,3%
Снижение уровня канальцевой реабсорбции, %	2%	30%
Снижение концентрационной функции, %	8%	70%
Гипераминоацидурия, %	-	68,6%

Известно, что альбуминурия/протеинурия – интегративный маркер повреждения почек отражающий нарушения целостности базальной мембраны клубочков и повреждения канальцевого аппарата. Этот показатель является

маркером эндотелиальной дисфункции как системного, так и ренального характера.

При анализе микропротеинурии у детей с ТИБП выявлены достоверные различия частоты МАУ у пациентов с прогрессирующим течением ТИБП (80%, n=56) по сравнению с детьми без признаков ХБП (10%, n=5). Микроальбуминурия выявлена у большинства пациентов ТИБП с признаками хронической болезни почек (80%) (рис.9). Доказано, что при повышении уровня микропротеинурии отмечается корреляция с уровнем снижения СКФ ($r=-0,65$, $p<0,05$).

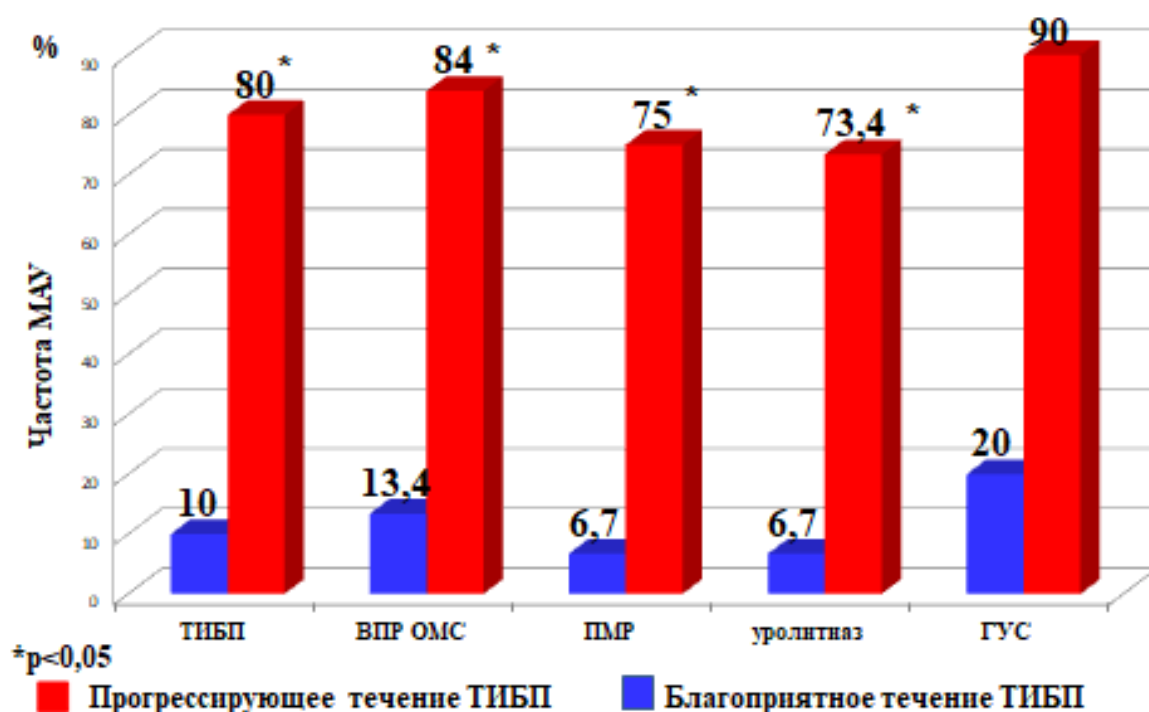


Рис 9. Частота встречаемости микроальбуминурии в зависимости от формы и варианта течения ТИБП у детей, %

Таким образом, клубочковая гиперфилтрация и повреждение эндотелия сосудов (эндотелиальная дисфункция), очевидно, являются основными механизмами появления микроальбуминурии [24].

При анализе показателей структурного состояния почек по эхографическим данным УЗИ почек (рис. 10) установлено, что у пациентов с прогрессирующим

течением тубуло-интерстициальной болезни независимо от формы заболевания выявлены выраженные структурные нарушения почек в виде повышения эхогенности паренхимы и нарушения кортико-медуллярной дифференцировки (100%) в сочетании с неравномерным уменьшением толщины паренхимы почек (78,6%, n=55), преимущественно в области полюсов и средней части почек; уменьшения длины и площади почки (67,1%, n=47).



Рис 10. Характеристика эхографических показателей почек у пациентов с прогрессирующим течением ТИБП, %

При оценке показателей внутривисочечной гемодинамики по данным ЦДК и доплерографии сосудов почек (таб. 6) установлены отклонения от нормы показателей систолической скорости кровотока, диастолической скорости кровотока, систоло-диастолического соотношения у всех детей с ТИБП независимо от формы и варианта течения болезни. При этом достоверные различия уровня этих изменений выявлены в зависимости от варианта течения

ТИБП: у детей с прогрессирующим течением ТИБП уровень снижения показателей внутрипочечного кровотока (систолическая скорость кровотока, диастолическая скорость кровотока, увеличение систоло-диастолического соотношения было достоверно выше по сравнению с детьми с благоприятным течением ТИБП ($p < 0,05$).

Таблица 6. Характеристика показателей внутрипочечной гемодинамики у детей с различными вариантами течения ТИБП.

Показатели внутрипочечной гемодинамики	Благоприятное течение ТИБП	Прогрессирующее течение ТИБП
Vs, мм/сек	22,9±0,4*	10,64±0,57*
Vd, мм/сек	10,33±0,3*	4,4±0,05*
S/D	0,46±0,28*	2,51±0,07*
Ri	0,66±0,01**	0,53±0,04**
Pi	1,11±0,24*	0,71±0,14**

Примечание * - статистически значимые различия при сравнении показателей в группе пациентов с благоприятным и прогрессирующим течением ТИБП при $p < 0,05$;

** - статистически незначимые различия при сравнении показателей в группе пациентов с благоприятным и прогрессирующим течением ТИБП при $p > 0,05$

При этом эндотелиальная дисфункция носит системный характер и обнаруживается не только в крупных сосудах, но и в микроциркуляторном русле [102].

По данным динамической и статической нефросцинтиграфии отмечены нарушения структурных и функциональных показателей почек у детей с прогрессированием ТИБП по уровню показателей максимальной активности, средней скорости прохождения РФП через сосудистое русло почек, вклада суммарных скоростей.

Таблица 7. Характеристика данных динамической и статической нефросцинтиграфии у пациентов с при прогрессирующим течением ТИБП

Показатели нефросцинтиграфии	Прогрессирующее течение ТИБП
ВОН, %	32,92±0,36**
ВМН, сек	7,1±0,07**
ВСС, %	34,34±0,43*
МА, соб/сек	75,7±0,94*
ССН, соб/сек	10,24±0,17*

Примечание: ВОН - вклад в общее накопление, ВМН - вклад в максимальное накопление, ВСС - вклад в суммарную скорость, МА - максимальная активность, ССН - средняя скорость накопления

* - статистически значимые различия при сравнении показателей в группе пациентов с благоприятным и прогрессирующим течением ТИБП при $p < 0,05$;

** - статистически незначимые различия при сравнении показателей в группе пациентов с благоприятным и прогрессирующим течением ТИБП при $p > 0,05$

Таким образом, при прогрессирующем течении ТИБП у детей клинико-параклинические и структурно-функциональные особенности характеризуются: нарастанием частоты артериальной гипертензии (72,9%); частыми рецидивами ренальной инфекции в анамнезе (80%); нарушением внутрпочечной гемодинамики со снижением систолической и диастолической скорости внутрпочечного кровотока; снижением СКФ и показателей тубулярной функции (100%), что позволяет применять их как информативные критерии оценки прогрессирования ТИБП у детей

ГЛАВА 4. ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ ТУБУЛО-ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

3.1. Характеристика эндотелиальной дисфункции у детей с различными вариантами течения тубуло-интерстициальной болезни почек у детей

Нами проведена оценка состояния эндотелиальной дисфункции у детей с благоприятным и прогрессирующим течением тубуло-интерстициальной болезни почек. Анализ показателей эндотелиальной функции у пациентов обследуемых групп показал, что параметры эндотелиальной дисфункции отличаются от детей контрольной группы и зависят от вариантов течения ТИБП с достоверно более высоким уровнем повышения концентрации эндотелина-1, цистатина С, гомоцистеина в сыворотке и ингибитора активации плазминогена-1 в плазме крови, повышением концентрации мочевого липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, концентрации в суточной моче ИЛ-6, ИЛ-8, ТФР, ФНО при прогрессирующем течении болезни ($p < 0,05$). Достоверное увеличение уровня цистатина С выявлено у детей с прогрессирующим течением ТИБП по сравнению с пациентами с ТИБП без признаков ХБП ($p < 0,001$).

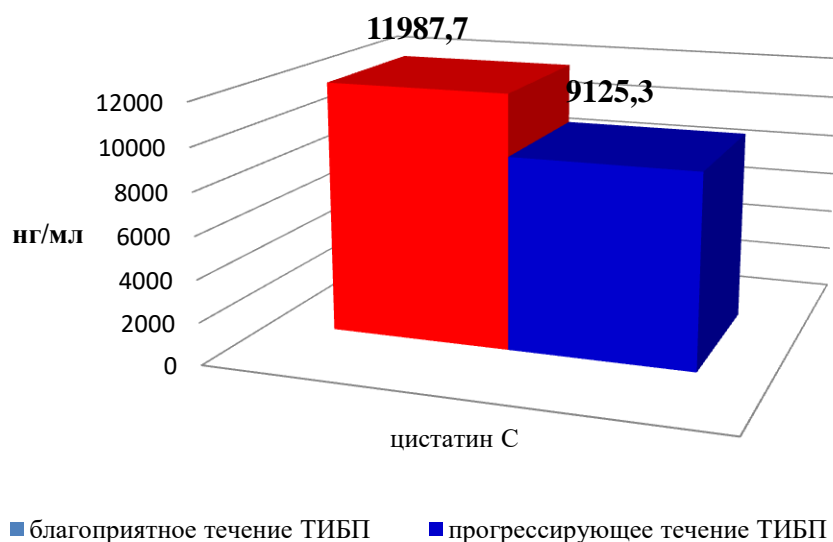


Рис. 11 Уровень цистатина С в сыворотке крови у детей с ТИБП

У пациентов с ТИБП при формировании ХБП уровень повышения сывороточной концентрации ЭТ-1 был достоверно выше по сравнению с детьми с благоприятным течением ТИБП ($p < 0,05$). Выявлена обратная корреляция между снижением СКФ (по формуле Шварца) и повышением уровня ЭТ-1 у детей с прогрессирующим течением ТИБП независимо от формы ТИБП.

Установлено достоверное повышение уровня РАІ-I у детей с прогрессирующим течением ТИБП по сравнению с пациентами без признаков ХБП ($p < 0,05$). У пациентов с ТИБП при формировании ХБП имелась прямая корреляция уровня ЭТ-1, РАІ-I с уровнем артериальной гипертензии.

При прогрессировании ТИБП выявлено повышение уровня NGAL в моче.

У пациентов с ТИБП с признаками формирования хронической болезни почек отмечалось достоверное повышение содержания сывороточного гомоцистеина по сравнению с благоприятным течением ТИБП ($p < 0,05$).

Таблица 8. Характеристика показателей эндотелиальной дисфункции при различных вариантах течения тубуло-интерстициальной болезни почек у детей

Показатель эндотелиальной дисфункции	Благоприятное течение	Прогрессирующее течение
Эндотелин – 1, пг/мл	82,3±5,7	105,6±10,3
Гомоцистеин, пг/мл	2887,46±344,1	3968,3±852,2
Ингибитор активации плазминогена 1 типа, пг/мл	29,46±4,1	47,8±5,5
Мочевой липокалин, нг/мл	1,1±1,2	5,2±1,9

При оценке показателей цитокинового профиля выявлен разнонаправленный характер экскреции с мочой провоспалительных, просклеротических, противовоспалительных цитокинов и факторов роста в зависимости от течения ТИБП: при прогрессирующем течении ТИБП выявлено увеличение экскреции с мочой провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, провоспалительного ФНО- α , просклеротического ТФР- β с одновременным снижением экскреции с мочой противовоспалительного цитокина ИЛ-10 ($p < 0,05$).

Таблица 9. Характеристика цитокинового статуса у детей с различными вариантами тубуло-интерстициальной болезнью почек

Показатель эндотелиальной дисфункции	Благоприятное течение	Прогрессирующее течение
ИЛ-1, пг/мл	11,88 \pm 0,25*	20,13 \pm 0,23*
ИЛ-6, пг/мл	9,54 \pm 0,11*	10,52 \pm 0,09*
ИЛ-8, пг/мл	14,28 \pm 0,48*	20,89 \pm 0,46*
ИЛ-10, пг/мл	17,1 \pm 0,28*	6,66 \pm 0,19*
ФНО- α , пг/мл	11,45 \pm 0,3*	20,92 \pm 0,35*
ТФР- β , пг/мл	7,58 \pm 0,24*	9,86 \pm 0,25*

*Примечание: * - $p < 0,05$*

Эндотелиальная дисфункция является одним из важнейших звеньев развития интерстициального воспаления и фиброза при прогрессирующих формах поражения почек [43].

Таким образом, показатели эндотелиальной функции и цитокинового статуса у пациентов с ТИБП отличаются от детей контрольной группы и зависят от вариантов ее течения с достоверно более высоким уровнем повышения концентрации эндотелина-1, цистатина С, гомоцистеина в сыворотке и ингибитора активации плазминогена-1 в плазме крови, повышением

концентрации мочевого липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, концентрации в суточной моче ИЛ-6, ИЛ-8, ТФР, ФНО при прогрессирующем течении болезни

4.2 Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции с клинико-параклиническими показателями у детей с тубуло-интерстициальной болезнью почек

Нами оценена взаимосвязь показателей эндотелиальной функции и цитокинового статуса с клинико-параклиническими и структурно-функциональными параметрами почек у детей с различными вариантами течения тубуло-интерстициальной болезни почек

Установлена обратная корреляционная связь скоростных показателей (V_d , V_s) и показателей суточной экскреции провоспалительных и склерозирующих цитокинов и факторов роста у детей с прогрессирующим течением ТИБП. Установлено, что у детей с прогрессированием ТИБП происходит уменьшение параметров интратрениальной гемодинамики и увеличение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) и ФНО- α ; просклеротического ТФР- β . Установлена прямая корреляционная связь скоростных показателей (V_d , V_s) и показателей суточной экскреции противовоспалительного ИЛ-10 у этих детей: при уменьшении параметров внутривисочечной гемодинамики происходит уменьшение продукции и экскреции противовоспалительного ИЛ-10 у детей с прогрессированием ТИБП (табл. 10).

Таблица 10. Корреляционная взаимосвязь показателей цитокинового профиля и параметров внутривисочечной гемодинамики у детей с прогрессирующим течением ТИБП

Фактор	V_d	V_s
ИЛ-1	-0,56	-0,5
ИЛ-6	-0,64	-0,62

ИЛ-8	-0,68	-0,62
ИЛ-10	0,59	0,54
ФНО- α	-0,77	-0,65
ТФР- β	-0,82	-0,63

Установлена прямая корреляционная связь функциональных показателей почек по данным нефросцинтиграфии и показателей внутрпочечной гемодинамики (V_d , V_s). При прогрессировании ТИБП со снижением диастолической (V_d) и систолической (V_s) скоростей кровотока происходит снижение показателей максимальной активности, средней скорости прохождения РФП через сосудистое русло почек, вклада суммарных скоростей, вклада в общее накопление, вклада в максимальное накопление, что отражает прогрессирование патологических процессов воспаления с вовлечением в него сосудистого компонента и взаимосвязь процессов нарушения интратрениальной гемодинамики и снижения функциональных показателей почек (табл. 11).

Таблица 11. Корреляционная взаимосвязь параметров внутрпочечной гемодинамики и динамической нефросцинтиграфии у детей с ТИБП

Фактор	ВОН	ВМН	ВСС	МА	ССН
V_d	0,6	0,46	0,53	0,53	0,48
V_s	0,55	0,55	0,47	0,66	0,45

Установлена обратная корреляционная связь функциональных показателей почек по данным нефросцинтиграфии и суточной экскреции провоспалительных и склерозирующих цитокинов и факторов роста. При прогрессировании ТИБП при снижении функциональных параметров (максимальной активности, средней скорости прохождения РФП через сосудистое русло почек, вклада суммарных скоростей, вклада в общее накопление, вклада в максимальное накопление) происходит увеличение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6,

ИЛ-8) и ФНО- α ; просклеротического ТФР- β . Установлена прямая корреляционная связь показателей нефросцинтиграфии и суточной экскреции противовоспалительного ИЛ-10. У детей с прогрессированием ТИБП при уменьшении показателей максимальной активности, средней скорости прохождения РФП через сосудистое русло почек, вклада суммарных скоростей, вклада в общее накопление, вклада в максимальное накопление происходит уменьшение продукции и экскреции противовоспалительного ИЛ-10 (табл. 12).

Таблица 12. Корреляционная взаимосвязь параметров динамической нефросцинтиграфии и цитокинового профиля у детей с ТИБП

Фактор	ВОН	ВМН	ВСС	МА	ССН
ИЛ-1	-0,55	-0,48	-0,53	-0,48	-0,47
ИЛ-6	-0,62	-0,53	-0,56	-0,65	-0,44
ИЛ-8	-0,73	-0,61	-0,73	-0,63	-0,55
ИЛ-10	0,57	0,67	0,68	0,58	0,58
ФНО- α	-0,7	-0,61	-0,52	-0,53	-0,52
ТФР- β	-0,73	-0,55	-0,6	-0,66	-0,55

Нами установлены обратные корреляционные связи частоты артериальной гипертензии по данным СМАД и показателей внутривисочечной гемодинамики. При прогрессировании ТИБП с уменьшением скоростных параметров (V_d , V_s) внутривисочечной гемодинамики происходит увеличение частоты артериальной гипертензии (табл. 13).

Таблица 13. Корреляционная взаимосвязь параметров внутривисочечной гемодинамики и частоты артериальной гипертензии у детей с ТИБП

Фактор	Частота артериальной гипертензии по данным СМАД
V_d	-0,9
V_s	-0,8

Установлены прямые корреляционные связи показателей частоты артериальной гипертензии и уровня концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови. При прогрессировании ТИБП с увеличением частоты артериальной гипертензии по данным СМАД происходит увеличение уровня эндотелина-1 (табл. 14).

Таблица 14. Корреляционная взаимосвязь параметров частоты артериальной гипертензии и уровня концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови у детей с ТИБП

Фактор	Альбинурия/протеинурия
Частота артериальной гипертензии по данным СМАД	0,81

Установлена прямая корреляционная связь частоты артериальной гипертензии и показателей суточной экскреции провоспалительных и склерозирующих цитокинов и факторов роста. При прогрессировании ТИБП с увеличением выработки и экскреции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) и ФНО- α ; просклеротического ТФР- β происходит увеличение частоты артериальной гипертензии по данным СМАД. Установлена обратная корреляционная связь частоты артериальной гипертензии и показателей суточной экскреции противовоспалительного ИЛ-10. При прогрессировании ТИБП с уменьшением выработки и экскреции противовоспалительного ИЛ-10 происходит увеличение частоты артериальной гипертензии по данным СМАД (табл. 15).

Таблица 15. Корреляционная взаимосвязь цитокинового профиля и частоты артериальной гипертензии по данным СМАД у детей с ТИБП

Фактор	Частота артериальной гипертензии по данным СМАД
ИЛ-1	0,65

ИЛ-6	0,34
ИЛ-8	0,6
ИЛ-10	-0,74
ФНО- α	0,64
ТФР- β	0,36

Нами установлены обратные корреляционные взаимосвязи показателей СКФ и показателей цитокинового профиля. При этом, ИЛ-10 установлена прямая корреляционная связь с показателем СКФ (табл. 16).

Таблица 16. Корреляционные взаимосвязи СКФ и цитокинового профиля у детей с ТИБП

Фактор	СКФ
ИЛ-1	-0,54
ИЛ-6	-0,45
ИЛ-8	-0,4
ИЛ-10	0,55
ФНО- α	-0,54
ТФР- β	-0,52

При прогрессировании ТИБП при снижении показателей максимальной активности, средней скорости прохождения РФП через сосудистое русло почек, вклада суммарных скоростей, вклада в общее накопление, вклада в максимальное накопление по данным нефросцинтиграфии происходит снижение СКФ, что доказывает взаимосвязь прогрессирования ТИБП у детей, процессов нарушения внутрипочечной гемодинамики и снижения функциональных показателей почек.

Установлены прямые корреляционные взаимосвязи СКФ и параметров внутрипочечной гемодинамики по данным доплерографии сосудов почек (табл. 17).

Таблица 17. **Корреляционные взаимосвязи СКФ и показателей доплерографии сосудов почек у детей с ТИБП**

Фактор	СКФ
Vs	0,65
Vd	0,82

Таким образом, при прогрессировании ТИБП по мере нарушения внутривисочечной гемодинамики происходит снижение функциональных показателей почек.

Установлены корреляционные взаимосвязи СКФ и уровня цистатина С у детей с ТИБП (табл. 18).

Таблица 18. **Корреляционные взаимосвязи показателей СКФ и цистатина С у детей с ТИБП**

Фактор	Цистатин С
СКФ	-0,41

При прогрессировании ТИБП при снижении СКФ происходит увеличение цистатина С, что отражает процесс нарастания эндотелиальной дисфункции у детей по мере прогрессирования ТИБП.

Установлены высокие обратные корреляционные взаимосвязи СКФ и частоты синдрома артериальной гипертензии по данным СМАД (табл. 19).

Таблица 19. **Корреляционные взаимосвязи показателей СКФ и частоты артериальной гипертензии по данным СМАД у детей с ТИБП**

Фактор	Частота артериальной гипертензии
СКФ	-0,72

При прогрессировании ТИБП при снижении СКФ происходит увеличение частоты синдрома артериальной гипертензии по данным СМАД, что отражает

нарастание ишемических процессов в тубуло-интерстициальной ткани почек по мере прогрессирования ТИБП у пациентов.

Корреляционный анализ СКФ с параметрами эндотелиальной дисфункции и профиброгенных факторов выявил взаимосвязь (табл. 20): увеличение скорости клубочковой фильтрации (гиперфильтрация) ассоциирует с повышением уровня эндотелина-1, цистатина С, гомоцистеина в сыворотке и PAI-1 в плазме крови, мочевой экскреции ФНО α , NGAL, ТФР, что подтверждает значимость этих параметров для ранней доклинической диагностики заболевания на субклинической стадии

Таблица 20. Взаимосвязь показателей эндотелиальной дисфункции и скорости клубочковой фильтрации у детей с прогрессирующим течением ТИБП у детей

Дети с ТИБП:	Фактор	ЭТ-1	ГЦ	PAI-1	uNGAL	ФНО α	ТФР- β
Прогрессирующее течение	СКФ	-0,52	-0,43	-0,59	-0,51	-0,52	-0,51

Выявленная прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем МАУ, уровнем профиброгенных медиаторов и показателями функции эндотелия свидетельствует о том, что по мере прогрессирования эндотелиальной дисфункции отмечается повышение экскреции белка в моче, что отражает их диагностическую и прогностическую значимость (табл. 21).

Таблица 21. Взаимосвязь показателей эндотелиальной дисфункции с уровнем микроальбуминурии у детей с прогрессирующим течением ТИБП у детей

Дети с ТИБП:	Фактор	ЭТ-1	ГЦ	РАI-1	uNGAL	ФНО α	ТФР- β
Прогрессирующее течение	МАУ	0,77	0,38	0,5	0,59	0,63	0,4

Нами выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между параметрами внутривисочечной гемодинамики, уровнем профиброгенных медиаторов и показателями функции эндотелия: по мере снижения систолической и диастолической скорости кровотока у пациентов с ТИБП отмечается повышение уровней NGAL, эндотелина-1, РАI-1, гомоцистеина, что подтверждает взаимосвязь процессов нарушения интрависочечной гемодинамики с эндотелиальной дисфункцией и отражает прогрессирование патологических процессов воспаления с вовлечением в него сосудистого компонента (табл. 22).

Таблица 22. Взаимосвязь показателей эндотелиальной дисфункции и внутривисочечной гемодинамики у детей с прогрессирующим течением ТИБП у детей

Дети с ТИБП:	Фактор	ЭТ-1	ГЦ	РАI-1	uNGAL
Прогрессирующее течение течение	Vs	-0,51	-0,41	-0,5	-0,51
	Vd	-0,54	-0,34	-0,51	-0,54

Таким образом, при прогрессировании ТИБП у детей повышение концентрации ЭТ-1, РАI, гомоцистеина, цистатина С, uNGAL, ТФР β , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 сочетается с нарушением внутривисочечной гемодинамики, поэтапным нарастанием артериальной гипертензии и снижением уровня экскреции с мочой противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10), ассоциирующих с нарушением структурного состояния и снижением функциональных показателей почек.

Для оценки влияния комплекса факторов прогрессирования тубуло-интерстициальной болезни почек и выявления объединений наиболее значимых признаков, повышающих вероятность формирования хронической болезни почек у детей с ТИБП нами проведен факторный анализ.

По результатам факторного анализа дана характеристика групп наблюдения, сгруппированы все параметры и факторы и оценена факторная нагрузка каждого из них. Выделены ведущие факторы, влияющие на развитие патологии почек.

При оценке степени влияния каждого фактора на прогрессирование ТИБП у детей установлены критические значения показателей, характеризующие развитие патологии почек. Факторный анализ позволил выделить параметры, позволяющие сформировать группы риска с учетом факторной нагрузки.

На основании расчета нагрузок факторов у пациентов с ТИБП при прогрессировании патологического процесса установлено, что фактор 1 характеризует тубулярные функции (титруемая кислотность и уровень экскреции аммиака) и наличие артериальной гипертензии. Базовым параметром в данном факторе является уровень титруемой кислотности (табл. 23).

Фактор 2 характеризует состояние внутривисочечной гемодинамики по показателям систолической и диастолической скорости кровотока (табл. 23).

В факторе 3 базовым параметром является ЭТ-1 (табл. 23).

Фактор 4 объединил в себя такие показатели, как уровень ингибитора активации плазминогена 1 типа и гомоцистеина, который является базовым параметром в данном факторе (табл. 23).

В факторе 5 базовый параметр уровень скорости клубочковой фильтрации, который взаимосвязан с изменением уровня креатинина в сыворотке крови (табл. 23).

В факторе 6 базовым параметром является мочевого липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, который взаимосвязан с изменением уровня микроальбуминурии (табл. 23).

Таблица 23. Расчетные нагрузки факторов у детей с прогрессирующим течением ТИБП

Степень влияния фактора (сумма квадратов нагрузок)	Факторы					
	1	2	3	4	5	6
	1,852	1,612	1,172	1,574	1,750	1,849
АГ	0.5828					
Аммиак	0.8065					
ТК	0.8593					
СКФ					0.8826	
МАУ						0.7683
Cr					-0.7024	
Vs		0.9300				
Vd		0.6781				
ЭТ-1			0.9408			
ГГЦ				0.8573		
РАI-1				0.7870		
NGAL						0.8773

На основании проведенного факторного анализа установлено, что у детей с тубуло-интерстициальной болезнью почек основными клинико-параклиническими критериями для формирования групп риска по прогрессированию почечного процесса являются нарастание уровня ЭТ-1, NGAL

и гомоцистеина в сочетании с нарушением показателей внутривисочечной гемодинамики (Vs).

Регрессионный анализ позволил построить модели на основании базовых параметров, обуславливающих уровни исследуемых показателей. По этим моделям можно определять неизвестные параметры исследования, учитывая в качестве параметров-аргументов известные базовые параметры. Вклады параметров-аргументов дают количественную обусловленность зависимого параметра в регрессионной модели на множестве базовых параметров. Чем больше вклад, тем больше количественная обусловленность и зависимость. Групповую идентификацию обследуемых пациентов можно осуществить по количественной разнице факторов.

С помощью метода Брандона установлено, что наибольшее влияние на изменение уровня микроальбуминурии у пациентов с прогрессирующим течением тубуло-интерстициальной болезни почек оказывает изменение уровня мочевого липокалина и скорость клубочковой фильтрации ($R^2=0.9231$) (табл. 24).

Таблица 24. Модель определения микроальбуминурии у пациентов с прогрессирующим течением ТИБП методом Брандона.

МАУ	$+(0.00858)*(x_{\text{NGAL}})^0$
	$+(0.02632)*(x_{\text{NGAL}})^1$
	$+(-0.00384)*(x_{\text{NGAL}})^2$
	$+(0.00010)*(x_{\text{NGAL}})^3$
	$+(1.43877)*(x_{\text{СКФ}})^0$
	$+(-0.03556)*(x_{\text{СКФ}})^1$
	$+(0.00027)*(x_{\text{СКФ}})^2$
	$+(0.00000)*(x_{\text{СКФ}})^3$

Доказано, что наибольший вклад в нарастание уровня ингибитора активации плазминогена-1 у детей с ТИБП, имеющих признаки формирования

хронической болезни почек вносит изменение уровня гомоцистеина ($R^2=0.8329$) (табл. 25).

Таблица 25. Модель определения ингибитора активации плазминогена 1 типа у пациентов с прогрессирующим течением ТИБП методом Брандона.

РАI-1	$+(36.65204)*(xГЦ)^0$
	$+(0.00205)*(xГЦ)^1$
	$+(0.00000)*(xГЦ)^2$
	$+(0.00000)*(xГЦ)^3$

Выявлено, что на изменение артериального давления у детей с прогрессирующим течением ТИБП влияет изменение уровня титруемой кислотности и эндотелина-1 ($R^2=0.7773$) (табл. 26).

Таблица 26. Модель определения артериальной гипертензии у пациентов с прогрессирующим течением ТИБП методом Брандона.

АГ	$+(0.09024)*(xТК)^0$
	$+(-0.07882)*(xТК)^1$
	$+(2.37604)*(xТК)^2$
	$+(-1.48218)*(xТК)^3$
	$+(-1.21176)*(xЭТ-1)^0$
	$+(0.04104)*(xЭТ-1)^1$
	$+(-0.00035)*(xЭТ-1)^2$
	$+(0.00000)*(xЭТ-1)^3$

*Примечание *- умножить*

ГЛАВА 5. ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБУЛО-ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Диагностика прогнозирования вариантов течения тубуло-интерстициальной болезни почек у детей является одной из актуальных задач педиатрии и нефрологии. Отмечается рост латентных форм данной патологии, что в значительной мере затрудняет их своевременную диагностику, в связи с чем особое значение приобретает поиск дополнительных критериев и информативных признаков прогнозирования прогрессирования ТИБП в детском возрасте.

5.1. Прогнозирование прогрессирования тубуло-интерстициальной болезни почек у детей

Проведена сравнительная оценка информативности анамнестических, клиничко-параклинических и показателей эндотелиальной дисфункции, определяемых с использованием меры Кульбака (определено 15 информативных признака) (табл. 27). На данном этапе работы разработан алгоритм прогнозирования прогрессирования, основанный на интегральной оценке комплекса информативных признаков, характеризующих состояние ребенка.

Учитывая, что точность прогнозирования зависит от степени информативности используемых параметров и интегральной оценки всей совокупности анамнестических и клиничко-лабораторных данных, при разработке алгоритмов прогнозирования нами использованы принципы, заложенные в «процедуре последовательного распознавания образов».

Разработка прогностического алгоритма включала следующие этапы: предварительный отбор анамнестических и клиничко-параклинических критериев, по которым достоверно отличались группы детей с благоприятным и прогрессирующим течением ТИБП; оценка степени информативности (I, усл.ед.) этих признаков по формуле Кульбака; расчет диагностических коэффициентов

(ДК, балл) для принятых градаций признака; апробация алгоритма на собственном материале путем вычисления суммы ДК для каждого ребенка и ее сравнения с заданными прогностическими порогами; определение эффективности алгоритма (доля правильных прогнозов).

При разработке системы прогнозирования прогрессирования ТИБП у детей был применен метод последовательного анализа А. Вальда.

Для составления диагностической таблицы были определены информативность и диагностический коэффициент (ДК) наличия или отсутствия выбранных признаков у детей с благоприятным и прогрессирующим течением ТИБП. Прогностическую значимость имела сумма баллов ДК – индекс течения заболевания.

В результате проведенного анализа информативные признаки разделены на 2 блока: 1 – анамнестические; 2 – клиничко-параклинические.

В 1 блоке, характеризующем анамнестические данные, наибольшей информативностью обладали сведения о: заболевании почек у матери и у ближайших родственников в семье, патология перинатального периода, в том числе недоношенность, хроническая внутриутробная гипоксия плода и задержка внутриутробного развития, гестационный пиелонефрит и обострения хронического пиелонефрита у матери; частые рецидивы ренальной инфекции, ранний дебют ренального патологического процесса.

Во 2 блоке наибольшей прогностической информативностью обладали: наличие ВПР ОМС, ПМР, НДМП и их сочетания с нарушением уродинамики; артериальной гипертензии, изменение показателей внутривисочечной гемодинамики и функционального состояния почек (ацидо- и аммониегенеза, концентрационной функции, СКФ), наличие протеинурии.

При индексе + 13 баллов и более отмечена высокая вероятность прогрессирования ТИБП у детей, менее +13 баллов – меньшая вероятность прогрессирования ТИБП в детском возрасте.

Таблица 27. Критерии прогнозирования течения тубуло-интерстициальной болезни почек у детей

Наименование признака	Информативность признака (I)	Диагностический коэффициент (в баллах)	
		ДК+	ДК-
Анамнестические признаки			
1. Заболевания почек у ближайших родственников	0,77	2,1	-1,7
2. Гестационный ПН и(или) обострение ХрПН во время беременности	1,11	2,3	-2,2
3. Хроническая гипоксия плода, ЗВУР	1,11	2,3	-2,2
4. Недоношенность	1,12	2,0	-1,2
5. Патология беременности и родов	0,58	3,9	-1,3
6. Перинатальная патология	1,13	2,1	-1,3
7. Возраст дебюта ГИБП до 3 лет	1,16	2,6	-2,1
8. Рецидивы ренальной инфекции	1,91	4,5	-1,7
Клинико-параклинические признаки			
9. ВПР ОМС, ПМР, НДМП и их сочетания с нарушением уродинамики	1,91	4,5	-1,7
10. Нарушение внутрпочечной гемодинамики	1,78	2,4	-1,6
11. Нарушение ацидо-аммониогенеза	1,50	2,3	-1,3
12. Нарушение концентрационной	1,13	2,2	-1,3

способности почек			
13. Нарушение СКФ (гиперфльтрация)	1,12	2,1	-1,1
14. Артериальная гипертензия	1,11	2,3	-2,2
15. МАУ	0,91	1,0	-1,3

Прогрессирование ТИБП у детей обусловлено сочетанным воздействием нескольких причинно-значимых факторов.

Таким образом, разработанный комплексный подход к прогнозированию прогрессирующего течения ТИБП на основе клинико-патогенетических показателей с оценкой уровня функциональных параметров эндотелия и цитокинового статуса позволяет оптимизировать диагностику и прогнозирование течения различных вариантов этой патологии у детей

5.2. Алгоритм диагностики прогрессирования тубуло-интерстициальной болезни почек у детей

Апробация предложенного алгоритма прогнозирования прогрессирования ТИБП проводилась на собственном исходном клиническом материале. Для каждого из детей были рассчитаны суммы диагностических коэффициентов в соответствии с диагностической таблицей. Эффективность предложенного алгоритма прогнозирования прогрессирования ТИБП у детей достигает 85%, так как доля сомнительных результатов составляет 15%.

Проведение оценки информативности комплекса анамнестических, клиничко-параклинических показателей в сочетании с изменением параметров эндотелиальной дисфункции у детей с различными вариантами течения ТИБП для разработки алгоритма прогнозирования прогрессирования ТИБП позволило определить прогностическую информативность каждого признака и их комплекса, отобрать наиболее информативные признаки ($I > 0,45$ усл.ед.), которые были использованы при разработке диагностических таблиц прогнозирования прогрессирования ТИБП у детей. Разработанный диагностический алгоритм позволяет с высокой степенью надежности (85%) прогнозировать вероятность неблагоприятного течения у детей с ТИБП.

Для оптимизации прогнозирования прогрессирования ТИБП в детском возрасте рекомендуется отбор групп риска по развитию неблагоприятного течения болезни, учитывать факторы риска (отягощенный наследственный анамнез матери по хроническим заболеваниям почек, гестоз первой половины беременности, хроническая внутриутробная гипоксия плода, острые респираторные вирусные инфекции матери в первом триместре беременности, гестационный пиелонефрит или обострение хронического пиелонефрита у матери, недоношенность, задержка внутриутробного развития, персистирующая вирусно-бактериальная инфекция у ребенка); клинические данные: сочетание врожденных пороков развития органов мочевой системы и мочевых путей,

наличие структурных и гемодинамических изменений по данным визуализирующих методов исследования, частые рецидивы ренальной инфекции, раннее развитие артериальной гипертензии.

Обосновано, что нарастание уровня показателей эндотелиальной дисфункции и цитокинового статуса у детей с ТИБП - это предиктор неблагоприятного варианта течения ТИБП. Установлено, что сочетанное изменение концентрации показателей эндотелиальной дисфункции и цитокинов у детей с ТИБП является информативным критерием диагностики и прогнозирования течения ТИБП у детей.

Для определения информативности разработанного алгоритма диагностики прогрессирования ТИБП у детей применены принципы клинической эпидемиологии с оценкой относительного риска (RR), чувствительности (Se), специфичности (Sp) с построением таблицы сопряженности – таблицы результатов исследования.

Показатель чувствительности диагностического теста характеризует вероятность положительного результата теста при наличии изучаемого исхода: истинно-положительный результат рассчитывался по формуле:

$$\text{Чувствительность (Se)}=a/(a+c)$$

Показатель специфичности диагностического теста характеризует вероятность отрицательного результата теста при отсутствии изучаемого исхода: истинно-отрицательный результат рассчитывался по формуле:

$$\text{Специфичность (Sp)}=d/(b+d)$$

С помощью методов доказательной медицины – расчета относительных рисков, определения диагностической чувствительности, диагностической специфичности выделены наиболее информативные маркеры.

Относительный риск – отношение риска наступления определенного события у лиц, подвергшихся воздействию фактора риска по отношению к контрольной группе.

Относительный риск 1 – нет разницы в риске между двумя группами

Относительный риск < 1 – в экспериментальной группе событие развивается реже, чем в контрольной.

Относительный риск > 1 – в экспериментальной группе событие развивается чаще, чем в контрольной.

При тубуло-интерстициальной болезни почек у детей возрастает риск прогрессирования патологического процесса при увеличении уровня показателей эндотелиальной дисфункции [эндотелина-1 (RR= 4,12, Se=0,38, Sp=0,94), гомоцистеина (RR= 5,10, Se=0,80, Sp=0,88), цистатина С (RR= 4,02, Se=0,60, Sp=0,84) в сыворотке крови, ингибитора активации плазминогена 1 типа в плазме (RR= 2,00, Se=0,33, Sp=0,93), мочевого липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (RR= 1,57, Se=0,25, Sp=0,82)], нарушением цитокинового профиля [нарастание экскреции с мочой ИЛ-1 (RR= 3,25, Se=0,86, Sp=0,53), ИЛ-6 (RR= 4,18, Se=0,85, Sp=0,70), ИЛ-8 (RR= 1,69, Se=0,45, Sp=0,80), снижение экскреции ИЛ-10 (RR= 1,65, Se=0,24, Sp=0,92)]

Таким образом, прогностическими критериями прогрессирующего течения ТИБП являются: МАУ, АГ, нарушение внутрпочечной гемодинамики, нарушение СКФ в сочетании с увеличением уровня показателей эндотелиальной дисфункции [эндотелина-1 (RR= 4,12, Se=0,38, Sp=0,94), гомоцистеина (RR= 5,10, Se=0,80, Sp=0,88), цистатина С (RR= 4,02, Se=0,60, Sp=0,84) в сыворотке крови, ингибитора активации плазминогена 1 типа в плазме (RR= 2,00, Se=0,33, Sp=0,93), мочевого липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (RR= 1,57, Se=0,25, Sp=0,82)], нарушением цитокинового профиля [нарастание экскреции с мочой ИЛ-1 (RR= 3,25, Se=0,86, Sp=0,53), ИЛ-6 (RR= 4,18, Se=0,85, Sp=0,70), ИЛ-8 (RR= 1,69, Se=0,45, Sp=0,80), снижение экскреции ИЛ-10 (RR= 1,65, Se=0,24, Sp=0,92)].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема тубуло-интерстициальной болезни почек у детей остается актуальной в педиатрии и нефрологии, что связано с высокой частотой патологии, приводящей к снижению качества жизни, ранней инвалидизации с формированием хронической болезни почек, терминальной почечной недостаточности уже в детском возрасте (Н.А.Коровина, 2010; А.В.Папаян, Н.Д.Савенкова, 2010; А.А.Вялкова, 2002, 2010; *Kidney Disease Improving Global Outcomes*, 2012; *National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*, 2012).

Тубуло-интерстициальная болезнь почек, ассоциированная с врожденными пороками развития органов мочевой системы, уropатиями с нарушением уродинамики, осложненных ренальной инфекцией в структуре причин ХБП встречаются от 22% (*North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study*, 2010) до 57,6 % (*European Renal Association-European Dialysis Transplant Association*, 2012). В последние годы отмечается рост частоты ТИБП в детском возрасте (Вялкова А.А., 2010, Н.Д.Савенкова, 2012, Г.А.Маковецкая, 2013). В связи с этим, разработка информативных методов ранней диагностики и прогнозирования течения ТИБП является актуальным и своевременным (М.С.Игнатова, В.В.Длин, 2012, А.В.Смирнов, 2013, Е.М.Шилов, 2013).

Прогноз течения ТИБП у детей становится более благоприятным при выявлении патогенетических факторов прогрессирования и тяжести воспалительного процесса (Segerer S., 2010; А.А.Вялкова, 2018).

В последние годы все большее внимание уделяется роли эндотелиальной дисфункции при ТИБП у детей (Е.А.Сивцева, 2013; А.С. Кудрякова, 2013). В современной литературе недостаточно научных данных о состоянии эндотелиальной дисфункции и других патогенетических факторов при различных формах и вариантах течения тубуло-интерстициальной болезни почек у детей.

Перспективным для оптимизации диагностики и прогнозирования течения ТИБП является оценка клинического значения показателей эндотелиальной дисфункции в связи с тем, что нарушения функции эндотелия развиваются задолго до возникновения структурных изменений в почках и являются патогенетическим фактором, приводящим к формированию нефросклероза (Е.А.Сивцева, 2013; А.С.Кудрякова, 2013; О.В.Комарова, 2017). Выявление факторов, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией и прогрессированием ТИБП, позволит не только диагностировать доклиническую стадию заболевания, но и своевременно назначить превентивную терапию, что имеет высокую теоретическую и практическую значимость. Вместе с тем, до настоящего времени в литературе недостаточно научных исследований по изучению клинко-патогенетической роли эндотелиальной дисфункции при ТИБП у детей.

Цель исследования: на основании оценки состояния эндотелиальной дисфункции и цитокинового статуса усовершенствовать диагностику и прогнозирование течения различных вариантов тубуло-интерстициальной болезни почек у детей.

Задачи исследования:

1. Определить клинко-параклинические особенности и показатели структурно-функционального состояния почек у детей с различными вариантами течения тубуло-интерстициальной болезни почек;
2. Оценить состояние эндотелиальной функции и цитокинового статуса при различных формах и вариантах течения тубуло-интерстициальной болезни почек у детей;
3. Выявить взаимосвязь показателей эндотелиальной функции и цитокинового статуса с клинко-параклиническими и структурно-функциональными параметрами почек у детей с различными вариантами течения тубуло-интерстициальной болезни почек;

4. Установить клиническое значение показателей эндотелиальной функции и цитокинового статуса в качестве маркеров диагностики и прогнозирования течения тубуло-интерстициальной болезни почек у детей.

Настоящая работа выполнена на кафедре факультетской педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор, ЗВ РФ А.А. Вялкова). Сбор материала проведен на базе регионального детского научно-диагностического нефрологического центра (научный руководитель - доктор медицинских наук, профессор, ЗВ РФ А.А. Вялкова): детского нефрологического отделения и нефрологического кабинета детской поликлиники №8 ГАУЗ «Городская клиническая больница №6» г. Оренбурга (главный врач - к.м.н. А.И.Карпов), нефрологического кабинета детской поликлиники №4 ГАУЗ ДГКБ (главный врач – к.м.н. Н.Н.Трикоменас), нефрологических коек и нефрологического кабинета поликлиники ГАУЗ «Областная детская клиническая больница» (главный врач – к.м.н. Е.П.Кулагина), клинико-диагностической лаборатории научно-инновационного центра координации исследований ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России (заведующий – В.А. Царева).

В данной работе представлены результаты комплексного клинико-параклинического обследования 120 пациентов с тубуло-интерстициальной болезнью почек от 1 года до 17 лет, из них 70 с прогрессирующим и 50 с благоприятным течением болезни и 30 детей контрольной группы.

Средний возраст пациентов с ТИБП составил 8,9 лет (соотношение мальчики:девочки – 1:1,1).

Критериями включения пациентов в исследование явились:

1. дети в возрасте от 1 года до 17 лет с различными формами и вариантами течения ТИБП

- дети в возрасте от 1 года до 17 лет с ТИБП без признаков ХБП
- дети в возрасте от 1 года до 17 лет с ТИБП с формированием ХБП

- условно-здоровые дети от 1 года до 17 лет

2. Наличие информированного согласия на участие в исследовании;

3. Диагноз ТИБП установлен в соответствии с общепринятыми критериями.

Критерии исключения из исследования: неполное нефроурологическое обследование пациента; отказ родителей или ребенка от участия в клиническом исследовании; наличие онкологической патологии у пациента; первичные формы ТИБП.

Для получения данных о частоте и структуре ТИБП у детей, оценки клинико-параклинических особенностях различных форм и течения заболевания проведены ретроспективный анализ документов архивного материала, официальных учетных медицинских документов: историй развития новорожденных (форма 097/у), извещения на ребенка с врожденными пороками развития (форма 025-11/у), историй болезни детей (форма №003/у), амбулаторных карт (форма №112) и результатов комплексного обследования детей с ТИБП и их проспективное наблюдение.

Проведено комплексное клинико-параклиническое обследование, включающее сбор анамнеза, физикальное обследование, оценку клинико-параклинических и функциональных показателей.

Комплекс лабораторных исследований включал: клинические анализы крови и мочи, биохимические показатели крови (общий белок, белковые фракции, в том числе, альбумины, креатинин, мочевины, калий, натрий, кальций, хлор), бактериологические исследования образцов мочи с видовой идентификации возбудителя (О.В. Бухарин, 1984).

Для оценки функции почек определялись: микроальбуминурия, суточная протеинурия, проба Реберга с пересчетом по формуле Schwartz, проба Зимницкого, экскреция аммиака, титруемых кислот.

Для определения структуры и состояние кровотока почек детям проведено УЗИ в режиме доплерографии и цветного доплеровского картирования, а также

статическая и динамическая нефросцинтиграфия, микционная цистография, урофлоуметрия, внутривенная экскреторная урография.

Все дети были консультированы нефрологом, урологом, офтальмологом, оториноларингологом, стоматологом, по показаниям генетиком, кардиологом, детским эндокринологом, девочки – гинекологом.

В работе выполнен комплекс специальных лабораторных исследований с количественным определением показателей эндотелиальной дисфункции ЭТ-1, гомоцистеина, PAI-1, uNGAL; просклеротических факторов роста - ТФР- β 1, ФНО- α ; определение суточной экскреции цитокинов: провоспалительные – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, противовоспалительные – ИЛ-10 методом ELISA, а также уровня цистатина С.

Среди пациентов с ТИБП, ассоциированной с ВПР ОМС, выявлены односторонние (67,5%), реже (32,5%) – двусторонние пороки ОМС ($p < 0,05$). Сочетанные аномалии почек и мочевыводящих путей (САКУТ-синдром) диагностированы только в группе детей с прогрессирующим течением ТИБП (24%, $n=6$). Обструктивные уropатии с нарушением уродинамики в сочетании с рефлюкс-уропатией диагностированы у 44 % ($n=11$) детей. ПМР III-IV степени выявлен у 32% детей ($n=8$) с прогрессирующим течением ТИБП, тогда как при благоприятном течении заболевания диагностирован ПМР только I-II степени ($n=15$). Сочетаний ПМР и АОМС у этих детей не выявлено ($p < 0,05$). ТИБП как исход гемолитико-уремического синдрома выявлена у 15 детей.

У 90 % пациентов с ТИБП, ассоциированной с ВПР ОМС и ПМР дебют болезни развивался в грудном и раннем возрасте, тогда как у 80% детей с уrolитиазом ТИБП развивалась в старшем возрасте ($p < 0,05$).

Анализ течения ТИБП показал, что у 70 детей отмечалось прогрессирующее течение с исходом в ХБП; у 50 детей – благоприятное течение ТИБП.

Особенности манифестации прогрессирующего течения ТИБП характеризуются: формированием ХБП (70 детей); повышением артериального давления; наличием изолированного мочевого синдрома.

При сравнительном анализе факторов прогрессирования и клинико-параклинических особенностей ее манифестации при ТИБП у детей выявлены их различия в зависимости от формы и вариантов течения болезни. Доказано, что патология почек у родственников в семьях (67,2%), перинатальная патология 74,3% (внутриутробная гипоксия плода, угроза прерывания беременности, задержка внутриутробного развития плода) и инфекционного воздействия в виде обострений в анамнезе пиелонефрита у матери во время беременности или (и) гестационного пиелонефрита достоверно чаще выявлялись у детей с прогрессирующим течением ТИБП по сравнению с детьми с ТИБП без признаков ХБП ($p < 0,001$).

У детей с ТИБП, ассоциированной с аномалиями органов мочевой системы и ПМР достоверно чаще (100%) выявлялись признаки соединительно-тканной дисплазии по сравнению с пациентами с уролитиазом (46,7%) и ТИБП, ассоциированной с гемолитико-уремическим синдромом (20%, $p < 0,05$).

У 70% детей с прогрессирующим течением ТИБП в клинике имелся изолированный мочевой синдром, у 14,3% - рецидивирующие боли в животе, у 10% детей - признаки НДМП. У 72,9% детей с ТИБП с признаками ХБП выявлена артериальная гипертензия по данным СМАД.

В структуре сопутствующих заболеваний у детей с ТИБП преобладает патология желудочно-кишечного тракта (45%), сердечно-сосудистой системы (53,3%) и заболевания ЛОР-органов (20%), реже (15%) – эндокринная патология.

При анализе факторов прогрессирования ТИБП установлено достоверное различие частоты рецидивов ренальной инфекции у пациентов с признаками ХБП (80%) по сравнению с детьми с благоприятным течением ТИБП (20%, $p < 0,001$).

При этом частота рецидивов ренальной инфекции была достоверно выше в группе пациентов с ТИБП, ассоциированной с ВПР ОМС (96%) и ПМР (90%) по сравнению с детьми с ТИБП, ассоциированной с уролитиазом (73,4%) и ГУС (10%), $p < 0,05$.

По результатам бактериологического исследования мочи и видовой идентификации возбудителя этиологические особенности бактериальной стадии ТИБП характеризовались преобладанием энтеробактериальной урофлоры (90,5%). Бактериурия чаще была представлена монокультурой (82,5%). У детей с прогрессирующим течением ТИБП чаще диагностирована ассоциация микроорганизмов в виде сочетаний энтеробактерий с кокковой флорой ($p < 0,05$).

По результатам суточного мониторинга артериального давления установлены достоверные различия частоты артериальной гипертензии у пациентов с ТИБП при прогрессирующем течении (72,9%) по сравнению с детьми с ТИБП без признаков ХБП (18%, $p < 0,05$). Преобладала лабильная артериальная систоло-диастолическая гипертензия во всех группах сравнения.

По результатам сравнительного исследования показателей функционального состояния почек у детей с ТИБП без признаков прогрессирования и у пациентов с ТИБП с формированием хронической болезни почек установлены достоверные различия частоты и уровня нарушений почечных функций в зависимости от варианта течения болезни. При благоприятном течении у 80% детей функция почек сохранна, у 20% из них имелись парциальные нарушения функциональных показателей канальцев. Тогда как у всех детей с прогрессирующим течением ТИБП нарушена функция почек по показателю СКФ и тубулярных функций. У 100% детей из группы с прогрессирующим течением ТИБП отмечается нарушение СКФ. Признаками снижения функции почек по канальцевому типу являлись: гипераминоацидурия (68,6%), снижение ацидогенеза по показателю титруемой кислотности мочи (48,6%), экскреции аммиака (34,3%), уровню канальцевой реабсорбции (30%), изменению

концентрационной функции в виде снижения относительной плотности мочи (70%). При этом установлена прямая корреляция показателей канальцевых нарушений у пациентов с прогрессирующим течением ТИБП со снижением СКФ ($r=0,31$, $p<0,05$), суточной экскреции белка ($r=0,54$, $p<0,05$), уровнем креатинина сыворотки крови ($r=0,34$, $p<0,05$).

При анализе микропротеинурии у детей с ТИБП выявлены достоверные различия частоты МАУ у пациентов с прогрессирующим течением ТИБП (80%) по сравнению с детьми без признаков ХБП (10%). Микроальбуминурия выявлена у 80% пациентов ТИБП с признаками хронической болезни почек. Установлена прямая корреляция повышения уровня микропротеинурии с уровнем снижения СКФ.

У пациентов с прогрессирующим течением ТИБП независимо от формы заболевания имелись выраженные структурные нарушения почек в виде повышения эхогенности паренхимы и нарушения кортико-медуллярной дифференцировки (100%), в сочетании с неравномерным уменьшением толщины паренхимы (78,6%), преимущественно в области полюсов и средней части; уменьшения длины и площади (67,1%).

При оценке показателей внутривисочечной гемодинамики по данным ЦДК и доплерографии сосудов почек установлены отклонения от нормы показателей систолической скорости кровотока, диастолической скорости кровотока, систоло-диастолического соотношения у всех детей с ТИБП независимо от формы и варианта течения болезни.

При этом достоверные различия уровня этих изменений выявлены в зависимости от варианта течения ТИБП: у детей с прогрессирующим течением ТИБП уровень снижения показателей внутривисочечного кровотока (систолическая скорость кровотока, диастолическая скорость кровотока, увеличение систоло-диастолического соотношения достоверно выше по сравнению с детьми с благоприятным течением ТИБП ($p<0,05$)).

По данным динамической и статической нефросцинтиграфии выявлены нарушения структурных и функциональных показателей почек у детей с прогрессирующим ТИБП по уровню показателей максимальной активности, средней скорости прохождения РФП через сосудистое русло почек, вклада суммарных скоростей.

Анализ показателей эндотелиальной функции и уровня цистатина С у пациентов обследуемых групп показал, что при прогрессировании ТИБП выявлен достоверно более высокий уровень параметров дисфункции эндотелия и достоверное увеличение уровня цистатина С по сравнению с детьми с ТИБП без признаков ХБП ($p < 0,05$; $p < 0,001$).

Выявлена обратная корреляция между снижением СКФ (по формуле Шварца) и повышением уровня ЭТ-1 у детей с прогрессирующим течением ТИБП независимо от формы ТИБП. Установлена прямая корреляция уровня ЭТ-1, РАИ-1 с уровнем артериальной гипертензии у пациентов с ТИБП при формировании ХБП.

При оценке показателей цитокинового профиля выявлен разнонаправленный характер экскреции с мочой провоспалительных, просклеротических, противовоспалительных цитокинов и факторов роста в зависимости от течения ТИБП: при прогрессирующем течении ТИБП отмечалось увеличение экскреции с мочой провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, провоспалительного ФНО- α , просклеротического ТФР- β с одновременным снижением экскреции с мочой противовоспалительного цитокина ИЛ-10 ($p < 0,05$).

Выявленная прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем МАУ, уровнем профиброгенных медиаторов и показателями функции эндотелия свидетельствует о том, что по мере прогрессирования эндотелиальной дисфункции отмечается повышение экскреции белка в моче, что отражает их диагностическую и прогностическую значимость.

Установлена прямая корреляционная взаимосвязь между показателями внутривисочечной гемодинамики, уровнем профиброгенных медиаторов и показателями функции эндотелия: по мере снижения систолической и диастолической скорости кровотока у пациентов с ТИБП отмечается повышение уровней ФНО α , NGAL, эндотелина-1, PAI-1, гомоцистеина, что отражает прогрессирование патологических процессов воспаления с вовлечением в него сосудистого компонента и взаимосвязь процессов нарушения интрависочечной гемодинамики с эндотелиальной дисфункцией.

Установлена прямая корреляционная связь функциональных показателей почек по данным нефросцинтиграфии и показателей внутривисочечной гемодинамики по эхографическим данным в режиме ЦДК и ДГ (Vd, Vs). При прогрессировании ТИБП со снижением диастолической (Vd) и систолической (Vs) скоростей кровотока происходит снижение показателей максимальной активности, средней скорости прохождения РФП через сосудистое русло почек, вклада суммарных скоростей, вклада в общее накопление, вклада в максимальное накопление, что отражает прогрессирование патологических процессов воспаления с вовлечением в него сосудистого компонента и взаимосвязь процессов нарушения интрависочечной гемодинамики и снижения функциональных показателей почек.

Установлена обратная корреляционная связь функциональных показателей почек по данным нефросцинтиграфии и суточной экскреции провоспалительных и склерозирующих цитокинов и факторов роста. При прогрессировании ТИБП и снижении максимальной активности, средней скорости прохождения РФП через сосудистое русло почек, вклада суммарных скоростей, вклада в общее накопление, вклада в максимальное накопление происходит увеличение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) и ФНО- α ; просклеротического ТФР- β . Установлена прямая корреляционная связь структурно-функциональных показателей почек и суточной экскреции

противовоспалительного ИЛ-10. При прогрессировании ТИБП с уменьшением показателей максимальной активности, средней скорости прохождения РФП через сосудистое русло почек, вклада суммарных скоростей, вклада в общее накопление, вклада в максимальное накопление происходит уменьшение продукции и экскреции противовоспалительного ИЛ-10.

Нами установлены обратные корреляционные связи частоты артериальной гипертензии по данным СМАД и показателей внутрпочечной гемодинамики. При прогрессировании ТИБП с уменьшением скоростных параметров (V_d , V_s) внутрпочечной гемодинамики происходит увеличение частоты артериальной гипертензии.

Установлены прямые корреляционные связи показателей частоты артериальной гипертензии и уровня концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови. При прогрессировании ТИБП с увеличением частоты артериальной гипертензии по данным СМАД происходит увеличение уровня эндотелина-1.

Доказано, что нарастание уровня цитокинов и повышение артериального давления коррелирует с прогрессированием ТИБП: установлена прямая корреляционная связь частоты артериальной гипертензии и показателей суточной экскреции провоспалительных и склерозирующих цитокинов и факторов роста. При прогрессировании ТИБП увеличивается выработка и экскреция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) и ФНО- α ; просклеротического ТФР- β , а также увеличение частоты артериальной гипертензии по данным СМАД. Установлена обратная корреляционная связь частоты артериальной гипертензии и показателей суточной экскреции противовоспалительного ИЛ-10. При прогрессировании ТИБП с уменьшением выработки и экскреции противовоспалительного ИЛ-10 происходит увеличение частоты артериальной гипертензии по данным СМАД.

Корреляционный анализ СКФ и параметров эндотелиальной дисфункции и профиброгенных факторов позволил установить корреляционную взаимосвязь

уровня профиброгенных медиаторов и показателей дисфункции эндотелия с показателем скорости клубочковой фильтрации: увеличение показателя скорости клубочковой фильтрации (гиперфльтрация) ассоциирует с повышением уровня эндотелина-1, цистатина С, гомоцистеина в сыворотке и PAI-1 в плазме крови, мочевой экскреции ФНО α , NGAL, ТФР, что подтверждает значимость этих параметров для ранней доклинической диагностики заболевания на субклинической стадии.

Выявлена значимая корреляционная связь показателей при прогрессирующем течении ТИБП: при снижении показателей максимальной активности, средней скорости прохождения РФП через сосудистое русло почек, вклада суммарных скоростей, вклада в общее накопление, вклада в максимальное накопление по данным нефросцинтиграфии происходит снижение СКФ, что доказывает взаимосвязь прогрессирования ТИБП у детей, процессов нарушения внутрипочечной гемодинамики и снижения функциональных показателей почек.

Установлены корреляционные взаимосвязи СКФ и параметров внутрипочечной гемодинамики по данным доплерографии сосудов почек, свидетельствующие о том, что при прогрессировании ТИБП по мере нарушения внутрипочечной гемодинамики происходит снижение функциональных показателей почек.

Таким образом, при прогрессировании ТИБП происходит увеличение частоты синдрома артериальной гипертензии по данным СМАД, нарастание показателей эндотелиальной дисфункции и нарушения цитокинового статуса при снижении СКФ, что отражает нарастание ишемических процессов в тубуло-интерстициальной ткани почек по мере прогрессирования ТИБП и является информативным критерием прогнозирования течения тубуло-интерстициальной болезни почек у детей.

Для выявления прогностических факторов прогрессирования ТИБП у детей проведен их сравнительный анализ у пациентов с благоприятным и

прогрессирующим течением ТИБП. При помощи диагностической таблицы вычислена сумма баллов диагностических коэффициентов по каждому отдельному признаку с учетом их наличия и отсутствия.

Для формирования групп риска по прогрессированию ТИБП установлены клинико-патогенетические показатели, повышающие вероятность неблагоприятного течения болезни с использованием диагностической таблицы и расчетом суммы баллов диагностических коэффициентов (ДК) по каждому из признаков. Сравнение суммы баллов с заданными по формуле А.Вальда уровнями дифференцирующих порогов А (+13 баллов) и В (-13 баллов) позволяют отнести пациента к той или иной группе с вероятностью 85%: вероятность прогрессирования ТИБП у детей высокая при индексе +13 баллов и более.

На прогрессирование ТИБП у детей по данным многофакторного анализа влияет нарастание концентрации ЭТ-1, uNGAL, гомоцистеина в сочетании с нарушением показателей внутривисочечной гемодинамики.

Впервые на основе комплексной оценки клинико-патогенетических, структурно-функциональных показателей почек, параметров эндотелиальной дисфункции и цитокинового статуса при различных вариантах течения ТИБП у детей установлены факторы риска и особенности манифестации прогрессирования болезни. Определены региональные группы высокого риска по формированию ХБП у детей с ТИБП. Впервые у детей с ТИБП в зависимости от вариантов течения болезни выявлены различия уровня эндотелина-1, ингибитора активации плазминогена, гомоцистеина, цистатина С, мочевого липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, фактора роста (трансформирующий фактор роста β), фактора некроза опухоли- α , цитокинового профиля (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10).

Впервые доказано, что при прогрессировании ТИБП повышение концентрации ЭТ-1, РАІ, гомоцистеина, цистатина С, uNGAL, ТФР β , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 сочетается с нарушением внутривисочечной гемодинамики, поэтапным

нарастанием артериальной гипертензии и снижением уровня экскреции с мочой противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10), ассоциирующих с нарушением структурного состояния и снижением функциональных показателей почек.

Обосновано, что нарастание уровня показателей эндотелиальной дисфункции и цитокинового статуса у детей с ТИБП - это предиктор неблагоприятного варианта течения ТИБП. Установлено, что сочетанное изменение концентрации показателей эндотелиальной дисфункции и цитокинов у детей с ТИБП является информативным критерием диагностики и прогнозирования течения ТИБП у детей.

Алгоритм диагностики и прогнозирования тубуло-интерстициальной болезни почек у детей способствует повышению качества диагностики доклинической стадии болезни.

ВЫВОДЫ

1. При прогрессирующем течении ТИБП у детей клинико-параклинические и структурно-функциональные особенности характеризуются: высокой частотой патологии почек в семье (67,2%), перинатальной патологии (74,3%); нарастанием частоты артериальной гипертензии (72,9%); частыми рецидивами ренальной инфекции в анамнезе (80%); нарушением внутривисочечной гемодинамики со снижением систолической и диастолической скорости внутривисочечного кровотока; снижением СКФ и показателей тубулярной функции (100%), что позволяет применять их как информативные критерии оценки прогрессирования ТИБП у детей.
2. Показатели эндотелиальной функции и цитокинового статуса у пациентов с ТИБП отличаются от детей контрольной группы и зависят от вариантов ее течения с достоверно более высоким уровнем повышения концентрации эндотелина-1, цистатина С, гомоцистеина в сыворотке и ингибитора активации плазминогена-1 в плазме крови, повышением концентрации мочевого липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, концентрации в суточной моче ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ТФР- β , ФНО- α при прогрессирующем течении болезни.
3. Повышение концентрации показателей эндотелиальной дисфункции в сочетании с экскрецией с мочой просклеротических, провоспалительных цитокинов, фактора роста, снижением экскреции с мочой противовоспалительного цитокина являются предикторами прогрессирующего течения ТИБП у детей.
4. Обосновано прогнозирование прогрессирующего течения ТИБП с формированием ХБП по оценке ведущих патогенетических факторов при многофакторном анализе и расчете по формуле Вальда индекса течения ТИБП. Прогностическими критериями прогрессирующего течения ТИБП являются: повышение уровня показателей эндотелина-1, цистатина С,

гомоцистеина в сыворотке крови, ингибитора активации плазминогена 1 типа в плазме крови, концентрации в моче липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, концентрации в суточной моче ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ТФР- β , ФНО- α .

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработаны дополнительные критерии прогнозирования течения ТИБП, обоснован алгоритм диагностики прогрессирующего течения ТИБП у детей.

2. При комплексном мониторинге течения и диагностики прогрессирования ТИБП у детей информативными критериями являются: отягощенный наследственный анамнез по патологии почек в семье, высокая частота перинатальной патологии; рецидивы ренальной инфекции; нарастание артериальной гипертензии; нарушения уродинамики и внутривисочечной гемодинамики со снижением систолической и диастолической скорости внутривисочечного кровотока; снижение СКФ и показателей тубулярной функции.

3. Дополнительные критерии диагностики прогрессирования ТИБП у детей (повышение показателей уровня эндотелина-1, гомоцистеина, цистатина С в сыворотке, ингибитора активации плазминогена 1 типа в плазме крови, повышение концентрации в моче липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, повышением концентрации в суточной моче ИЛ-6, ИЛ-8, ТФРβ, ФНО-α и снижением систолической скорости кровотока, диастолической скорости кровотока) целесообразно использовать в работе врачей специализированного детского нефрологического центра, а также педиатров-нефрологов первичного звена здравоохранения.

4. При формировании регионального регистра детей с ХБП целесообразно включить в регистр группу детей с прогрессирующим течением ТИБП и высоким риском формирования ХБП.

5. Оформлены заявки на изобретение «Способ диагностики доклинической стадии вторичных нефропатий у детей», «Способ диагностики начальной стадии хронической болезни почек у детей».

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В настоящее время некоторые вопросы актуальной проблемы ТИБП у детей являются нерешенными. Актуальна проблема ранней диагностики патогенетических факторов (ВПР ОМС, ПМР, НДМП, уролитиаза с нарушением уродинамики), приводящих к формированию ТИБП у детей грудного и раннего возраста. Особое значение имеет поздняя постнатальная диагностика и случайное выявление ВПР ОМС.

Необходимо изучение вопросов совершенствования пре- и антенатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний почек как важнейшей основы профилактики формирования и прогрессирования ТИБП. Перспективны дальнейшие исследования по оптимизации патогенетической терапии при ТИБП у детей с коррекцией эндотелиальной дисфункции и цитокинового статуса для профилактики прогрессирования патологии и формирования ХБП у детей с ТИБП.

Важна оценка коморбидных состояний у пациентов с ТИБП (артериальная гипертензия, рецидивы ренальной инфекции и др.), как важных факторов долгосрочного прогноза. Остаются актуальными вопросы внедрения регистров детей с ТИБП в организации специализированной помощи данным пациентам.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Аб.р. – абсолютный риск

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АДМА – асимметричный диметиларгинин

АКТГ – адренокортикотропный гормон

АКФ – ангиотензинконвертирующий фермент

АОМС – аномалии органов мочевой системы

АПУ – альбуминурия/протеинурия

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

БАК – биохимический анализ крови

БТ – благоприятное течение

ВОН – вклад в общее накопление

ВМН – вклад в максимальное накопление

ВПр – врожденные пороки развития

ВСС – вклад в суммарную скорость

ГЦ – гомоцистеин

ГГЦ – гипергомоцистеинемия

ГУС – гемолитико-уремический синдром

ДГ – доплерография

ДК – диагностический коэффициент

ЗВУР – задержка внутриутробного развития

ИЛ – интерлейкин

ИФА – иммуноферментный анализ

МА – максимальная активность

МАУ – микроальбуминурия

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

НДМП – нейрогенная дисфункция мочевого пузыря

ОАК – общий анализ крови
ОАМ – общий анализ мочи
ОМС – органы мочевой системы
ОПП – острое почечное повреждение
О.р. – Относительный риск
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс
ПН - пиелонефрит
ПТ – прогрессирующее течение
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РФП - радиофармпрепарат
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СМАД – суточное мониторирования артериального давления
ССН – средняя скорость накопления
ТИБП – тубуло-интерстициальная болезнь почек
ТИПП – тубуло-интерстициальное поражение почек
ТИТП – тубуло-интерстициальная ткань почек
тХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность
ТФР – β – трансформирующий фактор роста β
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФНО- α – фактор некроза опухоли α
ХБП – хроническая болезнь почек
ХВГП – хроническая внутриутробная гипоксия плода
ХЗП – хронические заболевания почек
ХрПН – хронический пиелонефрит
ЦДК – цветное доплеровское картирование
ЦсС – цистатин С
ЭД – эндотелиальная дисфункция

ЭКГ – электрокардиография

ЭТ-1 – эндотелин – 1

ЭХО-КС – эхокардиоскопия

CAKUT – congenital anomalies of the kidney and urinary tract

IgA – иммуноглобулин А

INF – интерферон

kDa – килодальтон

M – средняя арифметическая

m – ошибка средней

NGAL - липокалин, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов

NO – оксид азота

p – уровень достоверности различий

Pi – пульсационный индекс

PAI-1 – ингибитор активации плазминогена 1 типа

r – коэффициент корреляции

Ri – индекс резистентности

RR – относительный риск

s – среднеквадратическое отклонение

Se – чувствительность

Sp – специфичность

t – коэффициент Стьюдента

uNGAL – мочевого липокалин, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов

Vd – диастолическая скорость кровотока

Vs – систолическая скорость кровотока

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акименко М.А., Тодоров С.С., Колмакова Т.С. Динамика морфологических адаптационно-компенсаторных изменений в ткани почки при обструкции мочеточников в эксперименте/ Акименко М.А., Тодоров С.С., Колмакова Т.С.// Нефрология. - 2017. - Том 21.- № 5. – С. 71-75.
2. Алиев Р.А., Алиев С.И. Роль этиологических и других факторов в развитии и прогнозе хронической почечной недостаточности / Алиев Р. А., Алиев С. И.// Нефрология и диализ. - 2003. - № 3. - С. 275 - 276.
3. Андреева Д.М. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей с патологией органов мочевой системы / Андреева Д.М.// Уральский медицинский журнал. Нефрология.Урология. - 2008.- №14(54). - С. 60-63.
4. Байко С.В., Сукало А.В., Бураковский А.И. Диагностическая значимость NGAL, белков системы комплемента С3 и С4, иммуноглобулинов крови у детей с гемолитико-уремическим синдромом / Байко С.В., Сукало А.В., Бураковский А.И.// Нефрология. - 2017. - Том 21. - № 3. - С. 39-46.
5. Баранов А. А., Сенцова Т. Б., Яцык С. П. Показатели интерлейкина-13 и интерлейкина-2 у детей с хроническим обструктивным пиелонефритом / Баранов А. А., Сенцова Т. Б., Яцык С. П. // Российский педиатрический журнал. - 2004. -№ 1.- С. 57-59.
6. Беляев А.П., Перевезенцева Ю.Б., Румянцева И.В. Методы функциональной диагностики вторично-сморщенной почки / Беляев А.П., Перевезенцева Ю.Б., Румянцева И.В. // Актуальные проблемы педиатрии и детской нефрологии. -СПб., - 2001. – С. 200-203.
7. Бобкова И.Н, Мухин Н.А., Козловская Л.В. и др. Ключевая роль ремоделирования тубоинтерстиция в прогрессирование хронической болезни почек / Бобкова И.Н, Мухин Н.А., Козловская Л.В. и соавт. // Архив патологии. - 2004 г. - № 6. - С. 16-22.

8. Борисова О.В., Маковецкая Г.А., Терехин С.С., Мазур Л.И., Баринов И.В. Раннее выявление прогрессирования хронической болезни почек: стандартные и модифицированные методы диагностики / Борисова О.В., Маковецкая Г.А., Терехин С.С., Мазур Л.И., Баринов И.В. // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91. - № 6. – С. 50-54.

9. Борисова О.В. Профилактика формирования и прогрессирования хронической болезни почек, ассоциированной с инфекцией у детей: дис. ... докт. мед. наук: 14.01.08 / Борисова Ольга Вячеславовна. – Самара. - 2012. – 377 с.

10. Буракова А.И. Характеристика структурно-функциональных и гемодинамических показателей у детей с синдромом «малой» почки / Буракова А.И. // Нефрология.- 2009. - Т. 13. - № 3. - С. 113-114.

11. Бухарин О.В., Вялкова А.А., Гриценко В.А. Клинико-микробиологическое обоснование ранней диагностики пиелонефрита у детей / Бухарин О.В., Вялкова А.А., Гриценко В.А. // Российский педиатрический журнал. - 2003. - № 2. - С. 42-47.

12. Ваганова Е.А., Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А., Разин М.П. и др. Иммунные нарушения у детей с острым пиелонефритом в разные периоды заболевания / Ваганова Е.А., Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А., Разин М.П. и др. // Аллергология и иммунология. - 2005. - № 2. - С. 308-309.

13. Ваганова Т.В. Клинико-диагностическое значение вазоактивных систем при нефропатиях у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.В. Ваганова – Томск. - 2007. – 22 с.

14. Вельков В.В. Новые ренальные биомаркеры для неонатологии и педиатрии: цистатин С и NGAL / Вельков В.В.// Педиатрия. – 2014. - том 94. -№ 3. - С. 167-174.

15. Вялкова А.А., Савенкова Н.Д., Длин В.В., Игнатова М.С., Летифов Г.М. Протоколы диагностики и лечения заболеваний органов мочевой системы у детей.

Руководство для врачей / под ред.: Вялкова А.А., Савенкова Н.Д., Длин В.В., Игнатова М.С., Летифов Г.М.// - М.: Изд-во Медакадемия Оренбург. 2010. – 253 с.

16. Вялкова А.А., Зорин И.В., Гордиенко Л.М., Мещерякова А.И., Егорочкина М.С., Савельева Е.В. Вопросы диагностики хронической болезни почек у детей / Вялкова А.А., Зорин И.В., Гордиенко Л.М., Мещерякова А.И., Егорочкина М.С., Савельева Е.В. // Практическая медицина. – 2013. – №6 (75). – С. 72-77.

17. Вялкова А.А. Хроническая болезнь почек / А.А. Вялкова // Оренбургский медицинский вестник. – 2015. – Т. 3. - № 2. – С. 42-51.

18. Вялкова А.А., Зорин И.В., Плотникова С.В., Чеснокова С.А. Формирование и прогрессирование тубуло-интерстициальных болезней почек у детей / Вялкова А.А., Зорин И.В., Плотникова С.В., Чеснокова С.А.// Лечение и профилактика. – 2017. - № 1 (21). - С. 29-39.

19. Вялкова А.А., Гриценко В.А. Современные подходы к диагностике и лечению ренальной инфекции у детей / Вялкова А.А., Гриценко В.А.// Нефрология. - 2018. - Т. 22. - № 3. - С. 72-87.

20. Вялкова А.А. Современные технологии ранней диагностики и реабилитации пациентов с патологией почек / Вялкова А.А., Хрущева Н.А., Зорин И.В., Зыкова Л.С., Гордиенко Л.М., Плотникова С.В., Миронова Н.В., Журавлева Н.С., Сафронова Л.Е., Зеленин А.В., Чеснокова С.А.// - Изд. РИС-ОрГМУ. – Оренбург. – 2018. - 212 с.

21. Вялкова А.А., Зорин И.В., Чеснокова С.А., Плотникова С.В. Ранняя диагностика хронической болезни почек у детей / Вялкова А.А., Зорин И.В., Чеснокова С.А., Плотникова С.В. //Нефрология. - 2019. - Т. 23. - № 5. - С. 135-136.

22. Галкина О.В., Богданова Е.О., Зубина И.М., Анпилова А.О., Смирнов А.В. К вопросу об особенностях методики определения липокалина-2 в моче / Галкина О.В., Богданова Е.О., Зубина И.М., Анпилова А.О., Смирнов А.В.// Нефрология. - 2017. - Том 21. - № 4. – С. 90-94.

23. Глухова Л.В. Особенности клинического течения и гемодинамики почек у детей с хроническим вторичным пиелонефритом, развившимся на фоне дисплазии соединительной ткани / автореф. дис. канд.мед.наук: 14.00.09/ Глухова Лариса Вячеславовна. – Челябинск. - 2006. – 22 с.

24. Глыбочко П.В., Морозов Д.А., Свистунов А.А., Морозов О.Л., Захарова Н.Б., Лакомова Д.Ю. Патологические этюды детской уронефрологии / Глыбочко П.В, Морозов Д.А., Свистунов А.А., Морозов О.Л., Захарова Н.Б., Лакомова Д.Ю.// Москва. – 2014. – 224 с.

25. Головачева Е.И. Клинико-гемодинамическая характеристика рефлюкс-нефропатии у детей: автореф. дис.: канд.мед.наук /Е.И.Головачева. - Оренб.гос.мед.акад. – Оренбург. - 2002. – 23 с.

26. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса / Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. // Цитокины и воспаление. - 2007. - № 4.- С. 9-21.

27. Демьянов А. В., Котов А.Ю. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / Демьянов А. В., Котов А. Ю. // Цитокины и воспаление. - 2003. - № 3. - С. 20-35.

28. Джунусбекова Г.А. Эпидемиология хронической почечной недостаточности. Новые подходы к классификации почечной патологии: хроническая болезнь почек / Джунусбекова Г.А. // Терапевтический вестник. – 2010. – № 3. – С. 12-14.

29. Длин В. В., Игнатова М. С. Артериальная гипертензия ренального генеза у детей и подростков. Патогенез, диагностика и лечение / Длин В. В., Игнатова М.С. // М. : Оверлей. - 2004. – 124 с.

30. Еремеева А.В., Длин В.В., Корсунский А.А., Зайкова Н.М., Бондаренко Е.Д. Клиническое значение определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, у пациентов с хронической болезнью почек (обзор

литературы) / Еремеева А.В., Длин В.В., Корсунский А.А., Зайкова Н.М., Бондаренко Е.Д. // Нефрология. - 2018. - Том 22. - № 4. – С. 50-56.

31. Жактаева К.Б., Марденов А.Б., Бабенко М.Б. О механизмах прогрессирования почечной недостаточности при гидронефрозе у детей и ее диагностика /Жактаева К.Б., Марденов А.Б., Бабенко М.Б. // Сб. трудов IX нефрологического семинара. - СПб. - 2001. - С. 154-156

32. Жежа В.В., Кузьмин О.Б., Либис Р.А., Горбунова Н.П. Использование биомаркеров мочи NGAL и KIM-1 для раннего выявления повреждения проксимальных канальцев почек у больных с артериальной гипертензией / Жежа В.В., Кузьмин О.Б., Либис Р.А., Горбунова Н.П. // Нефрология. - 2017. - Том 21. - № 5. – С. 53-58.

33. Жетищев Р.А., Мамбетова А.М. Диспластические фенотипы у больных с врождёнными аномалиями органов мочевой системы / Жетищев Р.А., Мамбетова А.М. // Материалы I Международного Конгресса по перинатальной медицине, посв. 85-летию академика РАМН В.А.Таболина. Москва. 16-18 июня. – 2011. – С. 81.

34. Зайкова Н.М., Длин В.В., Сеницына Л.А., Еремеева А.В., Ревенко Н.Е., Корсунский А.А., Юдина Ю.В. Маркеры коллагенообразования и склерозирования в диагностике прогрессирования рефлюкс-нефропатии у детей/ Зайкова Н.М., Длин В.В., Сеницына Л.А., Еремеева А.В., Ревенко Н.Е., Корсунский А.А., Юдина Ю.В.// Нефрология. - 2018. - Том 22. - № 3. – С. 33-42.

35. Зоркин С.Н. Факторы риска развития повреждения почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом / Зоркин С.Н. // Вопросы современной педиатрии. - 2003. - Т. 2. - № 1. - С. 71-73.

36. Иванов Д.Д. Хроническая болезнь почек и хроническая почечная недостаточность у детей / Иванов Д.Д. // Нефрология. - 2006. - Т. 10. - № 3. - С. 123-126

37. Игнатова М.С. САКУТ – синдром у детей/ Игнатова М.С. // Педиатрия. – 2012. – № 9 (6). – С. 141-144.
38. Игнатова М.С. Детская нефрология. Руководство для врачей. / Игнатова М.С. // М.: ООО «Медицинское информационное агентство». - 2011. - 696 с.
39. Игнатова М.С. Проблемы прогрессирования болезней почек у детей и современные возможности ренопротекции: научное издание / М.С. Игнатова М.С. // Нефрология и диализ. – 2005. – Т. 4. - № 7 . – С. 428-434.
40. Игнатова М.С. Распространенность заболеваний органов мочевой системы у детей / Игнатова М.С. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – Т. 45. - № 1. – С. 24-29
41. Игнатова М.С., Лебеденкова М.В., Длин В.В. Хронические болезни почек в детском возрасте / Игнатова М.С., Лебеденкова М.В., Длин В.В. // Нефрология и диализ. – 2009. – Т. 11. - № 4. – С. 315-319.
42. Кальметьева Л. Р. Роль молекулярных медиаторов в патогенезе патологии почек у детей / Кальметьева Л. Р. // Цитокины и воспаление. - 2011. - Т. 10. - № 4. - С. 130-135.
43. Канатбаева А.Б., Мустапаева Н.М. Состояние внутрпочечной гемодинамики у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом / Канатбаева А.Б., Мустапаева Н.М. // Материалы конференции, посвященной 70-летию НЦПиДХ, Москва. - 2002. – С. 21-23.
44. Карабаева А.Ж., Каюков И .Г., Есаян А.М., Смирнов А.В. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система при хронической болезни почек / Карабаева А.Ж., Каюков И .Г., Есаян А.М., Смирнов А.В. // Нефрология. - 2006. - Т. 10. - № 4. - С. 43-48
45. Картамышева Н.Н., Чумакова О.В., Кучеренко А.Г., Сергеева Т.В. Межклеточные взаимодействия в патогенезе тубулоинтерстициального повреждения / Картамышева Н.Н., Чумакова О.В., Кучеренко А.Г., Сергеева Т.В. // Нефрология и диализ. - 2002. - № 4. - С. 255-259.

46. Картамышева Н.Н., Чумакова О.В., Кучеренко А.Г. Некоторые механизмы формирования тубулоинтерстициального компонента при хронических заболеваниях почек / Картамышева Н.Н., Чумакова О.В., Кучеренко А.Г. // Медицинский научный и учебнометодический журнал. - 2002. - № 6. - С. 176-187.
47. Картамышева Н.Н., Чумакова О.В., Кучеренко А.Г. Факторы прогрессирования хронического пиелонефрита и хронического интерстициального нефрита / Картамышева Н.Н., Чумакова О.В., Кучеренко А.Г. // Педиатрия. - 2004. - № 5. - С. 50-53.
48. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. / Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. // Фолиант СПб. – 2008. - С. 23.
49. Китаева Ю.Ю. Эпидемиология и профилактика хронической болезни почек у детей и подростков: автореф. дис. ... канд. мед. наук: шифр спец. 14.02.02, 14.01.08 / Ю.Ю. Китаева – Омская ГМА. – Омск. - 2011. – С. 24.
50. Козлов В.А. Некоторые аспекты проблемы цитокинов/ Козлов В.А. // Цитокины и воспаление. - 2002.- № 1. - С. 5-8.
51. Кольбе О.Б., Моисеев А.Б., Труфанова А.В., Зубавина М.Н., Бадяева С.А. Возможности доплерографического исследования почечных сосудов для оптимизации нефропротективной терапии у детей с аномалиями почек и коррегированными обструктивными уropатиями / Кольбе О.Б., Моисеев А.Б., Труфанова А.В., Зубавина М.Н., Бадяева С.А. // Педиатрия. – 2011. – Т. 90. - № 3. – С. 29-34.
52. Комарова О.В. Эффективность статической нефросцинтиграфии в оценке пиелонефритически сморщенной почки / Комарова О.В. // Нефрология и диализ. - Т. 7. - № 3. - 2005. - С. 365.
53. Комарова О.В., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Цыгин А.Н., Костюшина И.С. Эндотелиальная дисфункция при хронической болезни почек у детей / Комарова О.В., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Цыгин А.Н., Костюшина И.С.// Российский педиатрический журнал. - № 5. – 2012. - С. 23-26.

54. Крыганова Т.А., Аксенова М.Е., Длин В.В. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс и его осложнения у детей в зависимости от степени выраженности дисплазии соединительной ткани / Крыганова Т.А., Аксенова М.Е., Длин В.В.// Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2016. - № 4. - С. 93-97.

55. Кузьмин О.Б., Пугаева М.О., Чуб С.В. Легкая дисфункция почек у больных с эссенциальной гипертонией: клинические проявления и лекарственная терапия / Кузьмин О.Б., Пугаева М.О., Чуб С.В.//Нефрология. - 2004. - Т. 8. - № 3. - С. 15-21.

56. Кузьмин О.Б., Жежа В.В., Белянин В.В., Бучнева Н.В., Ландарь Л.Н., Сердюк С.В. Диагностическая и прогностическая ценность биомаркеров повреждения почечных канальцев NGAL, KIM, L-FABP у пациентов с хронической болезнью почек / Кузьмин О.Б., Жежа В.В., Белянин В.В., Бучнева Н.В., Ландарь Л.Н., Сердюк С.В. / Нефрология. - 2017. - Том 21. - № 2. – С. 24-32

57. Кутырина И.М., Руденко Т.Е., Дзигоева М.Ю. Ремоделирование сосудов при хронической почечной недостаточности / Кутырина И.М., Руденко Т.Е., Дзигоева М.Ю. // Клиническая медицина. - 2005. - № 2. - С. 16-21.

58. Кутырло И.Э., Савенкова Н.Д. САКУТ – синдром у детей / Кутырло И.Э., Савенкова Н.Д.// Нефрология. - 2017. - Том 21. - № 3. - С. 18-24.

59. Кутырло И.Э., Савенкова Н.Д. Частота и характер сочетанной врожденной аномалии почек и мочевыводящих путей в структуре САКУТ-синдрома у детей / Кутырло И.Э., Савенкова Н.Д.// Нефрология. - 2018. - Том 22. - №3. – С.51-57.

60. Кучеренко А.Г. , Паунова С.С., Смирнов И.Е. и др. Цитокины при некоторых формах обструктивных уропатий у детей / Кучеренко А.Г., Паунова С.С., Смирнов И.Е. и др. // Вопросы современной педиатрии. - 2014. - № 2. - С. 82-83.

61. Лепашева Т.В. Длин В.В., Казанская И.В. Диагностика рефлюкс-нефропатии у детей / Лепашева Т.В. Длин В.В., Казанская И.В. // В сб. «6 съезд научного общества нефрологов России». - М.. – 2005. - С. 29-30.

62. Летифов Г.М., Кривоносова Е.П., Романова Л.В. Особенности протеомики мочи при различной нефрологической патологии у детей / Летифов Г.М., Кривоносова Е.П., Романова Л.В. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63. - № 4. – С. 219-220.

63. Лопаткин Н.А. (ред.) Урология: Нац. Руководство / Н.А. Лопаткин // М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2009.

64. Лукьянов А.В., Либман Я.Н., Викторов С.И., Кудренко С.К., Зайцев Е.Ю. Хроническая болезнь почек у детей. / Лукьянов А.В., Либман Я.Н., Викторов С.И., Кудренко С.К., Зайцев Е.Ю. // В сборнике « 6 съезд научного общества нефрологов России». - М.. – 2005. - С. 30-31.

65. Лысова Е.В., Савенкова Н.Д. САКУТ–синдром в этиологической структуре хронической болезни почек у детей и подростков / Лысова Е.В., Савенкова Н.Д.// Нефрология. - 2017. - Том 21. - № 3. - С. 69-74.

66. Макарова Т.П., Мальцев С.В., Агафонова Е.В. и др. Иммунный статус у детей с хроническим пиелонефритом / Макарова Т.П., Мальцев С.В., Агафонова Е.В. и др. // Нефрология и диализ. - 2000. - № 4. - С. 48.

67. Макарова Т.П., Мельникова Ю.С. Эхокардиографические параметры сердца при хронической болезни почек у детей и подростков / Макарова Т.П., Мельникова Ю.С.// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. - № 5. - С. 149-152.

68. Макарова Т.П., Мельникова Ю.С. Эндотелиальная дисфункция при хронической болезни почек у детей / Макарова Т.П., Мельникова Ю.С. // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4. - № 5. – С. 330.

69. Маковецкая Г.А. К вопросу о хронических болезнях почек у детей / Маковецкая Г.А. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2008. – Том 87. - № 3. – С. 134-136.

70. Маковецкая Г.А., Игнатовой М.С., Мазур Л.И. Болезни органов мочевой системы у детей: монография / Под ред. Маковецкой Г.А., Игнатовой М.С., Мазур Л.И.// Самара: ООО «Издательство АСГАРД». - 2015. – 222 с.

71. Мамбетова А.М., Инарокова А.М., Шабалова Н.Н., Махиева А.Т. Уровень гомоцистеина у детей с хронической болезнью почек на фоне врождённых пороков развития органов мочевой системы / Мамбетова А.М., Инарокова А.М., Шабалова Н.Н., Махиева А.Т.// Нефрология. - 2018. - Том 22. - № 1. – С. 98-103.

72. Мамбетова А.М., Инарокова А.М., Шабалова Н.Н., Бижева Д.В., Махиева А.Т. Уровень натрийуретических пептидов и состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при хронической болезни почек у пациентов с врождёнными пороками развития органов мочевой системы / Мамбетова А.М., Инарокова А.М., Шабалова Н.Н., Бижева Д.В., Махиева А.Т.// Нефрология. - 2018. - Том 22. - № 5. – С. 45-50.

73. Мартынович Н.Н., Прокопьева О.В. Хроническая болезнь почек и хроническая почечная недостаточность у детей / Мартынович Н.Н., Прокопьева О.В. // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – Т. 76. - № 1. – С. 106-109.

74. Махачев Б.М., Корсунский, Османов И.М. и соавт. Клиническое значение определения белков в моче для ранней диагностики рефлюкс-нефропатии у детей / Махачев Б.М., Корсунский, Османов И.М. и соавт. // Нефрология и диализ. - 2005. - Т. 7. - № 1. - С. 41-45.

75. Маянский А.Н. Цитокины и медиаторные функции уроэпителия в воспалительных реакциях мочевыводящей системы / Маянский А. Н. // Цитокины и воспаление. - 2003. - № 4. - С. 3-9.

76. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней / Мельникова Ю.С., Макарова Т.П.// Казанский медицинский журнал. – Том 96. - № 4. - 2015. - С. 659-665.

77. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (десятый пересмотр). М.: Медицина. - 2010. - Т. 1 (часть 2). - 633 с.

78. Мухин Н. А. Тубулоинтерстициальный нефрит и артериальная гипертензия / Мухин Н.А. // Нефрология. - 2000. - № 1. - С. 109-111.

79. Мухин Н.А., Арутюнов Г.П., Фомин В.В. Альбуминурия - маркер поражения почек и риска сердечно-сосудистых осложнений / Мухин Н.А., Арутюнов Г.П., Фомин В.В. // Клиническая нефрология. – 2009. – № 1. – С. 5 -10.

80. Нестеренко О.В., Утц С.Р., Бородулин В.Б., Горемыкин В.И., Елизарова С.Ю., Бобылева Е.В., Моисеева Ю.М., Утц Д.С. Гипергомоцистеинемия у детей с пиелонефритом / Нестеренко О.В., Утц С.Р., Бородулин В.Б., Горемыкин В.И., Елизарова С.Ю., Бобылева Е.В., Моисеева Ю.М., Утц Д.С./ Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2016. - № 4. – С.88-92.

81. Ноздрина Е.Н., Леонова Л.А., Телепова И.Б., Шатова Т.Н. Определение уровня ИЛ-8 в моче при некоторых нефропатиях и гестозах / Ноздрина Е.Н., Леонова Л.А., Телепова И.Б., Шатова Т.Н. // Новости Вектор -Бест. 2007. - № 4. - С.9-11.

82. Панина И.Ю., Румянцев А.Ш., Меншутина М.А. и соавт. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы. / Панина И.Ю., Румянцев А.Ш., Меншутина М.А. и соавт.// Нефрология. - 2007. - Т.1. - № 4. - С. 28-42

83. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста / Папаян А.В., Савенкова Н.Д.// СПб.: СОТИС. - 2005. – 718 с.

84. Паунова С. С., Кучеренко А. Г., Смирнов И. Е. Системы цитокинов и гуморальных факторов роста при пузырно-мочеточниковом рефлюксе у детей / Паунова С. С., Кучеренко А. Г., Смирнов И. Е. // Нефрология и диализ. - 2005. - № 2. - С. 435-439.

85. Паунова С.С. Патогенетические основы нефросклероза / Паунова С.С. //Нефрология и диализ. – 2005. – № 2. – С. 130-135.
86. Паунова С.С. Патогенетические основы формирования рефлюкс-нефропатии у детей: Автореф. дис. . докт. мед. наук / С.С. Паунова. -М., - 2004. - 25 с.
87. Паунова С.С. ПМР и рефлюксная нефропатия /Паунова С.С.// Международная школа по детской нефрологии под эгидой International paediatric nephrology association, european society for paediatric nephrology. Лекции. - Оренбург. - 2010. - С. 233-247.
88. Паунова С.С., Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е., Ольхова Е.Б. Интерлейкины и фактор некроза опухоли у детей с рефлюкс-нефропатией / Паунова С.С., Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е., Ольхова Е.Б. // Вопросы современной педиатрии. - 2003. - Т. 2. - № 1.- С. 267-268.
89. Паунова С.С., Игнатова М.С. Рефлюкс-нефропатии / Паунова С.С, Игнатова М.С. (ред)// Детская нефрология. Руководство для врачей. 3-е издание. М.МИА. – 2011. – С. 502-511.
90. Паунова С.С., Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е., Ольхова Е.Б., Цукерман Л.И., Хворостов И.Н. Факторы роста при рефлюкс-нефропатии у детей / аунова С.С., Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е., Ольхова Е.Б., Цукерман Л.И., Хворостов И.Н.// Вопросы современной педиатрии. - 2004. — т. 3. - № 2. - С. 85.
91. Пекарева Н.А., Пантелеева Е.Ю., Лоскутова С.А., Чупрова А.В. Особенности течения и диагностики пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей / Пекарева Н.А., Пантелеева Е.Ю., Лоскутова С.А., Чупрова А.В. // Педиатрия. - 2008. -№ 3. - С. 31- 36.
92. Пекарева Н.А., Чупрова А.В., Лоскутова С.А. и др. Патогенетическое значение динамики цитокинов при хроническом обструктивном пиелонефрите у детей / Пекарева Н.А., Чупрова А.В., Лоскутова С.А. и др. // Педиатрия. - 2008. - №3. - С. 23- 27.

93. Перевезенцева Ю.Б., Смирнова Н.Н., Румянцева И.В., Беляев А.П. Особенности ренальной гемодинамики в условиях функциональной нагрузки / Перевезенцева Ю.Б., Смирнова Н.Н., Румянцева И.В., Беляев А.П. // Нефрология. – 2003. - Т.7. - № 1. – С. 51-57.

94. Перфильев В.Ю., Зверев Я.Ф., Жариков А.Ю. Условия развития уратного нефролитиаза и подходы к его моделированию/ Перфильев В.Ю., Зверев Я.Ф., Жариков А.Ю.// Нефрология. - 2017. - Том 21. - № 4. – С. 48-54.

95. Плейфер Дж. Наглядная иммунология / Плейфер Дж. // М. - «ГОЭТАР Медицина». -1999. – 96 с.

96. Полещук Л.А. Характеристика почечной гемодинамики у детей с заболеваниями почек (обзор литературы) / Полещук Л.А. // Нефрология и диализ. - 2006.- № 3.- С. 28-32.

97. Преображенский Д.В., Маревич А.В., Романова Н.Е. Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значение (часть первая). / Преображенский Д.В., Маревич А.В., Романова Н.Е. // Рус. Кардиол. Журнал. - 2000 - № 3.- С. 79-86.

98. Проскурина Г.Б., Громов А.И. Гемодинамика и функция почек: корреляция динамической сцинтиграфии и спиральной компьютерной томографии./ Проскурина Г.Б., Громов А.И. // Материалы школы-семинара «Ядерная медицина в XXI веке: клинические и методические аспекты использования радиофармацевтических препаратов на основе Тс-99м». – Дубна. - 2002. – С. 58.

99. Пыков М.И., Коровина Н.А., Скоков Ю.М. Допплерографический контроль почечного кровотока при нефропатиях у детей / Пыков М.И., Коровина Н.А., Скоков Ю.М. // Ультразвуковая диагностика. - 1999. - № 2.- С. 63-69

100. Пыков М.И., Коровина Н.А., Скоков Ю.М. Допплерографический контроль почечного кровотока при нефропатиях у детей / М.И. Пыков М.И., Коровина Н.А., Скоков Ю.М. // Ультразвуковая диагностика. -1999.- № 2.- С. 63-69

101. Ранняя диагностика рефлюкс-нефропатии у детей // Информационно-методическое письмо (под ред. Вялковой А.А.) / Оренбург. - 2002. – 18 с.
102. Ратнер М.Я. Современные представления о значении медиаторов в патогенезе фиброза почечного интерстиция / Ратнер М.Я. // Терапевтический архив. - 1997.- № 12. - С. 87-88.
103. Севергина Л.О., Леонова Л.В., Севергина Э.С. и др. Сопряжённость гемодинамических параметров с морфологическими изменениями в почках детей при врождённом гидронефрозе / Севергина Л.О., Леонова Л.В., Севергина Э.С. и др. //Архив патологии. – 2011. – № 73, 2(март). – С. 14-17.
104. Семешина О.В., Лучанинова В.Н., Ни А., Маркелова Е.В., Горелик Н.В., Крутова А.С., Быкова О.Г. Диагностическая значимость цитокинового профиля сыворотки крови при хронической болезни почек у детей / Семешина О.В., Лучанинова В.Н., Ни А., Маркелова Е.В., Горелик Н.В., Крутова А.С., Быкова О.Г.// Нефрология. - 2018. - Том 22. - №4. – С. 81-89.
105. Сивцева Е.М. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронических заболеваний почек у детей / Сивцева Е.М. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – № 1. – С. 47-53
106. Сигитова О.Н. Хроническая болезнь почек и хроническая почечная недостаточность: современные подходы к терминологии, классификации и диагностике / Сигитова О.Н. // Вестник современной клинической медицины. – 2008. – № 1. – С. 87.
107. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции / Симбирцев А. С.// Цитокины и воспаление. - 2004. - № 2. - С. 16-22.
108. Скутина Л.Е., Дворяковский И.Ю., Зоркин С.Н. Ультразвуковая СЭХО и доплерографическая оценка состояния почечного кровотока при обструктивных уропатиях у детей / Скутина Л.Е., Дворяковский И.Ю., Зоркин С.Н. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2006. – № 2. – С. 66-76.

109. Скутина Л.Е., Дворяковский И.Ю., Зоркин С.Н. Ультразвуковая СЭХО и доплерографическая оценка состояния почечного кровотока при обструктивных уropатиях у детей / Скутина Л.Е., Дворяковский И.Ю., Зоркин С.Н. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2006. – № 2. – С. 66-76.
110. Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И. Роль цитокинов в иммунопатологии /Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И. // Аллергология и иммунология. - 2004. - Т. 5. - № 1. - С. 42.
111. Слободян Е.И., Каладзе Н.Н., Говдалюк А.Л. Цитокины мочи – неинвазивные маркеры клинико-лабораторной ремиссии у детей с хроническим пиелонефритом / Слободян Е.И., Каладзе Н.Н., Говдалюк А.Л.// Нефрология. - 2017. - Том 21. - № 2. – С. 73-82.
112. Смирнов А.В., Есаян А.М., Каюков И.Г. и др. Концепция хронической болезни почек в педиатрии / Смирнов А.В., Есаян А.М., Каюков И.Г. и др. // Нефрология. – 2005. – № 4.– С. 7-12.
113. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. и др. Эпидемиология и социально-экономические аспекты хронической болезни почек / Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. и др. // Нефрология. – 2006. – Т. 10. - № 1. – С. 7-13.
114. Смирнов А.В., Смирнов К.А. Проренин и ренин новые мишени для рено- и кардиопротективной терапии / Смирнов А.В., Смирнов К.А. // Нефрология. - 2009. - Т. 13. - № 1. - С. 15-20
115. Смирнов И.Е., Герасимова Н.П., Комарова Н.Л., Видюков В.И. Новый способ определения объёма функционально активной ткани почек у детей / Смирнов И.Е., Герасимова Н.П., Комарова Н.Л., Видюков В.И. // Российский педиатрический журнал. – 2011.– № 2. – С. 48-51.
116. Смирнов И.Е., Хворостов И.Н. Цитокины и апоптоз при обструктивных уropатиях у детей / Смирнов И.Е., Хворостов И.Н. // Российский педиатрический журнал. -2007. - № 6. - С. 31-35.

117. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Бобкова И.Н., Швецов М.Ю., Цыгин А.Н., Шутов А.М. Национальные рекомендации. хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Нефрология. 2012;16(1):89-115
118. Справочник по клинической иммунологии / Сизякина Л. П., Андреева И. И. Р-н-Д.: ФЕНИКС. - 2004. – 448 с.
119. Трубка О.О. Характеристика факторов риска формирования нефропатий у детей раннего возраста / Трубка О.О. // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2006. – № 13.– С. 287–288
120. Узунова А.Н., Глухова Л.В. Особенности клинического течения и гемодинамики почек у детей с хроническим вторичным пиелонефритом, развившимся на фоне дисплазии соединительной ткани. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы/ Узунова А.Н., Глухова Л.В.//М.-Тверь-СПб.. - 2010. - С. 288-294
121. Фомин Д.К. Диагностика обструктивных уropатий у детей методами ядерной медицины : Автореф. дис. . докт. мед. Наук / Д.К. Фомин М., 2008. - 44 с.
122. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология / Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. // М., «Медицина». - 2000. – 429 с.
123. Хворостов И.Н., Зоркин С.Н. , Смирнов И.Е. Значение определения уровня цитокинов при обструктивных уropатиях у детей / Хворостов И.Н., Зоркин С.Н. , Смирнов И.Е. // Вестник Волгоградского медицинского университета. - 2005. - № 2 (14). - С. 45-49:
124. Хворостов И.Н., Зоркин С.Н., Смирнов И.Е. Обструктивные уropатии / Хворостов И.Н., Зоркин С.Н., Смирнов И.Е. // Урология. - 2005. - № 4. - С. 73-76.
125. Хрущева Н.А., Котрехова Н.В. Инфекция мочевой системы как причина возникновения рефлюкс-нефропатии у детей / Хрущева Н.А., Котрехова Н.В. // В сб. «6 съезд научного общества нефрологов России». - М. – 2005. - С. 51.

126. Цыгин А.Н. Артериальная гипертензия и функциональные нарушения почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и пиелонефритом / Цыгин А.Н. // Нефрология и диализ. – 2001. - № 2. – С. 239-241.
127. Чеботарева Н.В., Бобкова И. Н., Козловская Л. В. Молекулярные механизмы интерстициального фиброза при прогрессирующих заболеваниях почек (Обзор литературы) / Чеботарева Н. В., Бобкова И. Н., Козловская Л. В. // Нефрология и диализ. - 2006 . - № 1. - С. 26-35.
128. Чепасов В. И. Вычисление элементарных функций в длинной арифметике / В. И. Чепасов, В. Шепель, Н. Мошуров. - Saarbruecken : LAP LAMBERT Academic Publishing. - 2014. - 616 с.
129. Чичуга Е.М. Маркеры развития хронической болезни почек у детей / Е.М.Чичуга // автореф. канд.мед.наук. 14.01.08 – педиатрия – 2015. – 24 с.
130. Шейман Д.А. Патофизиология почки. - СПб: БИНОМ; Невский диалект. - 1999. - С. 64-79.
131. Шишкин А.Н. Тубулоинтерстициальные заболевания почек / Шишкин А. Н. // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. - 2006. - № 1. - С. 25-28.
132. Шишкин А.Н., Кирилюк Д.В. Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек / Шишкин А.Н., Кирилюк Д.В. // Нефрология. - 2005. - Т. 9. - № 2. - С. 16-22.
133. Юрьева Э.А., Воздвиженская Е.С., Новикова Н.Н., Кушнарера М.В., Морозов С.Л. Ренальные и экстраренальные факторы риска мочекаменной болезни у детей / Юрьева Э.А., Воздвиженская Е.С., Новикова Н.Н., Кушнарера М.В., Морозов С.Л. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. - №2. – С. 42-47.
134. Яцык С. П. Иммунологическая и радиоизотопная оценка состояния почек и мочевых путей при обструктивных уропатиях у детей и подростков: Автореф. дис. докт. мед. наук / С. П. Яцык. Москва. - 2005. – 38 с.
135. Abbate M., Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive

renal damage? // J Am Soc Nephrol. - 2006. - Vol. 17. - P.2974-2984.

136. Abraham A.G., Schwartz G.J., Furth S., Warady B.A., Munoz A. Longitudinal Formulas to Estimate GFR in Children with CKD // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2009

137. Adamczak M., Zeier M., Dikow R., Ritz E. Kidney and hypertension // Kidney Int. 2002. - V.61, №80. - P.62.

138. Adrissino G., Dacco V., Testa S. et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: Data from the ItalKid Project // Pediatrics. 2003. - Vol. 111. — P. 1382-1387.

139. Allendorph G. Structure of the ternary signaling complex of a TGF-beta superfamily member / G. Allendorph, W. Vale, S. Choe // Proc. Natl. Acad. Sci. 2006. - Vol. 103. - P. 7643-7648.

140. Anders H.J. Chemokines and chemokine receptors are involved in the resolution or progression of renal disease / H.J Anders, V. Vielhauer, D. Schlondorff // Kidney Int. 2003. - Vol. 63. - P. 401-415.

141. Ardissino G. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from ItalKid ProJect. / Ardissino G., Dacco V., Testa S. et al. // Pediatrics. – 2003. – Vol. 11., P. 382-387.

142. Ardissino G., Dacco V., Testa S. et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project // Pediatrics. - 2005. - Vol. 5. - P.204-2011.

143. Atiyeh B.A., Dabbagh S.S., Gruskin A.B. Evaluation of renal function during childhood // Pediatr. Rev. 2001. - Vol. 17. - P. 175-179.

144. Baciulis Vytautas, Pauzaite Egle, Juskevicius Kasimieras. Renal scintigraphic changes in children with recurrent or chronic pyelonephritis // The 34th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Nephrology. - Helsinki, Finland. - 2000. - P. 154.

145. Bangstad H-J, Seljeflot I, Berg T.J. Renal tubulointerstitial expansion is associated with endothelial dysfunction and inflammation in type 1 diabetes.

Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. 2009; 69, 1, P: 138-144(7)

146. Bernstein K.E., Sayeski P.P., Doan T., Farmer P.K., Ali M.S. Signal transduction pathways of angiotensin II in the kidney // *Contrib. Nephrol.* -2001.-V. 135.-P. 16-33

147. Bonner J.C. Regulation of PDGF and its receptors in fibrotic diseases / J.C. Bonner // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004. - Vol. 5. - P: 255-273.

148. Bottinger E.P., Bitzer M. TGF-B Signaling in Renal Disease *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13, P: 2600-2610

149. Branton M. H. TGF-beta and fibrosis / M. H. Branton, J. B. Kopp // *Microbes Infect.* 1999. - Vol.1. - №15. - P.1349-1365.

150. Brown N.Jt The rennin-angiotensin-aldosterone system and fibrinolysis in progressive renal disease / N.J. Brown, D.E. Vaughan, A.B. Fogo // *Semin Nephrol.* 2002. - Vol. 22 (5). - P. 399-406.

151. Bundy D.G. Vesicoureteral Reflux / D.G. Bundy, J.R Serwint // *Pediatr Rev.* -2007. Vol. 28. - P. 6-8.

152. Burton C. Y., Combe C., Walls J., Harris K.P. Secretion of chemokines and cytokines by human tubular epithelial cells in response to proteins.// *Nephrol. Dial. Transplant.* - 1999. - Vol. 14. - №11. - p. 2628-2633

153. Cale C. M. Cytokines and macrophages: implications for normal and abnormal renal development / C. M. Cale // *Pediatr. Nephrology.* 1999. -Vol. 13. - P. 709-715.

154. Cao Z., Cooper M.E. Role of angiotensin II in tubulointerstitial injury. *Semin Nephrol.* 2001; 21(6): P: 554-62

155. Celedon C.L. Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidney// C.L.Celedon, M.Bitsoni, K. Tullus// *Pediatr.Nephrol.*-2007.-vol.22.-P.727-736

156. Center for Disease Control and Prevention: CDC Growth Charts: U.S.

<http://www.cdc.gov/nchs/about/maior/nhanes/growthcharts/background.htm> (2008).

157. Cerdon, M: Reflux nephropathy / M. Cerdon // J. Pediatric urology. 2008. - Vol. 4.-P. 414-421.
158. Chertin B. Renal scarring and urinary tract infection after endoscopic correction of vesicoureteral reflux / B. Chertin, A. Natsheh, A. Fridmans et al. //J. Urol. 2009. - Vol. 182 (4). - P. 1706-1707.
159. ChevalierR.L., Goyal S., Kim A., Chang A.Y., Landau D., LeRoith D. Renal tubulointerstitial injury from ureteral obstruction in the neonatal rat is attenuated by IGF-1 //Kidney Int. - 2000. -Vol.57. - №3. - p.882-890
160. Chiaramonte C., Cigna R.M., Cataliotti F. Microproteinuria as a marker of renal damage in children // Minerva Urol Nefrol.- 2002.- v.54, №4.- P.237-242.
161. Chion Y.Y. Role of beta 2-microglobulinuria and microalbuminuria in pediatric febrile urinary tract infection / Y.Y. Chion, N.T. Chiu, M.J. Chen, H.L. Cheng // Acta Paediat. Taivan. 2001. - Vol. 42 (2). - P. 84-89.
162. Choi Y.J., Chakraborty S., Nguyen V., Nguyen C., Kim B. K., Shim S.I., Suki W.N., Truong, L.D. Peritubular capillary loss is associated with chronic tubulointerstitial injury in human kidney: altered expression of vascular endothelial growth factor.//Hum. Pathol. - 2000. - Vol.31. - №12. - p. 1491—1497
163. Clinical Practice Guidelines for the Detection, Monitoring and Care of Patients with Chronic Kidney Disease. – UK Renal Association. 5th Edition, 2009-2011.
164. Coresh J., Byrd-Holt D., Astor B.C. et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000 // J. Am. Soc. Nephrol. 2005. - Vol. 16, № 1. - P.180-188.
165. Delanghe J.R. How to estimate GFR in children // Nephrol. Dial. Transplant. 2009. - V. 24.-P. 714-716

166. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 40: 221–226
167. Didion S., Schrader E., Kinzenbaw D. et al. IL-6 Deficiency protects against angiotensin II-- induced endothelial dysfunction and hypertrophy. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2007; 27, P: 2576
168. Dillon M., Chulananda G. Reflux Nephropathy // *JASN.*- 1998.- v.9.- P.2377-83.
169. Docherty N. G. Transforming growth factor-beta (TGF-beta): a potential recovery signal in the post-ischemic kidney / N. G. Docherty, F. Perez-Barriocanal, N. E. Balboa, J. M. Lopez-Novoa // *Ren Fail.* 2002. - Vol.24. - №4.- P.391-406.
170. Docherty N., Perez-Barriocanal F., Balboa- N., Lopez-Novoa J. Transforming growth factor-beta (TGF-beta): a potential recovery signal in the post-ischemic kidney. *Ren. Fail* 2002; 24(4):P: 391-406
171. Dzau V.J. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease // *Hypertension.*- 2001.- v.37.- P. 1047-54.
172. Dziarmaga J. Quinlan, P. Goodyer. Renal hypoplasia: lessons from Pax2 . *Pediatr Nephrol* (2006) 21:26-31.
173. Eckardt K.-U., Bernhardt W. W., Weidemann A. et al. Role of hypoxia in the pathogenesis of renal disease. *Kidney International.* 2005; №68, S46-S51
174. Eddy A.A. Progression in chronic kidney disease // *Adv Chronic Kidney Dis.* - 2005.-Vol. 12.-P.353-365.
175. Eddy A. A. Molecular basis of renal fibrosis / A. A. Eddy // *Pediatric Nephrology.* - 2000. - Vol.15. - P. 290-301.
176. Eddy A.A. Proteinuria and interstitial injury / Eddy A.A. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2004. – Vol. 19. – P. 277-281.
177. Eddy A. Role of cellular infiltrates in response to proteinuria.//*Am. J. Kidney Dis.* - 2001. - Vol.37. - [Suppl 2] - p.25-29

178. Edwin A.S. Pyelonephritis, renal scarring, and reflux nephropathy: a pediatric urologist's perspective / A.S. Edwin, // *Pediatr Radiol.* 2008. - Vol. 38. - P. 76-82.
179. El Nahas, A.M. Mechanisms of experimental and clinical renal scarring. Jn: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* ed. Davison, Cameron et al. 1998; 3: 1749-1776.
180. Endemann D. H., Schiffrin E. L. Endothelial dysfunction // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. - V. 15. - P. 1983-1992
181. European Best Practice Guidelines, Expert Group on Hemodialysis, European Renal Association. Section I. Measurement of renal function, when to refer and when to start dialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002. - Vol. 17, Suppl. 7.-P. 7-15.
182. Eustace J.A., Astor B., Muntner P.M., Ikizler T.A., Coresh J. Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease // *Kidney Int.* 2004. - Vol. 65, № 3. - P. 1031-1040.
183. Fan J. M. Transforming growth factor-beta regulates tubular epithelial-myofibroblast transdifferentiation in vitro / J. M. Fan, Y. Y. Ng, P. A. Hill et al. // *Kidney Int.* 1999. - Vol.56. - №4.- P.1455-1467.
184. Fine L.G., Bandyopadhyay D., Norman J.T. Is there common mechanism for the progression of different types of renal disease other than proteinuria? Towards the unifying theme of chronic hypoxia // *Kidney Inter.* 2000. Vol. 57. Suppl. 75. P. 22—26.
185. Fliser D., Kollerits B., Neyer U. et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study // *J Am Soc Nephrol.* - 2007. - Vol. 18. - P.2600-2608
186. Flynn J.T., Mitsnefes M., Pierce C., Cole S.R., Parekh R.S., Furth S.L., Warady B.A. Blood pressure in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children study // *Hypertension.* 2008. -V. 52.-P. 631-637

187. Fogo A. B. Mechanisms of progression of chronic kidney disease. *Pediatr.Nephrol.* 2007; 22(12): P: 2011-2022
188. Frisyberg Y. TGF-b and regulation of interstitial nephritis / Y. Frisyberg, C. J. Kelly // *Miner Electrolyte Metabol.*- 1998. -Vol.24. №2-3. - P.181- 189.
189. Gabbiani G. The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases; *J. Pathol.* 2003; 200, P: 500-503
190. Gaione P. Renal damage in vesico-ureteric reflux / P. Caione, G. Ciofetta, G. Collum et al. // *BJU International.* 2004. - Vol. 93 (4). - P. 591-595.
191. Galanakis E. Urine interleukin-8 as a marker of vesicoureteral reflux in infants / E. Galanakis, M. Bitsori, H. Dimitriou et al. // *Pediatrics.* 2006. -Vol. 117.-P. 863-867.
192. Gandhi M., Olson J.L., Meyer T.W. Contribution of tubular injury to loss of remnant kidney function.// *Kidney Int.* -1998. - Vol.54. - p.1 157-1165.
193. Gokce I. Urinary levels of interleukin-6 and interleukin-8 in patients with vesicoureteral reflux and renal parenchymal scar / I. Gokce, H. Aipay, G. Unluguzel et al. // *Pediatr Nephrol.* 2009. - Vol. 35 (6). - P. 296- 303.
194. Goldman M., Stordeur P. Interleukin-10 as a anti-stress cytokine // *European Cytokine Network.*- 1997.- v.8, №3.- P.301-302.
195. Gonzalez C.C, Bitsori M., Tullus K. Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidneys // *Pediatr Nephrol.* - 2007. - Vol. 22. - P.1014-1020.
196. Guo G., Morrissey J., McCracken R., Tolley T., Liapis H., Klahr S. Contributions of angiotensin II and tumor necrosis factor-alpha to the development of renal fibrosis.//*Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* - 2001. - Vol.280.-№5.-p.777-785
197. Guo G., Morrissey J., McCracken R., Tolley T.,Klahr S. Role of TNFR1 and TNFR2 receptors in tubulointerstitial fibrosis of obstructive nephropathy.//*Am. J. Physiol. Am. J. Physiol.* - 1999. -277(5Pt2). - F766-772

198. Gupta S., Clarkson M.R., Duggan J., Brady H.R. Connective tissue growth factor: potential role in glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis // *Kidney Int.* - 2000.- v.58.- P. 1389-1399.
199. Haberlik A. Detection of low-grade vesicoureteral reflux in children by color Doppler imaging mode // *Pediatr. Surg. Int.* - 1997. - V. 12(1).- P. 38-43.
200. Hagerty J. Treatment of occult reflux lowers the incidence rate of pediatric febrile urinary tract infection / J. Hagerty, M. Maizels, A. Kirsch et al. // *J. Urol.* 2008. - Vol. 72 (1). - P. 72-78.
201. Hang L., Frendeus B., Godaly G., Svanborg C. Interleukin-8 receptor knockout mice have subepithelial neutrophil entrapment and renal scarring following acute pyelonephritis.//*Infect. Dis.* - 2000. - Vol.182. - №6. - p. 1738-1748
202. Hansson S. Dimercapto-succinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection / S. Hansson, M. Dhamey, O. Sigstrom et al. // *J Urol.* 2004. - Vol. 172. - P. 1071.
203. Haraldsson B., Nystrom J., Deen, W.M. Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria // *Physiol Rev.* - 2008. - Vol. 88. - P.451-487.
204. Herget-Rosenthal S. Prognostic Value of tabular Proteinuria and Enzymuria in Nonoliguric Acute Tubular Necrosis / S. Herget-Rosenthal, D: Poppen, J: Husing et al. // *Clin. Chem.* 2004. - Vol. 50. - P. 552-558.
205. Hershkovitz D., Burbea Z., Skorecki K., Brenner B.M. Fetal programming of adult kidney disease: cellular and molecular mechanisms // *J Am Soc Nephrol.* - 2007. - Vol. 2. - P.334-342.
206. Hewitson T. D. Renal tubulointerstitial fibrosis: common but never simple. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009; 296: F1239-F1244
207. Hocher B., Thöne-Reineke C., Rohmeiss P.,Schmager F., Slowinski T., Burst V. et al. 1997
208. Hoy W.E., Hughson M.D., Bertram J.F. et al. Nephron number, hypertension, renal disease, and renal failure // *J Am Soc Nephrol.* - 2005. - Vol. 16. - P. 2557-2564.

209. Ingelfmger J.R. Blood-pressure control and delay in progression of kidney disease in children // *N. Engl. J. Med.* 2009. - V. 361. - P. 1701-1703
210. Iturbe B. R. Tubulointerstitial damage and progression of renal failure / B. R. Iturbe, R. J. Johnson, J. Herrera-Acosta // *Kidney International.* - 2005. -Vol. 68. - Supplement 99. - P. 82-86.
211. Jafar T.H., Stark P.C., Schmid C.H. et al. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease // *Kidney Int.* 2001. - Vol.60, № 3. - P. 1131-1140.
212. Jahnukainen T. Mechanisms of renal damage owing to infection / T. Jahnukainen, M. Chen, G. Celsi // *Pediat. Nephrol.* 2005. - Vol. 162 (3). -P. 245-253.
213. Jose M.P.S. Independent risk factors for renal damage in a series of primary vesicoureteral reflux: A multivariate analysis / M.P.S. Jose, S.S.D. Jose, M.L. Eleonora et al. // *Nephrology.* 2009. - Vol. 14 (2). - P 198-204
214. Jung D.E, Koo J.W. Urinary excretion of various urinary proteins in children with vesicoureteral reflux // *Pediat. Soc.* - 2003. - Vol. 46 (10). - P. 987-982.
215. Kairaitis L. K. Tubular-interstitial interactions in proteinuric renal diseases / L. K. Kairaitis, D. C. Harris // *Nephrology.* 2001. - Vol. 6. - P.198-207.
216. Kalluri R. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis / R. Kalluri, E.G. Neilson // *J. Clin. Invest.* 2003. - Vol. 112. -P. 1776-1784.
217. Kang D.H., Kanellis J., Hugo C. et al., Role of the microvascular endothelium in progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13, P: 806-816
218. Kawate T. Histochemical analysis of renal dysplasia with ureteral atresia / T. Kawate, R. Kamura, T. Uchida et all // *Acta Hystochem. Cytochem.* 2009. - Volt 42 (3).- P. 65-71.
219. Keijzer-Ween M.G., Schrevel M., Finken M.G.G. et al. Microalbuminuria and lower glomerular filtration rate and young adult age in subjects born very premature and after intrauterine growth retardation // *J Am Soc Neph.* - 2005. - Vol. 16. - P.2762-2768.

220. Klahr S., Morrissey J.J. The role of vasoactive compounds, growth factors and cytokines in the progression of renal disease // *Kidney Int Suppl.*- 2000.-v.75.- P. S7-14.
221. Kruger,S., Brandt E., Klinger M., Kreft B. Interleukin-8 secretion of cortical tubular epithelial cells is directed to the basolateral environment and is not enhanced by apical exposure to *Escherichia coli*//*Infect. Immun.* - 2000. - Vol.68.-№1.-p. 328-334
222. Kuwabara T, Mori K, Mukoyama M, Kasahara M, Yokoi H, Saito Y, Yoshioka T, Ogawa Y, Imamaki H, Kusakabe T, Ebihara K, Omata M, Satoh N, Sugawara A, Barasch J, Nakao K. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons. *Kidney Int.* 2009 Feb;75(3):285–294. Epub 2008 Oct 1.
223. Kuwabara N., Tamada S., Iwai T. et al. Attenuation of renal fibrosis by curcumin in rat obstructive nephropathy // *Urology.* 2006; 67, P: 440-446
224. Lama G. Reflux nephropathy and hypertension correlation with the progression of renal" damage / G. Lama, M.A. Tedesco, L. Graziano et al. // *Pediatr. Nephrol.* 2003. - Vol. 18 (3). - P. 241-245.
225. Landray M.J., Emberson J.R., Blackwell L. et al. Prediction of ESRD and death among people with CKD: the Chronic Renal Impairment in Birmingham (CRIB) prospective cohort study // *Am J Kidney Dis.* - 2010. - Vol. 56. - P. 1082-1094.
226. Leask A. TGF (3, cardiac fibroblasts, and the fibrotic response. *Cardiovasc. Res.*, 2007; Vol.74, (2), P: 207-212.
227. Ledbetter S. Renal fibrosis in mice treated with human recombinant transforming growth factor-beta2 / S. Ledbetter, L. Kurtzberg, S. Doyle, B. M. Pratt // *Kidney Int.* 2000. - Vol.58. - №6.- P.2367-2376.
228. Lee J.H. Vesicoureteral reflux increases the risk of renal scars: a study of unilateral reflux / J.H. Lee, C.H. Son, M.S. Lee et al. // *Pediatr. Nephrol.* -2006.-Vol. 21.-P. 1281-1287.

229. Leon L.R., Kozak W., Kluger M.J. Role of IL-10 in inflammation. Studies using cytokine knockout mice // *Ann N Y Acad Sci.*- 1998.- v.856.- P.69-75.
230. Lin C.Y., Sheng C.C., Chen C.H. et al. The prevalence of heavy proteinuria and progression risk factors in children undergoing urinary screening // *Pe-diatr. Nephrol.* 2002. - Vol. 14. - P. 953-959.
231. Litwin M. Risk factors for renal failure in children with non-glomerular Nephropathies / Litwin M. // *Pediatric Nephrology.* – 2004. – Vol. 19. – P. 178-186.
232. Liu Y. Epithelial to mesenchymal transition in renal fibrogenesis: pathologic significance, molecular mechanism and therapeutic intervention / Y. Liu // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. - Vol. 15. - P. 1-12.
233. Locatelli F., Del Vecchio L., Pozzoni P. The importance of early detection of chronic kidney disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002. - Vol. 17, Suppl. 11.-P. 2-7.
234. Macedo C.S. Renal scars in children with primart vesicouretrtal reflux / C.S. Macedo, M.C. Riyuzo, H.D. Bastos // *J Pediatr (Rio).* 2003. - Vol. 79 (4). -P. 355-362.
235. MacRae V.E., Wong S.C., Farquharson C. Cytokine actions in growth disoders associated with pediatric chronic inflammatory diseases (review) /V.E. MacRae, S.C.Wong, C. Farquharson// *Int. J Mol Med.*-2006.- Vol. 18.- P. 1011-1018.
236. Malcolm G. Coulthard, Paul Flecknell Hannah Orr, Derek Manas, Marie O'Donnell .Renal scarring caused by vesicoureteric reflux and urinary infections study in pigs. *Pediatr Nephrol* – 2002- 17:481-484
237. Mannel D.N., Echtenacher B. TNF in the inflammatory response /D.N. Mannel, B.Echtenacher//*Chem.Imunol.* - 2000.-Vol. 74. - P.141-161.
238. Manotham K. Transdifferentiation of cultured tubular cells induced by hypoxia / K. Manotham, T. Tanaka, M. Matsumoto // *Kidney International.* - 2004. - Vol. 65, N4. - P. 871-880.
239. Mezzano S. A. Angiotensin II and renal fibrosis / S. A. Mezzano, M. Ruiz-Ortega, J. Egido // *Hypertension.* 2001. -Vol.38. - №3. - P.635-638.
240. Mitsnefes M., Ho P.L., McEnery P.T. Hypertension and progression of chronic

renal insufficiency in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) // J Am Soc Nephrol. - 2003. - Vol. 14. - P.618-2622.

241. Moghazi S., Jones E., Schroepple J. et al. Correlation of renal histopathology with sonographic findings // Kidney Int. - 2005. - Vol. 67. - P.1515-1520.

242. Muller G. A., Zeisberg M., Strutz F. The importance of tubulointerstitial damage in progressive renal disease.//Nephrol. Dial. Transplant. - 2000. - Vol. 15. - [Suppl 6] - p.76-77

243. Murakami M., Hayakawa M., Yanagihara T., Hukunaga Y. Proteinuria screening for children // Kidney Int. 2005. - Suppl. 94. - P. S23-S27.

244. Nairn J. Intracellular cytokines in peripheral blood leucocytes in children with chronic renal failure / J. Nairn, G. Hodge, P. Henning // Pediatrics Nephrology. - 2006. - Vol. 21. - P. 251-256.

245. Nangaku M. Mechanisms of tubulointerstitial injury in the-kidney: final common pathways to end-stage renal failure. Intern Med. 2004; 43, P:9.17

246. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents: The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents // Pediatrics. - 2004. - Vol. 114. - P. 555-576.

247. Neilson E. G. Mechanismus of Disease: fibroblasts a new look at an old problem / E. G. Neilson // Nephrology.-2006.-Vol. 2,№ 2. - P.101-108.

248. Newman D.J., Thakkar H., Gallagher H. Progressive renal disease: does the quality of the proteinuria matter or only the quantity?//Clin. Chim. Acta. - 2000. - Vol.297. - №1-2. - p.43-54

249. Ng Y.Y., Huang T.P., Yang W.C. et al. Tubular epithelial-myofibroblast transdifferentiation in progressive tubulointerstitial fibrosis in 5/6 nephrectomized rats // Kidney Int.- 1998.- v.54, №3.- P.864-876.

250. Ninan G.K., Jutley R.S., Eremin O. Urinary cytokines as markers of reflux nephropathy // *J Urol.*- 1999.- v.162, №5.- P.1739-1742.
251. Ninichuk V, Kulkarni O, Clauss S. Tubular atrophy, interstitial fibrosis and inflammation in type 2 diabetic db/db mice. An accelerated model of advanced diabetic nephropathy. *European journal of medical research.* 2007; Vol.12, (8), P: 351-355
252. Norman J.T., Clark I.M., Garcia P.L. Hypoxia promotes fibrogenesis in human renal fibroblasts.//*Kidney Int.* - 2000. - Vol.58. - №6. - p.2351-2366
253. Norris K., Vaughn C. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease //*Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2003. - Vol. 1, №1. - P. 51-63.
254. Oh M.M. The role of vesicoureteral reflux in acute renal cortical scintigraphic lesion and ultimate scar formation / M.M. Oh, M.H. Jin, J.H. Bae et al. // *J. Uroli* 2008. - Vol. 180 (5). - P. 1884-1885.
255. Okada H. Connective tissue growth factor expressed in tubular epithelium plays a pivotal role in renal fibrogenesis. *Jam* / H. Okada, T. Kikuta, T.142. Kobayashi et al. // *J Am Soc Nephrol*: 2004. - Vol. 15. - P. 1430-1440.
256. Orellana P. Relationship between acute pyelonephritis, renal scarring, and vesicoureteral reflux: Results of a coordinated research project / P. Orellana, P. Baquedano, V. Rangarajan et al. // *Pediatr Nephrol.* 2004. - Vol. 19. -P. 1122-1126.
257. Penne E.L., Neumann J., Klein I.H., Oey P.L., Bots M.L., Blankestijn P.J. Sympathetic hyperactivity and clinical outcome in chronic kidney disease patients during standard treatment // *J. Nephrol.* 2009. - V. 22. - P. 208-215
258. Phillips M.I., Kagiya S. Angiotensin II as a proinflammatory mediator // *Curr Opin Investig Drugs.*- 2002.-V.4.- P.569-577.
259. Piepzs A. Radionuclide studies in paediatric nephro-urology // *Europ Journal of Radiol.*- 2002.- v.43.- P.146-153.
260. Pope J.C. How They Begin and How They End Classic and New Theories For the Development and Deterioration of Congenital Anomalies of Kidney And

Urinary Tract, CACUT / Pope IV J.C., Brock III J.W., Adams M.C., Ichikawa I. // JASN September 1. – 1999. – Vol. 10, № 9. – P. 2018-2028.

261. Powell D.W, Bertram; C.C, Cummins T.D. Renal tubulointerstitial fibrosis in OVE26 diabetic mice. *Nephron Exp Nephrol.* 2009; 111 :e 1 1-e19

262. Razzaque M.S., Azouz A., Taguchi T. Renal fibrosis. Factors regulating the progression of hypertensive nephrosclerosis. Jn: *Contributions to Nephrology.* Editors: Razzaque M.S., Taguchi T. 2003: 139: 173-187.

263. Razzaque M.S., Taguchi T. Renal fibrosis. Factors that influence and contribute to the regulation of fibrosis. Jn: *Contributions to Nephrology.* Editors: Razzaque M.S., Taguchi T. 2003; 139: 1-2.

264. Remuzzi G., Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies // *N Engl J Med.* - 1998. - Vol. 339. - P.1448-1456.

265. Remuzzi G. A unifying hypothesis for renal scarring linking protein trafficking to the different mediators of injury. // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2000. - Vol. 15. - [Suppl 6] - p.58-60

266. Ritz E. Renal dysfunction as a novel risk factor: microalbuminuria and cardiovascular risk // *Kidney Int.* 2005. - Vol. 67, Suppl. 3. - P. S25-28.

267. Ritz E., Fliser D., Adamczak M. Risk Factors for Progression of Chronic Kidney Disease // *Evidence-Based Nephrology.* Edit. Molony D. A., Craig J.C. Blackwell Publishing Ltd. - 2009.

268. Roth K. Obstructive uropathy: an important cause of chronic renal failure in children / K. Roth, H. Koo, S. Spottswood, J. Chan // *Clin. Pediatr.* 2002. -Vol.41 (5).-P. 309-314.

269. Ruggenti P., Schieppati A., Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal disease. *Lancet* May 19, 2001; 357: 1601-1608.

270. Ruiz-Ortega M., Lorenzo O., Egido J. Angiotensin II increases monocyte chemotactic protein-1 and activates nuclear factor B in cultured mesangial cells and mononuclear cells // *Kidney Int.*- 2000.- v.57.- P.2285-2298.

271. Ruiz-Ortega M., Lorenzo O., Ruperez M. et al. Angiotensin II activates nuclear factor-B via AT1 and AT2 receptors in the kidney // *Am J Pathol.*- 2001.- v.158.- P. 1743-1756.
272. Ruiz-Ortega M., Lorenzo O., Ruperez M. et al. Angiotensin II activates nuclear transcription factor-B in aorta of normal rats and in vascular smooth muscle cells of ATi knockout mice // *Nephrol. Dial. Transplant.*- 2001.- v. 16, suppl 1.- P.27-33.
273. Ruiz-Ortega M., Lorenzo O., Suzuki Y. et al. Proinflammatory actions of angiotensin II // *Curr Opin Nephrol Hypertens.*- 2001.- v. 10.- P.321-329.
274. Ruiz-Ortega M., Lorenzo O., Ruperez M. et al. Angiotensin II activates nuclear transcription factor B through AT1 and AT2 in vascular smooth muscle cells: molecular mechanisms // *Circ Res.*- 2000.- v.86.- P.1266-1272.
275. Ruiz-Ortega M., Ruperez M., Lorenzo O. et al. Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney // *Kidney Int Suppl.*- 2002.- v.82.- P. 12-22.
276. Schaefer F. Proteinuria: not a small problem in the little ones // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. - V. 4. - P. 696-697
277. Schnaper H. W. TGF-beta signal transduction and mesangial cell fibrogenesis / H. W. Schnaper, T. Hayashida, S. C. Hubchak, A. C. Poncelet 11 *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003. - Vol.284.- №2. P.243-252.
278. Segerer S., Nelson P.J., Schlondorff D. Chemokines, chemokine receptors, and renal disease: From basic science to pathophysiologic and therapeutic studies. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11, P: 152-176
279. Sharma K. TGF-beta impairs renal autoregulation via generation of ROS / K. Sharma, A. Cook, M. Smith, et al. // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2005. -Vol. 288 (5).-P. 1069-1077.
280. Shi Y, Massague J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell.* 2003; 13;113(6): P: 685-700

281. Shlipak MG, Mattes MD, Peralta CA. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice. *Am. J. Kidney Dis.* 2013; 62 (3): 595–603.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3755100/pdf/nihms483055>
282. Silva A.C., Flynn J.T. The rennin-angiotensin-aldosterone system in 2011: role in hypertension and chronic kidney disease // *Pediatr Nephrol.* - 2012. DOI 10.1007/s00467-011-2002-y.
283. Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1985; 45 (2): 97–101.
284. Soares, C. M. Predictive factors of progression to chronic kidney disease stage 5 in a predialysis interdisciplinary programme / Soares C. M., Silverio J., Diniz S. et al. // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2009. – Vol. 24, № 3. – P. 848-855.
285. Soylu A. Predictors of renal scar in children with urinary infection and vesicoureteral reflux / A. Soylu, B.K. Demir, M Tt. rkmen et al. // *Pediatr Nephrol.* 2008. - Vol. 23 (12). - P. 2227-2232.
286. Stam F., van Guldener C., Becker A. et al. , 2006.г.; Березинец О.Л., Россоловский А.Н., Блюмберг Б.И. , 2014;. Landray M.J, 2004
287. Steensberg A. The role of IL-6 in exercise — induced immune changes and metabolism / A. Steensberg // *Exerc. Immunol. Rev.* 2003. - Vol. 9 - P. 4047.
288. Stevens P., Donoghue D., Lusignan S. et al. Chronic kidney disease management in the Unated Kingdom: NEOERICA project results // *Kidney Int.* 2007. V. 72. P. 92–99.
289. Strutz F., Raschke B., Becker V., van-Kooten C., Muller G. TNF- α induces proliferation in human renal fibroblasts via induction of basic fibroblast growth factor (FGF-2)//*Kidney Int.* - 2002. - Vol.71.-№1.-p.352-365
290. Sun Y., Zhang J., Zhang J.Q., Ramires F.J.A. Local angiotensin II and transforming growth factor- β in renal fibrosis of rats / Sun Y., Zhang J., Zhang J.Q., Ramires F.J.A. // *Hypertension.*- 2000.- v.35.-P.1078-1082.

291. Swerkersson S. Relationship among vesicoureteral reflux, urinary tract infection and renal damage in children / S. Swerkersson, U. Jodal, R. Sixt et al. //J. Urol.-2007.-Vol. 178. P. 647-651.
292. Taal MW. Risk factors and chronic kidney disease // The kidney. Edit. Taal MW., Chertow GM., Marsden PA., Yu ASL., Brenner BM.- Elsevier Inc., USA, 2012.
293. Takamatsu N. Risk factors for chronic kidney disease in Japan: a communitybased study / N. Takamatsu, H. Abe, T. Tominaga et al. // BMC Nephrol. 2009. - Vol. 10. - P. 34-44.
294. The Cytokine Handbook / Ed. A.W. Thomson and M. T. Lotze. London, San Diego: «Academic Press», 2003. 56p.
295. Tombesi M. Renal damage in refluxing and non-refluxing siblings of index children with vesicoureteral reflux / M. Tombesi, C.M. Ferrari, J.J. Bertolotti //Pediatr Nephrol. 2005. - Vol. 20. - P. 1201-1202.
296. Topaloglu Dr. R. Progression to renal failure / Dr. R. Topaloglu // Turkish Journal of Pediatrics. 2005. - Vol. 47. - P. 3-8.
297. Tullus K., Escobar-Billing R., Fituri O. et al. Soluble receptors to tumor necrosis factor and interleukine-6 in urine during acute pyelonephritis / Tullus K., Escobar-Billing R., Fituri O. et al. // Acta Paediatr.- 1997.- v. 86.- P.1 198-1202.
298. Walls J. Relationship between proteinuria and progressive renal disease. //Am. J. Kidney Dis. - 2001. - Vol.37. - [ISuppl 2] - p. 13-16
299. Wang J., Konda R., Sato H., Sakai K., Ito S., Orikasa S. Clinical significance of urinary interleukin-6 in children with reflux nephropathy./ Wang J., Konda R., Sato H., Sakai K., Ito S., Orikasa S. //J. Urol. - 2001. - Vol.165.-№1.- p.210-214
300. Wilson H.M. Macrophages and the kidney / H.M. Wilson, D. Walbaum, A.J. Rees // Curr. Opin Nephrol. Hypertens. 2004. - Vol. 13. -P. 285-290.
301. Winyard P. Dysplastic Kidneys / Winyard P., Chitty L.S. // Semin Fetal Neonatal Med. – 2008. – Vol. 13. – P. 142-151.

302. Wipff P.-J., Hinz B. Integrins and the activation of latent transforming growth factor pi An intimate relationship. / Wipff P.-J., Hinz B. // *European Journal of Cell Biology*. 2008; Vol. 87, P: 601-615
303. Wolf G. Angiotensin II as a mediator of tubulointerstitial injury / G. Wolf // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2000. - Vol. 15 (6). - P. 61-63.
304. Wolf G. Angiotensin II: a pivotal factor in the progression of renal disease. / Wolf G // *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14; Suppl 1: 42-44.
305. Wolf G., Butzmann U., Wenzel U.O. The renin-angiotensin system and progression of renal disease: from hemodynamics to cell biology / Wolf G., Butzmann U., Wenzel U.O. // *Nephron Physiol*. 2003. - V. 93. - P. 3-13
306. Wolf G., Ziyadeh F.N., Stahl R.A. Angiotensin II stimulates expression of transforming growth factor beta receptor type II in cultured mouse proximal tubular cells./ Wolf G., Ziyadeh F.N., Stahl R.A. // *Mol. Med*. - 1999. - Vol.77. - №7. - p.556-564
307. Wong W., Singh A.K. Urinary cytokines: clinically useful markers of chronic renal disease progression? / Wong W., Singh A.K. // *Current Opinion in nephrology and hypertension*.-2001.- v.6.- P.807-811.
308. Yudkin J.S., Matyn C.N., Phillips D.L., Gale C.R. Association of microalbuminuria with intrauterine growth retardation / Yudkin J.S., Matyn C.N., Phillips D.L., Gale C.R. // *Nephron*. - 2001. - Vol. 89. - P.309-314.
309. Zaffanello M. Evaluating kidney damage from vesico-ureteral reflux in children / M. Zaffanello, M Franchini, M Brugnara, V Fanos // *J. Kidney diseases and transplantation*. 2009. - Vol. 20 (1). - P. 57-68.
310. Zandi-Nejad K., Eddy A.A., Glassock R.J. et al. Why is proteinuria an ominous biomarker of progressive kidney disease? / Zandi-Nejad K., Eddy A.A., Glassock R.J. et al. // *Kidney Int*. - 2004. - Vol. 66. - P.76-89.

311. Zeisberg M., Strutz F., Muller G.A. Role of fibroblast activation in inducing interstitial fibrosis./ Zeisberg M., Strutz F., Muller G.A. //Nephrol. - 2000. -13. - [Suppl 3] - p. 111-120
312. Zoja C., Morigi M., Remussi G. Proteinuria and phenotypical change of proximal tubular cells / Zoja C., Morigi M., Remussi G. // J. Am. Soc. Nephrol. 2003. Vol. 14. S36—S41.