

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

На правах рукописи

ПОПОВА

Екатерина Владимировна

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ
ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО НЕФРИТА
И ИНФЕКЦИИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ
С ОКСАЛАТНО-КАЛЬЦИЕВОЙ КРИСТАЛЛУРИЕЙ**

14.01.08 – Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Храмова Е.Б.

Екатеринбург 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Современные представления о тубулоинтерстициальном нефрите и инфекциях мочевой системы у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией	11
1.2. Маркеры формирования тубулоинтерстициального нефрита и пиелонефрита у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией как следствие окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции	20
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	30
2.1. Материалы и дизайн исследования.....	30
2.2. Методы исследования.....	34
2.3. Методы статистического анализа.....	377
Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ПИЕЛОНЕФРИТОМ И ОКСАЛАТНО-КАЛЬЦИЕВОЙ КРИСТАЛЛУРИЕЙ	40
Глава 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО НЕФРИТА У ДЕТЕЙ С ОКСАЛАТНО-КАЛЬЦИЕВОЙ КРИСТАЛЛУРИЕЙ.....	56
Глава 5. БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО НЕФРИТА И ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ С ОКСАЛАТНО-КАЛЬЦИЕВОЙ КРИСТАЛЛУРИЕЙ.....	71
Глава 6. ФАКТОРЫ РИСКА И МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО НЕФРИТА И ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ С ОКСАЛАТНО-КАЛЬЦИЕВОЙ КРИСТАЛЛУРИЕЙ.....	88
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	96
ВЫВОДЫ	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	112

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

АКОСМ	– антикристаллообразующие свойства мочи
АКР	– активные кислородсодержащие радикалы
АОС	– антиоксидантная система
ВПГ	– вирус простого герпеса
ДЖВП	– дискинезия желчевыводящих путей
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИМС	– инфекция мочевой системы
МКБ	– мочекаменная болезнь
ОКК	– оксалатно-кальциевая кристаллурия
ОМС	– органы мочевой системы
ОН	– обменная нефропатия
ОН с ОКК	– обменная нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией
ПН	– пиелонефрит
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
СОД	– супероксиддисмутаза
СР	– свободные радикалы
ТИН	– тубулоинтерстициальный нефрит
ТИПП	– тубулоинтерстициальные поражения почек
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФНО- α	– фактор некроза опухоли- α
ЦМВ	– цитомегаловирусная инфекция
ЦИК	– циркулирующие иммунные комплексы
β 2-МГ	– β 2-микроглобулин
CI	– доверительный интервал
Ig	– иммуноглобулин
NO	– оксид азота
OR	– отношение шансов

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Результаты популяционных исследований доказывают увеличение числа детей с патологией органов мочевой системы [70, 73, 122]. В России частота заболеваний органов мочевой системы сохраняет тенденцию к росту и занимает второе место среди патологий детского возраста [19, 33, 41, 62, 158, 186]. В последние годы растёт количество тубулоинтерстициальных болезней почек у детей [31, 100, 101], оно составляет до 57,6% в структуре причин формирования хронической болезни почек [119, 122, 172]. В современном представлении, к прогрессированию хронических тубулоинтерстициальных поражений почек приводят ренальные инфекции, обструктивные уропатии, применение нестероидных противовоспалительных препаратов, метаболические нарушения, интоксикация тяжелыми металлами [28, 97, 101, 133, 152, 160]. Особенно высокие темпы роста обнаруживают обменные нефропатии [1, 70, 108]. В структуре причин формирования болезней органов мочевой системы большое значение придают нарушению метаболизма [23]. Признаки оксалатно-кальциевой кристаллурии имеют 2/3 детей с обменными нарушениями [57, 62, 75]. Согласно данным многочисленных исследований последних лет, частота оксалатно-кальциевых нефропатий у детей находится в пределах 70-90% в структуре всех обменных нефропатий [57, 62, 75, 77, 107, 108]. Манифестируя в детском возрасте, обменные нефропатии продолжают прогрессировать в подростковом и взрослом состоянии [19, 70]. При оксалатной нефропатии кристаллурия способствует образованию конкрементов, что нередко осложняется присоединением инфекционно-воспалительного процесса в почечной ткани [3, 20, 21]. Обменная нефропатия привлекает внимание исследователей ввиду значительной распространенности, прогрессирующего течения с формированием тубулоинтерстициального нефрита, мочекаменной болезни или присоединением вторичной инфекции и развитием пиелонефрита [1, 2, 9, 21], особенно в первые годы жизни ребенка [149]. Слабым структурно-функциональным звеном в популяции для развития болезней органов мочевой системы чаще всего являются

дети раннего и дошкольного возраста [80, 191], что связано с морфофункциональной незрелостью почечной ткани и недифференцированностью нефрона [137].

Учитывая высокую распространенность обменных нефропатий, в литературе достаточно широко обсуждают неблагоприятные трансформации оксалатно-кальциевой кристаллурии. Бессимптомное начало и прогрессирующее течение оксалатно-кальциевой кристаллурии часто приводит к запоздалой диагностике тубулоинтерстициальных нарушений [64]. До настоящего времени отсутствуют четкие критерии диагностики тубулоинтерстициальных поражений почек у детей на фоне персистирующей оксалатно-кальциевой кристаллурии. Необходимо отметить, что и присоединение микробного воспаления при оксалатно-кальциевой кристаллурии в дальнейшем способствует прогрессированию тубулоинтерстициальных нарушений.

Значимым представляется поиск ранних неинвазивных маркеров и изучение факторов риска развития тубулоинтерстициального нефрита и инфекции мочевой системы у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией. На сегодняшний день разработка любых методов прогнозирования может быть эффективна для выявления патологии в детском возрасте.

Цель работы

На основании изучения клинических и функциональных показателей тубулоинтерстициального поражения почек у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией определить факторы риска, маркеры развития тубулоинтерстициальных нарушений и оптимизировать тактику наблюдения пациентов.

Задачи исследования

1. Определить факторы риска развития тубулоинтерстициального нефрита и инфекции мочевой системы у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией.
2. Дать оценку роли прооксидантной и антиоксидантной систем в формировании тубулоинтерстициального нефрита и инфекции мочевой системы у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией.

3. Выявить неинвазивные маркеры формирования и прогрессирования тубулоинтерстициального нефрита и инфекции мочевой системы у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией.
4. Разработать алгоритм ранней диагностики и прогнозирования тубулоинтерстициального нефрита и инфекции мочевой системы у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией.

Объект наблюдения

Для реализации поставленных задач обследован 151 ребенок в возрасте от 1 года до 17 лет, из них у 30 детей диагностирован дисметаболический вариант тубулоинтерстициального нефрита, у 52 детей – вторичный дисметаболический пиелонефрит в стадии ремиссии микробно-воспалительного процесса. В качестве группы сравнения обследовано 35 детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией и 34 ребенка с пиелонефритом в период клинико-лабораторной ремиссии.

Исследование проводилось на базах детских поликлиник города Тюмени, в отделе научных исследований ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», детской консультативной поликлиники.

Научная новизна

В результате комплексного клинико-анамнестического, лабораторного и ультразвукового обследования определены факторы риска и маркеры развития тубулоинтерстициального поражения почек у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией.

Получены новые данные об особенностях нарушения процессов прооксидантной и антиоксидантной систем при тубулоинтерстициальном нефрите и инфекции мочевой системы у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией.

Определены маркеры прогрессирования мембранодестабилизирующих процессов с формированием тубулоинтерстициальных нарушений у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией.

Научно обоснована необходимость использования анализа мочи на альбуминурию у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией как неинвазивного маркера активности иммунопатологических процессов и эндотелиальной дисфункции при тубулоинтерстициальном поражении почек.

Впервые разработана математическая модель, позволяющая с вероятностью 94,2% определить прогноз тубулоинтерстициальных нарушений у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией.

Практическая значимость

В результате проведенного исследования определены прогностические факторы развития тубулоинтерстициальных поражений почек у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией – мочекаменная болезнь и микробно-воспалительные заболевания ОМС у родственников 1-ой и 2-ой степени родства, отягощенный перинатальный анамнез – угроза прерывания беременности и вызванные беременностью отеки и протеинурия у матери, наличие у ребенка дискинезии желчевыводящих путей, данные ультразвукового исследования почек у детей – гиперэхогенные включения без акустических теней в паренхиме почек.

Предложено использовать анализ мочи на альбуминурию у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией как показатель активности иммунопатологического процесса и эндотелиальной дисфункции, позволяющий педиатру выявить группу риска по развитию тубулоинтерстициальных поражений почек.

Разработана программа NephroRisk по прогнозированию и оптимизации алгоритма диагностики тубулоинтерстициальных поражений почек у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией. Это позволит проводить дифференцированное непрерывное наблюдение за детьми с данной патологией в амбулаторно-поликлинических условиях.

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. Предикторами формирования тубулоинтерстициальных поражений почек у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией являются отягощенный наслед-

ственный анамнез по заболеваниям почек у родственников 1-ой и 2-ой степени родства, чаще у матерей, сочетание в перинатальном анамнезе угрозы прерывания беременности и вызванные беременностью отеки и протеинурия у матери, данные ультразвукового исследования почек у детей – гиперэхогенные включения без акустических теней в паренхиме почек.

2. Высокий уровень оксида азота в эритроцитах ($>6,7 \pm 2,89$ нмоль/мл) и моче ($>6,63 \pm 0,91$ нмоль/мл), низкая активность супероксиддисмутазы в моче ($<40,1 \pm 2,78\%$), при следовых значениях $\beta 2$ -микроглобулина в моче ($0,18 \pm 0,1$ мг/л), свидетельствуют о прогрессировании мембранно-дестабилизирующих процессов у детей при оксалатно-кальциевой кристаллурии с формированием тубулоинтерстициальных нарушений, а высокие цифры альбуминурии (>15 мг/л) указывают на активность нарастающего иммунопатологического процесса.
3. Методы математического моделирования с использованием информативных признаков: альбуминурия, протеинурия, гематурия, абактериальная лейкоцитурия, МКБ у родственников 1-ой степени родства, позволяют прогнозировать развитие тубулоинтерстициального поражения почек у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией с эффективностью 94,2%. Чувствительность метода – 95,7%, специфичность – 93,1%.

Апробация работы

Исследование отмечено грантом Фонда развития малых форм предприятий в научно-технической сфере по программе «Участник молодежного научно-инновационного конкурса» (г. Тюмень, 22 мая 2014 г.).

Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на конференции VII Терапевтического форума «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов» в рамках конкурса молодых ученых (г. Тюмень, 2013 г.); на XVII Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» в рамках конкурса молодых ученых (г. Москва, 2014 г.); на Всероссийском национальном конгрессе

«Человек и лекарство. Урал-2014» (г. Тюмень, 2014 г.) в рамках конкурса молодых ученых; на I научно-практической конференции с международным участием «Клинические наблюдения и научные исследования аспирантов, интернов и ординаторов» (г. Тюмень, 2014 г.); на XVIII Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Москва, 2015 г.); на VIII Терапевтическом форуме «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов» в рамках конкурса молодых ученых (г. Тюмень, 2015 г.); на XVIII Съезде педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» в рамках конкурса молодых ученых (г. Москва, 2017 г.); на Всероссийской научно-практической конференции «Боткинские чтения» (г. Санкт-Петербург, 2017 г.).

Основные результаты исследования опубликованы в 12 научных работах, в том числе 4 из них – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов кандидатских диссертаций.

Получено свидетельство о регистрации в Федеральной службе по интеллектуальной собственности программы для ЭВМ NephroRisk (дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ от 20 февраля 2017 г., № 2017612308).

Внедрение результатов работы

Полученные результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую работу ММАУ «Городская поликлиника № 5» города Тюмени (заместитель главного врача по детству – Старостина О.В.). Материалы исследования отражены в учебном процессе кафедры детских болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России для повышения уровня знаний по дисциплине «Поликлиническая и неотложная педиатрия» для студентов педиатрического факультета и используются для повышения профессиональных компетенций врачей-педиатров по разделу «Детская нефрология» на кафедре педиатрии института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Основные результаты исследования получены лично автором: анализ данных литературы по теме диссертации, сбор и систематизация первичного клинического материала, статистическая обработка и интерпретация полученных данных. Работы, выполненные в соавторстве, основаны на результатах собственных исследований, доля личного участия автора – 90%.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 131 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографии. Работа содержит 23 таблицы и 16 рисунков. Список литературы включает 94 отечественных и 102 иностранных источника.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления о тубулоинтерстициальном нефрите и инфекциях мочевой системы у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией

На современном этапе актуальным является распространенность патологии органов мочевой системы и факторов риска ее развития. В педиатрии широко обсуждается проблема формирования обменной нефропатии у детей [32, 158, 188]. По статистическим данным, ОН составляет от 27% до 64% в структуре заболеваемости ОМС в детской популяции, а в практике врача-педиатра кристаллурия в моче отмечается практически у каждого третьего пациента [74]. Установлено, что среди обменных нефропатий частота встречаемости вторичной оксалатной нефропатии, связанной с нарушением обмена щавелевой кислоты и развивающейся в условиях нестабильности цитомембран, значительно выше [19, 21, 137].

Во всем мире прослеживается увеличение частоты различных заболеваний у детей под влиянием неблагоприятных антропогенных факторов внешней среды [115, 166, 195]. Это, прежде всего, сказывается на состоянии почек как органа, выводящего экотоксины [53, 93, 126]. По мнению М.С. Игнатовой, почка относится к интегрирующим органам, и поэтому, какое бы заболевание ни развилось у ребенка, в той или иной степени у него страдают органы образования и выведения мочи [30]. В последние десятилетия в странах с развитой инфраструктурой в большей степени регистрируются экологически обусловленные патологии мочевой системы. Оценка состояния здоровья детей считается наиболее чувствительным показателем, отображающим изменения качества окружающей среды [53, 93]. Частота патологии ОМС, а именно обменных нефропатий, в регионах с повышенной антропогенной нагрузкой значительно превышает среднепопуляционную [19, 21, 93].

В г. Тюмени проведено исследование обменной нефропатии с оксалатно-кальциевой кристаллурией у детей с учетом экологической обстановки в зоне

проживания. Распространенность оксалатно-кальциевой кристаллурии составила 15,7%. Проживание в районах с высокой антропогенной нагрузкой увеличивало шанс развития ОН с ОКК в 4 раза, а при положительном тесте на кальцифилаксию шанс возрастал в 2 раза [71]. Однако не только экзогенные факторы влияют на развитие ОН, но и эндогенные: перекисное окисление липидов, эндокринопатии, электролитные расстройства метаболизма, хронические инфекционные, наследственные заболевания [62].

Факторами риска развития любой патологии мочевой системы у детей считают заболевания почек у родственников [29, 63, 82, 173]. У детей с ОН с ОКК в семейном портрете наиболее часто встречаются заболевания метаболического генеза, патология органов мочевой системы и желудочно-кишечного тракта [71]. Необходимо отметить, что от матерей, страдающих патологией ОМС, с большей частотой рождаются дети с заболеваниями почек. При этом частой основой для развития патологии ОМС у ребенка оказывается пиелонефрит у матери [72, 88].

Известно, что на формирование микробно-воспалительных заболеваний у ребенка в значительной мере влияют такие факторы, как гестоз во время вынашивания плода, хронические инфекции у матери, генетическая предрасположенность к развитию почечной патологии, пиелонефрит беременных [23, 107]. Считается, что беременность, протекающая на фоне гестозов у матерей детей с ОН, приводит к гипоксии плода, усилению мембранно-патологических изменений в почечной ткани, а значит, является предрасполагающим фактором в развитии обменной нефропатии и тубулоинтерстициального нефрита [20, 87]. По мнению Хариной Е.А., высокая частота осложнений течения беременности у матерей детей с ОН, в особенности поздних гестозов, ведущих к гипоксии плода, подтверждает предположение о том, что важным фактором риска развития обменной нефропатии тубулоинтерстициального нефрита является гипоксия, которая приводит к усилению мембранно-патологических изменений в почечной ткани [25], нарушению гистогенеза почки [20, 87]. Причиной развития обменной нефропатии с оксалатно-кальциевой кристаллурией является вариант почечной полигеннонаследуемой мембранопатии. При этом в патогенезе вторичных мембранно-патологических

процессов в почечной ткани важная роль отводится окислительному стрессу, усилению перекисного окисления липидов, активации эндогенных фосфолипаз, нарушению местной антиоксидантной защиты, а вследствие этого – к ускоренному обмену мембранных фосфолипидов и развитию нестабильности клеточных мембран. Однако, кроме окислительного пути повышения биосинтеза щавелевой кислоты при обменной нефропатии, существуют и другие предикторы развития ОКК: снижение активности ферментов реутилизации глиоксилата (В6-зависимой L-кетоглутарат-глиоксилаткарболигазы и одного из изоэнзимов лактатдегидрогеназы – D-глицератдегидрогеназы) в результате замедления их активности эндогенными токсикантами и недостатком пиридоксина [62].

Важно отметить, что обменные нефропатии с оксалатно-кальциевой кристаллурией протекают в различных вариантах: вторичная тубулопатия с минимальными клинико-морфологическими проявлениями заболевания, тубулоинтерстициальный нефрит, формирующийся на фоне нарушения метаболизма оксалатов и мочекаменной болезни [21, 87]. В начале заболевания может появиться лишь избыточное выведение с мочой оксалатов, фосфатов, кальция, что интерпретируется как «гипероксалурия», «гиперфосфатурия», «гиперкальциурия», в зависимости от вида метаболитов. Данные состояния обозначают как «оксалатная кристаллурия», «фосфатная кристаллурия». По частоте встречаемости фосфатурия стоит на втором месте после оксалурии. Функции почек на этапе кристаллурии остаются сохраненными. При появлении в моче микропротеинурии, микрогематурии, нередко – абактериальной лейкоцитурии, вместе с ОКК говорят о наличии почечного повреждения и формулируют диагноз как «обменная нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией» [21, 61, 62].

В данном случае существует довольно четкая грань между наличием кристаллурии и развитием обменной нефропатии. В формировании ОН с ОКК ведущее место занимает длительность метаболических нарушений, которые способствуют образованию мочевых конкрементов и являются основанием для развития тубулоинтерстициального поражения почек [1, 16, 20, 29, 108].

Тубулоинтерстициальный нефрит у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией может протекать по двум направлениям. Первый вариант предполагает развитие абактериального воспалительного процесса, а второй – формирование тубулоинтерстициального поражения почек как продолжение бактериальной фазы воспаления.

Тубулоинтерстициальное поражение почек – это воспалительное (бактериальное и абактериальное) и невоспалительное повреждение тубулоинтерстициальной ткани почек с расположенными в ней артериальными и венозными сосудами, лимфатическими протоками, нервными окончаниями, а также чашечно-лоханочной системы врожденного, наследственного или приобретенного генеза с исходом в нарастание интерстициального фиброза параллельно со снижением функциональных возможностей почек, формированием хронической болезни почек [10, 11, 12, 13, 14, 26, 29].

Тубулоинтерстициальные болезни почек – это гетерогенная группа заболеваний различной этиологии с преимущественным вовлечением в патологический процесс канальцев и интерстициальной ткани [14]. К данной группе относят воспалительные и иммуновоспалительные поражения почек, метаболические, токсические поражения без ведущего воспалительного компонента. В Международной классификации болезней X пересмотра (от 1992 г.) тубулоинтерстициальные болезни почек представлены шифрами N 10.0 – N 16.8 [51].

Оксалатная нефропатия нередко осложняется развитием инфекции органов мочевой системы [3, 20, 77, 85]. Понятие ИМС объединяет инфекционно-воспалительные заболевания органов мочевой системы без указания уровня поражения мочевого тракта [12, 13]. Пиелонефрит (ренальная инфекция [14]) – это неспецифический, острый или хронический микробно-воспалительный процесс в тубулоинтерстициальной ткани и собирательной системе почек с вовлечением канальцев, кровеносных и лимфатических сосудов [13, 58, 94]. По мнению большинства исследователей из разных стран, ренальная инфекция является значимым предиктором формирования ТИПП у детей [28, 27, 123, 169, 184]. На сегодняшний день идут обсуждения классификации пиелонефритов [12, 13, 28, 34, 35, 45,

55, 84], согласно которым в настоящее время не существует общепринятой систематики данного заболевания [32]. При постановке диагноза «пиелонефрит» используется классификация, предложенная М. Я. Студеникиным и соавторами на Всесоюзном симпозиуме «Хронический пиелонефрит» в 1980 г. [12].

По мнению многих авторов, в интактной почке самостоятельно воспалительный процесс возникнуть не может. Доказано, что в развитии ИМС немаловажное значение имеют метаболические нарушения [30, 55, 66]. В процессе образования кристаллов при ОН с ОКК выделяют несколько основных факторов: перенасыщение канальцевой жидкости ионами кальция и оксалата выше уровня ее стабильности, снижение активности ингибиторов перенасыщения, активаторы преципитации. При этом значимой является регуляция равновесия между ингибиторами и промоторами кристаллообразования [180]. Помимо степени насыщения, на растворимость ионов оказывает влияние ионная сила, способность к комплексообразованию, скорость тока, рН мочи. Процесс кристаллообразования представляет катагенез нарушения коллоидного равновесия в почечной паренхиме. Следовательно, можно говорить о нарушении равновесия между повреждающими и защитными факторами [74]. Важным пусковым механизмом кристаллообразования является и сама инфекция ОМС, особенно микроорганизмы, уреазная активность которых может приводить к повышению рН мочи и расщеплять мочевины, что способствует снижению растворимости и выпадению кристаллов солей.

Таким образом изменяются физические свойства мочи на фоне снижения стабилизирующих свойств, а также возникает дисбаланс в системе ингибиторов и активаторов преципитации. При этом наличие инфекции в ОМС может выступать не только как фактор кристаллообразования, но и как его следствие. Сочетание данных заболеваний с обменными нарушениями усиливает взаимовлияние и течение патологического процесса в ОМС. О присоединении микробно-воспалительного процесса в почечной ткани говорят симптомы интоксикации, лихорадки, появление болевого синдрома, дизурических расстройств, увеличение или уменьшение размеров почки, снижение эхогенности паренхимы и кортикомедуллярной дифференциации, по данным ультразвукового исследования, нару-

шение тубулярных функций почки, а также выявление в мочевом осадке бактериурии, при посеве средней порции мочи, более 10^5 КОЕ/мл, лейкоцитурии нейтрофильного характера – более 10 в поле зрения [5, 13, 34, 35].

Проблема инфекций мочевой системы крайне важна для современной педиатрии. Значительная распространенность данной патологии в детской популяции остается на высоких цифрах [14, 150, 154, 163]. В среднем по России, частота возникновения различных вариантов ИМС достигает от 18 до 40 на 1000 детского населения [12]. В повседневной работе врача-педиатра категория пациентов с ИМС представлена довольно широко. При этом развитие пиелонефрита относится к самым распространенным микробно-воспалительным заболеваниям ОМС в период детства, обуславливая как высокие показатели острой заболеваемости, так и стойкое длительное поражение почек. ИМС в детском возрасте переносят по средним показателям до 10% девочек и 3% мальчиков [10]. Связано это, в первую очередь, с анатомо-физиологическими особенностями строения наружных половых органов у девочек (короткая широкая уретра, близость аноректальной области), которые создают наиболее благоприятные условия для проникновения вирусно-бактериальной флоры в ОМС восходящим путем [43].

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что ведущим патогенетическим фактором в развитии инфекции мочевой системы является гипоксическое нарушение метаболизма клеток [143]. Синонимом тканевой гипоксии обозначают термин «биоэнергетическая гипоксия», происхождение которой заключается в процессе нарушения в системе дыхательной цепи митохондрий [142]. Маркером тканевой гипоксии паренхимы и мембранно-патологического состояния почек является оксалатно-кальциевая кристаллурия [1, 141]. Данный взгляд на патогенез нарушения функционального состояния почек при вторичном пиелонефрите, протекающем на фоне обменных нарушений, представляется актуальным. В силу перечисленных факторов, ранняя диагностика и коррекция сопутствующей оксалатно-кальциевой кристаллурии может быть основой профилактики инфекции ОМС у детей и её рецидивов.

На сегодняшний день обсуждаются вопросы причинно-следственных отношений развития тубулоинтерстициального нефрита на фоне обменных нарушений. При отсутствии адекватной терапии, ОКК может прогрессировать: мочевого синдром становится более выраженным, снижается концентрационная функция почек и формируются признаки ТИН [16, 21]. Критериями диагностики тубулоинтерстициального нефрита многие авторы считают длительное существование ОН, наличие стойкой микропротеинурии, микроэритроцитурии, абактериальной лейкоцитурии, сопровождающиеся нарушениями тубулярных функций почек [20, 21, 75], что указывалось еще в 1980-90-х гг. М.С. Игнатовой и Ю.Е. Вельтищевым. В настоящее время отсутствует единый перечень клинических рекомендаций, позволяющих четко обозначить критерии диагностики у детей с дисметаболическим вариантом тубулоинтерстициального нефрита.

Согласно многочисленным литературным данным, тубулоинтерстициальный нефрит – это полиэтиологическое диффузное заболевание, в основе которого лежит острое или хроническое абактериальное воспаление с первичным и преимущественным поражением канальцев и межпочечной ткани почек, клинически характеризующееся нарушением концентрационной и нередко фильтрационной функции почек [30, 58, 75, 94, 100, 101]. Клиническая картина ТИН определяется теми механизмами, которые служат основой его развития. На сегодняшний день используется классификация тубулоинтерстициального нефрита Коровиной Н.А., Захаровой И.Н. от 2003 г. [75].

В настоящее время уточнены механизмы формирования тубулоинтерстициальных поражений почек. Одно из них представлено развитием иммунного поражения с инфильтрацией иммунными комплексами, которые при повышенной концентрации в крови (избытке антигена и наличии в их структуре иммуноглобулина М, С1q-компонента) могут откладываться в периваскулярном пространстве, корковом слое почек, активируя систему комплемента и развитие воспалительных процессов [50, 173]. Установлено, что циркулирующие иммунные комплексы представляют и физиологический механизм защиты, при котором происходит

устранение эндогенных и экзогенных антигенов через ретикуло-эндотелиальную систему, а значит, являются маркером оценки активности заболевания [50].

Известно, что активация системы комплемента является первоначальным звеном в иммунной системе, предупреждающим повреждение клеток и тканей иммунными комплексами. Система комплемента может происходить тремя путями: классическим, альтернативным или лектиновым. Классический путь считается наиболее важным в устранении циркулирующих иммунных комплексов. C1q – первый гликопротеин в каскаде реакций при активации системы комплемента по классическому пути. Основным механизмом их удаления должна быть активация C1-комплекса комплемента связью C1q-субкомпонента с Fc-фрагментами конформационно-измененных молекул IgG и IgM сыворотки. Таким образом предотвращается избыточное образование ЦИК и ускоряется их элиминация из циркуляции [10, 11, 63, 75, 135].

На основании проведенных иммунологических и морфологических исследований выявлено, что отложение в паренхиме почки образовавшихся циркулирующих иммунных комплексов служит причиной развития большинства патологических процессов, при которых четко прослеживается участие аутоиммунных реакций. А высвобождение аутоантигенов из пораженных тканей поддерживает эти механизмы, способствуя дальнейшему развитию и прогрессированию ТИПП [50, 173].

Другим генезом развития ТИН являются метаболические нарушения. В детском возрасте среди случаев хронического дисметаболического варианта тубулоинтерстициального нефрита чаще встречаются нарушения обмена щавелевой кислоты [30, 57, 94]. При этом морфологически выявляется деструкция апикальных поверхностей эпителия канальцев почек, лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиции, а при прогрессировании абактериального воспалительного процесса отмечаются явления фиброза и постепенного поражения гломерул с формированием тубулярной атрофии в результате взаимодействия неиммунных и иммунных факторов. При ОН с ОКК происходит активация системы комплемента по альтернативному типу, которая приводит к высвобождению провоспалительных цито-

кинов и образованию токсических форм кислорода лейкоцитами под действием кристаллов кальция [180]. Для ТИН характерен симптом абактериальной лейкоцитурии, но, в случае присоединения инфекции, развивается вторичный пиелонефрит [3, 20, 21, 75]. По мнению ряда авторов, именно абактериальное воспаление является основой для наслоения микробно-воспалительного процесса в почках, а пиелонефрит отождествляется с бактериальным ТИН, характеризуя его как стадийный патологический процесс, проявляющийся тубулоинтерстициальным воспалением с периодическими атаками бактериальной инфекции [12]. Всё это приводит к развитию склероза, снижению почечных функций [20, 63]. Тубулоинтерстициальные болезни почек, особенно в детском возрасте, опасны по развитию стойкой артериальной гипертензии во взрослом состоянии [194], в том числе и хронической почечной недостаточности [97, 101, 111, 131, 144, 145, 172].

Помимо известных патогенетических механизмов формирования тубулоинтерстициального нефрита на фоне обменных нарушений с оксалатно-кальциевой кристаллурией у детей, необходимо выявить риски развития данного заболевания, выяснить, почему у одних детей с ОН с ОКК формируются тубулоинтерстициальные нарушения в течение 1–2 лет [20], а у других только во взрослом состоянии.

Таким образом, обменная нефропатия, а именно с ОКК, рассматривается как начальная стадия развития дисметаболического варианта ТИН. При проведении нефробиопсии детям с тубулоинтерстициальным нефритом и обменной нефропатией можно подтвердить данный диагноз. При морфологическом исследовании у детей с обменной нефропатией с оксалатно-кальциевой кристаллурией выявляются деструктивные изменения щеточных каемок проксимальных и дистальных канальцев с отрывом части из них и заполнением просвета канальцев ШИК (реакция Шифф-йодная кислота) положительным веществом [19, 21, 32]. Когда кристаллизация обнаруживается в собирательных трубочках, канальцах, паренхиме почек, возникает абактериальный воспалительный процесс, следовательно, развивается тубулоинтерстициальный нефрит [14, 62, 75]. По данным Клембовского А.И., при электронной микроскопии у детей с ТИН на фоне обменных нарушений определяются признаки повреждения щеточной каемки клеток эпителия проксимальных

и дистальных извитых канальцев, изменения клеточных мембран, скопления кристаллов солей в цитоплазме [39]. При световой микроскопии видна очаговая лимфоидная инфильтрация интерстициальной ткани, зернистая вакуольная дистрофия и очаговая атрофия эпителия канальцев почек. При анализе нефробиоптатов в поляризованном свете, выявляется скопление агрегированных кристаллов оксалата кальция в просвете канальцев и в зоне лимфоидной инфильтрации в тубулоинтерстиции [9]. Однако нефробиопсия в детском возрасте проводится при тяжелом течении тубулоинтерстициального нефрита и для дифференциальной диагностики с гломерулонефритом или наследственным нефритом [75] и в рутинном обследовании детей не применяется. Достаточно сложно провести грань между обменной нефропатией с оксалатно-кальциевой кристаллурией и тубулоинтерстициальным нефритом. Бессимптомное начало и прогрессирующее течение ОН с ОКК часто приводит к запоздалой диагностике тубулоинтерстициальных нарушений [64]. В связи с этим необходимость в определении ранних неинвазивных маркеров прогрессирования патологического процесса при тубулоинтерстициальных нефритах на фоне оксалатно-кальциевой кристаллурии сохраняется.

1.2. Маркеры формирования тубулоинтерстициального нефрита и пиелонефрита у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией как следствие окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции

В начале первого десятилетия XXI века тубулоинтерстициальные поражения почек рассматриваются как следствие нарушения митохондриальной недостаточности, которая способствует склерозу почечной ткани [40, 147]. Установлено, что нарушение клеточного энергообмена приводит к поражению энергозависимых отделов нефрона: проксимальных и дистальных извитых канальцев коркового слоя почки, восходящего отдела петли Генле, где происходит процесс концентрирования клубочкового фильтрата и преобразование его в мочу, причем наиболее важным моментом является активная реабсорбция почти всех низкомолекулярных веществ: глюкозы, аминокислот, витаминов, белков, микроэлементов, значитель-

ное количество ионов. Ранняя диагностика митохондриальной дисфункции почек представляется важной в расстройстве именно этих структур нефрона [39, 40, 106, 118, 146, 148].

Множество неблагоприятных факторов вызывает повреждение митохондрий, одним из показателей которого является активизация перекисного окисления липидов. Образование продуктов ПОЛ и накопление свободных радикалов-окислителей в большом количестве приводит к их токсическому действию на мембрану клетки и играет важную роль в развитии патологических состояний, таких, как воспаление или гибель клетки. При этом большое число отечественных [15, 43, 44, 56, 60, 67, 69] и зарубежных [118, 127, 128, 130, 132, 140, 146, 171, 175, 178] ученых данный токсический эффект трактуют как оксидативный стресс, при котором изменяется билипидный слой мембраны и нарушается течение всех обменных процессов в клетке. К настоящему времени понятие «окислительный стресс» претерпело значимую эволюцию. В современном представлении, последний не рекомендуется рассматривать как абсолютно негативный для организма. В ряде процессов он используется как защитный механизм, при котором носит самогенетическое, регуляторное значение и не теряет связи между образованием активных форм кислорода и интенсификации систем их утилизации. Большинство клинических и экспериментальных исследований показали, что окислительный стресс – это один из патогенетических компонентов формирования и прогрессирования болезней органов мочевой системы у детей [69, 157, 168, 171, 175, 181].

В настоящее время самыми известными соединениями СР являются активные кислородсодержащие радикалы, которые постоянно образуются в физиологических процессах клетки, участвуя в фагоцитозе, синтезе эйкозаноидов, метаболизме катехоламинов, пролиферации и дифференцировки клеток. АКР представлены высокореактивными молекулами: супероксидный анион-радикал (O_2^-), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал (ОН), оксид азота (NO), синглетный кислород (1O_2), пероксинитрит (ONOO), окисленные галогены (HOCl, HOBr, HOI), пероксильный (RO_2) и алкоксильный (RO) радикалы [42, 117, 157, 182]. Считается, что активные формы кислорода образуются в результате одно-

электронного восстановления кислорода под действием неферментативных и ферментативных (ксантиноксидаза, липоксигеназа, оксидазы митохондрий и никотинамидадениндинуклеотидфосфат оксидаза — NADPH-оксидаза) направлений. Ряд исследований касается изучения основного фермента для образования активных форм кислорода в фиброзных процессах – NADPH-оксидазы, которая в настоящее время считается ведущим представителем пролиферативных изменений в клетках при патологии почек [98, 105, 151]. NADPH-оксидазоподобный комплекс выявлен во многих клетках. Уникальность NADPH-оксидазного соединения заключается в отсутствие большой субъединицы gp91^{phox}, гомологом которой являются Nox-изоформы. Белки Nox выявлены в мезангиальных клетках, клетках почечных канальцев, сосудистых гладкомышечных и эндотелиальных клетках. По мнению большинства исследователей из разных стран, именно эти формы участвуют в транспорте электронов через цитомембраны для восстановления кислорода до супероксида [98, 102, 105, 151, 171, 178].

Известно, что для контроля степени активности свободно-радикального окисления в организме существует постоянно функционирующий комплекс биологических механизмов эндогенной системы антиоксидантной защиты, включающий в себя ферментативное звено: супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионпероксидазу, глутатионредуктазу [4, 171]. Наиболее активна в почках СОД. Этот внутриклеточный фермент, быстро разрушающийся в межклеточных жидкостях, катализирует реакцию дисмутации супероксидных радикалов и превращает их в перекись водорода (менее агрессивные соединения АКР) и кислород. Таким образом, СОД участвует в регуляции свободнорадикальных процессов в клетках на начальной стадии и является одним из главных ферментов внутриклеточной антирадикальной защиты [4, 44, 173]. Установлено, что при дефиците антиоксидантной системы возникает чрезмерное образование свободных радикалов и повышение активности ПОЛ, приводящее к повреждению клеточной мембраны в различных тканях и органах, включая эпителий почечных канальцев, вследствие чего может активироваться переход абактериальной стадии ТИН в бактериальную [10,155,167]. При неконтролируемом ПОЛ опасность представляет период детст-

ва, в котором механизмы антиоксидантной защиты несовершенны [69]. Активность фермента изменяется в различных направлениях при развитии патологических состояний в организме, связанных с микробно-воспалительными процессами, нарушением микроциркуляции, развитием гипоксии. Снижение активности СОД является важным признаком активации прооксидантных процессов, так как повышенный уровень фермента в эритроцитах и его активность при воздействии умеренной силы почти не меняется [4, 67]. Однако, при сочетании ряда факторов, супероксиддисмутаза может вступать в реакцию с перекисью водорода (H_2O_2) и таким образом преобразовываться в прооксидантный фермент, участвующий в усилении образования супероксидного анион-радикала (O_2^-) и гидроксильного радикала (ОН). При этом повышение активности фермента в начальный период патологических процессов в клетках может говорить о напряжении АОС и носить компенсаторный характер, а также явиться результатом мощного цитотоксического действия перекиси водорода, образующейся в результате дисмутации супероксида в условиях длительного оксидативного стресса [4, 45].

Существуют разные методики оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы. К прямым методам исследования принадлежат электронный парамагнитный резонанс и хемилюминесценция, которые позволяют определять образующиеся радикальные соединения. Способ оценки химическими методами заключается в выявлении продуктов свободнорадикального окисления липидов (гидроперекиси липидов, диеновый конъюгат, малоновый диальдегид, шиффовы основания), белков (карбонильные производные в тканях, в плазме крови, суммарный уровень продуктов окисления белков, АОРPs). Биохимические методы включают определение в биологических средах активности компонентов АОС: супероксиддисмутаза, каталазы, глутатионпероксидазы, витаминов А, Е, С, сульфгидрильных групп, фракции глутатиона [4, 173, 174].

При этом в последние годы большое число отечественных [4, 48, 67, 91] и зарубежных [95, 110, 132, 161, 181] ученых уделяют внимание изучению оксидативного стресса, который является одним из важнейших звеньев развития дисфункции эндотелия, провоцирующего интерстициальное воспаление, фиброз, а

следовательно, и прогрессирование хронических интерстициальных болезней почек. В данном процессе происходит дисбаланс между усиленным образованием свободных радикалов и дефицитом антиоксидантной защиты, что, в свою очередь, приводит к нарушению зависимой от эндотелия вазодилатации [92, 155].

Эндотелий – однослойная полупроницаемая мембрана, образующая сложную биологическую систему, которая синтезирует большое количество биологически активных веществ (вазодилататоры/вазоконстрикторы), контролирует регуляцию тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция) и сосудистой проницаемости, выработку провоспалительных и противовоспалительных факторов, реализацию гемостаза и многие другие процессы в организме [76]. Тем самым эндотелий выполняет барьерную функцию, обеспечивая поддержание баланса различных реакций как в норме, так и при патологии в органах и тканях. Однако, при продолжительном воздействии повреждающего агента (гипоксия, токсины, оксалаты, фосфаты, иммунные комплексы и т.д.), эндотелий теряет данные свойства, происходит активация и повреждение эндотелиальных клеток, а впоследствии – усиление патологического ответа в виде клеточной пролиферации, гиперкоагуляции с внутрисосудистым отложением фибриногена, нарушением микрогемореологии [189]. Отклонение реологических свойств крови от нормальных провоцирует компенсаторную интенсификацию напряжения сдвига в остаточных функционирующих нефронах с нарушением и отслоением сосудистого эндотелия, а вследствие этого – развитие капиллярно-трофической недостаточности, ишемии ткани почки и, в конечном итоге, гломерулярного и тубулоинтерстициального фиброза [48, 76, 112]. Таким образом, затяжной патологический ответ эндотелия на повреждающие факторы формирует хронические процессы при патологии почек.

По мнению большинства исследователей из разных стран, особую роль в развитии окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции в организме играет оксид азота [110, 125, 129, 155, 167, 170, 176], относящийся к значимым биологическим медиаторам, участвующим как в физиологических (регуляция сосудистого тонуса, формирование иммунного ответа [6, 76]), так и патологических процессах организма, в том числе патогенезе микробно-воспалительных реакций,

фиброзе почечной ткани [44, 113]. В норме NO влияет на почечный кровоток, экскреторную функцию почки, поддержание тубулогломерулярного баланса, путем его регулярного синтеза в эндотелиальных и гладкомышечных клетках почечных сосудов, мезангиальных и эпителиальных канальцевых клетках, в качестве вазодилататора [49, 112].

При развитии оксидативного стресса происходит дисбаланс системы NO и, как следствие, усиление эндотелиальной дисфункции [15, 92, 125, 162, 170]. При высоком уровне NO обладает мощным разрушающим действием на чужеродные клетки в организме, выполняя тем самым защитную функцию, однако не исключается прямое цитотоксическое действие больших концентраций NO и тем самым активации ПОЛ [31, 140]. С другой стороны, снижение уровня NO в эндотелии сосудов почек говорит об уменьшении количества функционирующих нефронов. По мнению ряда авторов, ингибирование синтеза NO в почках приводит не только к снижению почечного кровотока, но и к уменьшению ультрафильтрации, снижению секреции ренина и экскреции натрия, повышению артериального давления и ухудшению функционального состояния почек, образованию АКР [48, 99, 104, 170] и развитию хронической болезни почек.

Микроциркуляторное русло – первичное звено почечной ткани, которое вовлекается в патологический процесс, и его нарушение является индикатором длительности течения, степени поражения органов и тканей мочевой системы. А значит, изучение эндотелиальной дисфункции сосудистого эпителия представляется значимым элементом в ранней диагностике поражения паренхимы почки [103, 121].

Многочисленными зарубежными исследованиями [104, 110, 125, 177, 162, 165] доказано, что синтез оксида азота происходит под действием ферментов монооксигеназ или NO-синтетаз: эндотелиальных (eNOS), нейрональных (nNOS) и индуцибельных (iNOS), где eNOS играет немаловажную роль в регуляции эндотелиальной функции и гомеостаза. При этом и российские авторы отмечают провоспалительные свойства NO и его участие в иммунной системе организма, в ко-

торой iNOS, под влиянием провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли), становится более активной [6, 187].

Наиболее значимым провоспалительным цитокином и гуморальным медиатором тканевого повреждения среди иммунных факторов считается фактор некроза опухоли- α . ФНО- α обладает провоспалительным и иммуномодулирующим свойствами, индуцируя накопление СР и перекиси водорода в клетках. Под его действием повышается проницаемость капилляров, повреждаются эндотелий сосудов и возникает внутрисосудистый тромбоз [131, 196]. Провоспалительный эффект также обусловлен способностью индуцировать синтез острофазных белков и других провоспалительных соединений (интерлейкин -1, интерлейкин -2 и т.д.), оказывающих значительное влияние на усиление инфильтративно-воспалительного повреждения почечной паренхимы при инфекциях мочевой системы [109]. Многочисленными зарубежными исследованиями [98, 102, 105, 114, 171] доказано, что фактор некроза опухоли- α и альбумин изменяют экспрессию Nox белков, тем самым активизируя выработку активных форм кислорода в клетках почек.

Особую роль в формировании тубулоинтерстициальных поражений отводят эндотелиальной дисфункции, маркером которой считается альбуминурия [10, 37, 83, 116, 131]. По мнению нидерландских ученых E.J. Paul и R.T. Gansevoort, повышение альбумина с мочой не должно рассматриваться как фактор риска развития тубулярных нарушений, скорее – как маркер повреждения почек [159].

Выведение альбумина считается физиологическим процессом в организме здорового человека. Альбумин относится к низкомолекулярным белкам (м.м. 66кДа). В свою очередь, это позволяет ему проходить через клубочковый фильтр и реабсорбироваться в проксимальных канальцах при отсутствии патологических изменений в почке. Важно отметить, что объем клубочковой фильтрации обратно пропорционален молекулярному весу (для альбумина $\sim 0,6\%$, для миоглобина $\sim 75\%$), и о первых признаках поражения гломерулярного аппарата нефрона свидетельствует высокая концентрация альбумина [36]. Экскреция альбумина с мочой, по разным данным, составляет до 15–20 мг/л [81, 131, 179]. Установлено, что

протеинурия может возникнуть при инфильтрации базальной мембраны клубочков ЦИК, а значит, свидетельствует об активности иммунного воспаления [10, 134, 159].

По данным зарубежных исследователей [116, 131, 134, 192], золотым стандартом определения альбумина в моче является 24-часовой сбор, но на практике это не всегда является удобным. Возможен неточный сбор всех порций, дефекты в хранении результатов у пациентов, ранний возраст ребенка. В большинстве случаев, измерение в первой утренней порции мочи обеспечивает приемлемую точность и надежность.

Альбуминурия отражает не только течение физиологических процессов, но и определяет степень прогрессирования поражения клубочкового и канальцевого аппарата почки. По мнению многих авторов, альбуминурия является причиной усиления активности оседлых макрофагов тубулоинтерстициальной ткани почек, миграции и инфильтрации моноцитов, а также индуцирует формирование асептического воспалительного процесса и последующих фиброзных изменений в почках [17, 81, 131, 183]. Доказано, что альбуминурия увеличивается при хронических интерстициальных поражениях почек [79, 116, 193]. Следовательно, благодаря раннему выявлению альбуминурии возможно определить доклинические стадии нефропатий.

Одновременно с альбумином через клубочковую базальную мембрану проходит более низкомолекулярный белок (12 кДа) – β 2-микроглобулин [36]. β 2-МГ фильтруется клубочками, и практически полностью его реабсорбция и катаболизм протекают в проксимальных канальцах, что, в свою очередь, характеризует канальцевый тип нарушения [36, 119, 185, 187]. В моче нормальными показателями являются следовые количества. И, согласно научным исследованиям, доказана эффективность определения содержания в сыворотке крови и моче β 2-МГ как чувствительного индикатора повреждения клубочков и проксимальных канальцев почек. Наиболее высокий уровень β 2-МГ отмечается у детей с абактериальным ТИН [25, 66, 98, 120, 138, 187, 190].

Таким образом, поражение тубулярного аппарата почки определяется присутствием в моче как β 2-микроглобулина, так и альбумина.

Исследованиями последних лет установлена стадийность развития обменных нефропатий с прогрессированием поражения почек: от вторичной тубулопатии, с минимальными клинико-морфологическими проявлениями заболевания, до развития хронического тубулоинтерстициального нефрита. На современном этапе тубулоинтерстициальный нефрит расценивают как неспецифическое воспаление тубулоинтерстиции абактериального и бактериального генеза с вовлечением в процесс канальцев, кровеносных и лимфатических сосудов [10, 63]. У детей с наследственной отягощенностью к заболеваниям органов мочевой системы, особенно протекающим с синдромом гипоксии, также определяются признаки обменной нефропатии и митохондриальной дисфункции. Причем, при развитии тубулоинтерстициальных нарушений, говорят о развитии дисфункции эндотелия [37, 91, 161]. Обменная нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией провоцирует развитие тубулоинтерстициального воспаления, нарушение кислотности мочи, ее физических свойств и, вследствие этого, присоединение бактериальной флоры и развитие инфекции органов мочевой системы. На сегодняшний день отсутствует настороженность врачей в отношении развития тубулоинтерстициального нефрита у детей на фоне персистирующей оксалатно-кальциевой кристаллурии, что ведет к диагностическим ошибкам и неправильной тактике лечения. Ранняя диагностика обменных нарушений с оксалатно-кальциевой кристаллурией – это профилактика формирования патологии мочевой системы в детском возрасте.

Все это делает необходимым раннее выявление факторов риска и маркеров развития тубулоинтерстициальных нефритов и инфекции мочевой системы у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией с целью предупреждения хронических болезней почек.

В настоящее время актуальным является использование автоматизированных программ для объективизации расчета рисков развития различной патологии [46]. На современном этапе часто возникают ошибки в диагностике тубулоинтерстициальных нефритов у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией. Автоматизиро-

ванные компьютерные программы используют в практике врача как помощь в принятии решения. Разрабатываемые компьютерные программы позволяют прогнозировать исходы заболеваний, в данном случае – с ОКК. Для врача-педиатра эти рекомендации позволят получить расчет индивидуальных рисков заболевания, а в нашем случае – тубулоинтерстициального нефрита и инфекции мочевой системы у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией.

Несмотря на изложенные результаты предыдущих исследований, до сих пор требует уточнения оценка совокупности различных факторов риска у детей с нарушением обмена щавелевой кислоты, приводящего к развитию тубулоинтерстициального нефрита, а также к развитию микробно-воспалительного процесса в почечной ткани. Главной задачей превентивной нефрологии представляется изучение причин формирования неблагоприятных трансформаций оксалатно-кальциевой кристаллурии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы и дизайн исследования

Наше исследование проведено на базе детских поликлиник г.Тюмени, ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1», детской консультативной поликлиники (главный врач Ярцев С.Е., зав.отд. ДКП Крамаренко В.В.). Специальные методы исследования проводились в отделе научных исследований ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России (зав. отделом к.м.н. В.А. Платицын).

Исследование проводилось поэтапно, согласно разработанному дизайну (рис. 1). Протокол исследования одобрен Комитетом по Этике ГБОУ ВПО ТюмГМА Минздрава России (от 29.12.2012 г.).

На первом этапе методом случайной выборки нами проведен ретроспективный анализ 3 756 случаев патологии ОМС у детей, наблюдавшихся в поликлиниках г. Тюмени, из них 138 детей с тубулоинтерстициальным нефритом и 473 ребенка с инфекцией мочевой системы. Из 473 детей с ИМС у 165 детей оксалатно-кальциевая кристаллурия предшествовала инфицированию ОМС (табл. 1).

Таблица 1

Распределение группы детей по половому признаку

Пол	Распределение детей по полу абс., (%)	
	ИМС, на фоне ОКК	ТИН
Девочки	129 (78%)	108 (78,3%)
Мальчики	36 (22%)	30 (21,7%)
Всего	165	138

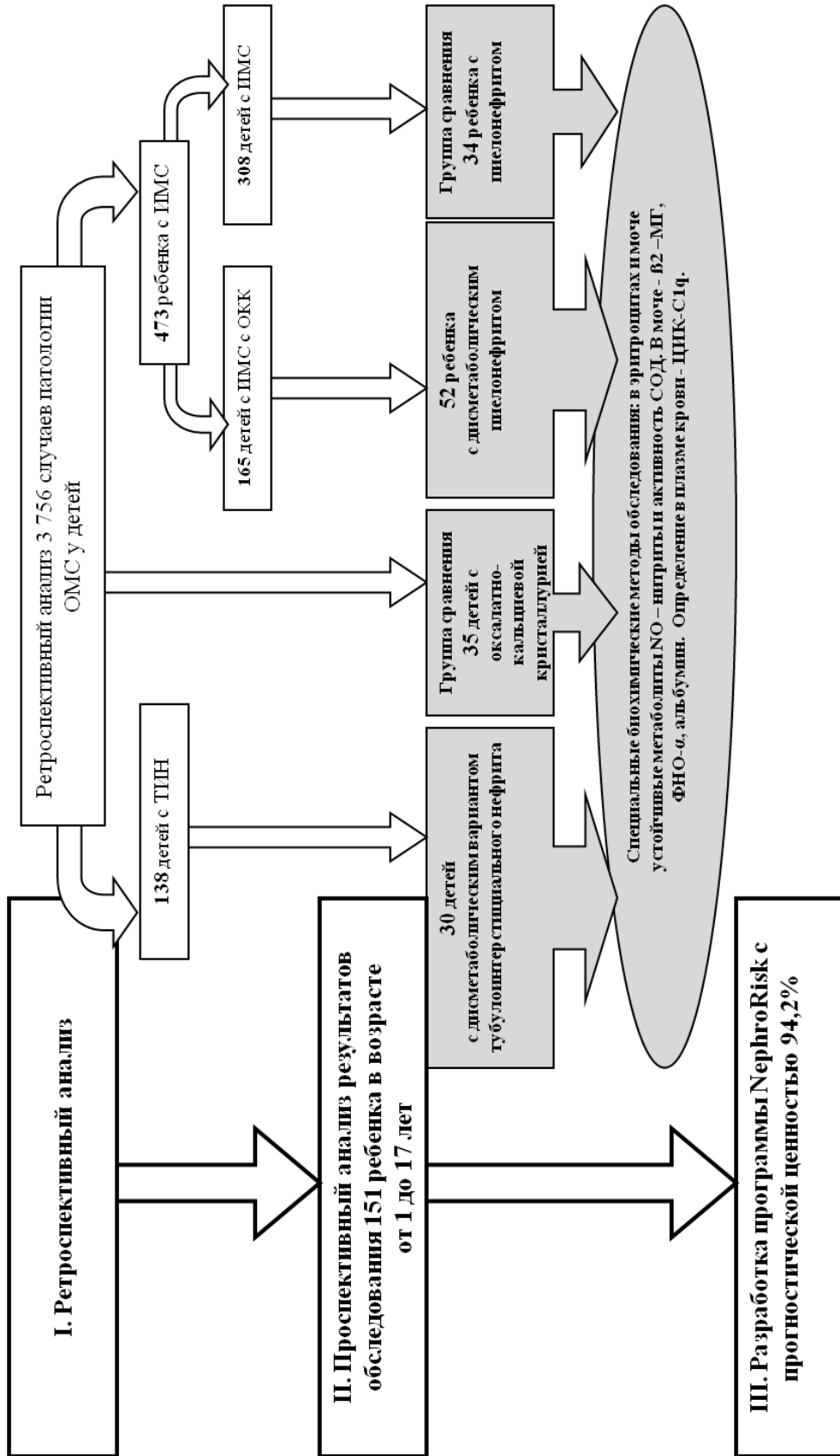


Рис. 1. Дизайн исследования

При подборе детей для исследуемых групп учитывались критерии включения и исключения.

Критериями включения в проспективное исследование детей с дисметаболическим пиелонефритом стали добровольное информированное согласие родителей ребенка на участие в клиническом обследовании, возраст пациентов от 1 года до 17 лет, наличие верифицированных диагнозов – пиелонефрит и ОКК в анамнезе, по данным индивидуальной карты развития ребенка (ф112/у).

Критерии исключения из исследования:

- Отказ родителей от участия в клиническом обследовании.
- Пиелонефрит, стадия обострения или стадия частичной клинико-лабораторной ремиссии.
- Врожденные аномалии ОМС.
- Скорость клубочковой фильтрации по формуле Schwartz менее 90 мл/мин/1,73 м².

Критериями включения в проспективное исследование детей с дисметаболическим вариантом ТИН стали добровольное информированное согласие родителей ребенка на участие в клиническом обследовании, возраст пациентов от 1 года до 17 лет, наличие верифицированных диагнозов – ТИН, ОКК в анамнезе, по данным индивидуальной карты развития ребенка (ф112/у).

Критерии исключения из исследования:

- Отказ родителей от участия в клиническом обследовании.
- Другие варианты ТИН.
- Скорость клубочковой фильтрации по формуле Schwartz менее 90 мл/мин/1,73 м².

В группы сравнения были включены дети от 1 года до 17 лет с оксалатно-кальциевой кристаллурией и с пиелонефритом в период полной клинико-лабораторной ремиссии, при условии добровольного информированного согласия родителей ребенка на участие в клиническом обследовании.

Критерии исключения из исследования в группе детей с ОКК:

- Отказ родителей от участия в клиническом обследовании.

- Мочекаменная болезнь.
- Нарушение тубулярных функций почек.
- Инфекция мочевой системы.

Критерием исключения из исследования в группе сравнения с пиелонефритом стали активная стадия микробно-воспалительного процесса и отказ родителей от участия в клиническом обследовании.

На втором этапе проведен проспективный анализ результатов обследования 151 ребенка в возрасте от 1 года 17 лет. Из них у 52 детей диагностирован вторичный дисметаболический пиелонефрит в стадии ремиссии микробно-воспалительного процесса, у 30 детей – дисметаболический вариант тубулоинтерстициального нефрита.

Группу сравнения составили 35 детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией и 34 ребенка с пиелонефритом в период полной клинико-лабораторной ремиссии.

Верификация диагноза обменных нарушений с ОКК проводилась на основании комплекса данных, согласно критериям диагностики М.С. Игнатовой, Э.А. Юрьевой, В. В. Дина [21, 32, 94]. Прежде всего, учитывался характер семейного анамнеза: наличие патологии ОМС (ИМС, ТИН, МКБ). Проявление обменных нарушений с ОКК с первых месяцев жизни включали признаки экссудативно-катарального диатеза, боли в животе, дизурические расстройства на фоне кристаллурии. Для мочевого синдрома были характерны следующие симптомы: оксалатно-кальциевая кристаллурия, высокая осмотическая плотность мочи, снижение АКОСМ, микропротеинурия, микрогематурия, абактериальная лейкоцитурия. Для УЗИ ОМС специфичны очаговые повышения эхогенности почечной паренхимы.

На исследование в первую группу выбрано 52 человека с дисметаболическим пиелонефритом в стадии полной клинико-лабораторной ремиссии, в возрасте $7,8 \pm 4,0$ лет. Соотношение мальчиков и девочек в данной группе составило 1:4,9. Диагноз «пиелонефрит» устанавливался согласно принятым в настоящее время протоколам диагностики пиелонефрита Н.А. Коровиной и соавторов [18].

Во вторую группу исследования, при условии добровольного информированного согласия, вошло 30 детей с дисметаболическим вариантом ТИН в возрасте $11,1 \pm 4,8$ лет. Соотношение мальчиков и девочек в данной группе составило 1:1,7. Верификация диагноза ТИН осуществлялась на основании критериев диагностики, предложенных в классификации М.С. Игнатовой и Э.А. Юрьевой [32, 94].

Нами проведена оценка физического развития и его гармоничности у обследованных детей. Физическое развитие детей оценивалось по коэффициенту стандартного отклонения (Standard Deviation Score – SDS) индекса массы тела. В настоящее время установлено, что массо-ростовые индексы обладают большей информативностью, чем отдельно взятые антропометрические показатели, и их параметры не обусловлены влиянием этническо-территориальных факторов [68].

2.2. Методы исследования

На третьем этапе нашей работы детям в изучаемых группах проведено клинико-лабораторное обследование на базе ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1», детской консультативной поликлиники. Анализ данных проводился на основании сбора анамнеза заболевания, перинатального и генеалогического анамнеза, оценки функционального состояния почек и проведения специального биохимического исследования, ультразвукового обследования ОМС.

Всем детям с ОКК, ИМС, ТИН для анализа течения заболеваний проводился общий анализ мочи с определением кристаллурии, протеинурии, гематурии, лейкоцитурии методом световой микроскопии мочевого осадка (бинокулярный световой микроскоп Primo Star Carl Zeiss GmbH), анализ мочи по Нечипоренко. Для уточнения функционального состояния почек определялись концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, скорость клубочковой фильтрации по формуле Schwartz; тубулярный тип нарушений диагностировался по изменению концентрационной функции почек, выполнялась проба мочи по Зимницкому. Специальные методы исследований проведены в стадии ремиссии заболевания. Оценка результатов проанализирована на основании повторных анализов мочи.

Для оценки структурного состояния почек проводилась ультразвуковая диагностика ОМС в В-режиме (серошкальное изображение) на аппарате Siemens Acuson Antares версии 4.0. При первичном ультразвуковом обследовании оценивались размеры почек, толщина паренхимы, эхогенность и равномерность паренхиматозного слоя.

Специальные методы исследований выполнены с целью получения дополнительной информации об активности возможного воспалительного процесса, активности антиоксидантной защиты, об изменении функции сосудистого эндотелия. Внимание в работе было сосредоточено на изучении структурно-метаболических изменений в эритроците как универсальной модели цитоплазматической мембраны, отражающей состояние адаптационной функции биомембран всего организма. Для определения специфичности этих изменений в почках исследованы результаты анализов мочи. В эритроцитах и моче определялось содержание нитритов – устойчивых метаболитов оксида азота, и активность супероксиддисмутазы. В плазме крови определяли циркулирующие иммунные комплексы, в моче выявляли фактор некроза опухоли, β 2-микроглобулин, альбумин, антикристаллообразующую активность мочи.

В группах обследованных детей были определены возраст дебюта оксалатно-кальциевой кристаллурии, инфекции мочевой системы и тубулоинтерстициального нефрита, протекающие на фоне обменных нарушений, данные УЗИ ОМС, структура сопутствующей патологии, влияние перинатального и генеалогического анамнеза. Нами изучена взаимосвязь тубулоинтерстициального нефрита и инфекции мочевой системы у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией.

В работе был использован фотометрический тест на антикристаллообразующую способность мочи к оксалатам кальция (А.И. Юрьева, 1985 в модификации Т.Д. Журавлевой, 2008) [22]. Метод основан на неспособности водных растворов удерживать оксалаты кальция в растворенном состоянии, в отличие от мочи, которая в норме удерживает оба иона от кристаллизации. В связи с этим, при добавлении в реакцию небольших количеств исследуемой мочи, фотометрически регистрируется снижение помутнения реакционной смеси по сравнению с водным

раствором. Моча либо предотвратит кристаллообразование оксалата кальция, либо не окажет действия на этот процесс, либо усилит кристаллообразование (при наличии промоторов кристаллообразования в моче больных). Этот тест дает дополнительную информацию о физико-химических свойствах мочи обследуемых больных. Результаты теста выражали в единицах оптической плотности со знаком + или –.

В эритроцитах и моче определяли содержание нитритов – устойчивых метаболитов оксида азота. Этот показатель может отражать активность образования свободных радикалов, а также функциональное состояние сосудистого эндотелия. Определение нитритов проводили спектрофото-метрическим методом (В.Б. Карпюк с сотр., 2000 в модификации), основанном на классической реакции Грисса, результаты выражали в мкмоль/л [22].

Супероксиддисмутаза (К.Ф.1.15.1.1) катализирует реакцию дисмутации двух молекул супероксиданионрадикала до относительно менее реакционноспособных метаболитов – молекулярного кислорода и перекиси водорода. Таким образом, он осуществляет антирадикальную защиту преимущественно внутри клеток. Активность СОД определяли спектрофотометрическим методом [22]. Принцип метода основан на ингибировании (торможении) процесса восстановления нитросинего тетразолия в фотохимической системе рибофлавин – свет – N-N-N-N-тетраэтилендиамин – кислород в присутствии ферментного препарата. Активность фермента оценивают по степени торможения реакции восстановления (% торможения).

Фактор некроза опухоли – провоспалительный цитокин, участвующий не только в защитных реакциях, но и в процессах деструкции и репарации, сопутствующих воспалению, он служит одним из медиаторов деструкции тканей, обычной при длительном хроническом воспалении. ФНО- α определяли в моче методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург), результаты выражали в пг/мл.

Циркулирующие иммунные комплексы образуются при присоединении антител к антигенам, что приводит к элиминации связанных антигенов. Иммунные

комплексы ЦИК-C1q связаны с антителами класса IgG, в норме они быстро разрушаются и не определяются или определяются в очень низких концентрациях. Повышенный уровень ЦИК является признаком протекающего иммунного защитного процесса или аутоиммунного конфликта, которые могут быть выявлены позже специальными тестами. Хотя обнаружение ЦИК не является специфичным для какого-либо определенного заболевания, оно обеспечивает необходимую информацию относительно иммунопатологии, активности патологического процесса [88], развития и прогноза заболевания. Определение ЦИК-C1q в плазме крови выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов EUROIMMUN AG (Германия), результаты выражали в ОЕд/мл.

β 2-Микроглобулин – низкомолекулярный белок, обнаруживаемый в мембранах практически всех клеток организма. Свободный белок является продуктом разрушения клеток, он выделяется почечными клубочками и затем захватывается и усваивается клетками почечных канальцев. Канальцевая недостаточность сопровождается повышенным уровнем β 2-МГ в моче. β 2-МГ определяли турбидиметрическим методом с использованием реактивов фирмы SPINREACT (Испания), результаты выражали в мг/л.

Альбумин мочи в настоящее время является достаточно распространенным тестом для диагностики гломерулярной проницаемости, проявляющейся при многих почечных заболеваниях. Особую роль в формировании тубулоинтерстициальных поражений отводят дисфункции эндотелия, маркером которой является альбуминурия [4, 10]. Альбуминурия рассматривается в качестве раннего признака патологических изменений как клубочковой базальной мембраны, так и канальцевой [47, 81]. Определение альбумина в утренней порции мочи выполняли методом турбидиметрии, используя наборы реактивов фирмы Biosystems (Испания), результаты выражали в мг/л (референсные значения альбуминурии составили до 15 мг/л).

2.3. Методы статистического анализа

Настоящее исследование является ретроспективным и проспективным клиническим исследованием. Статистическая обработка результатов исследования

проводилась в автоматизированной программе Microsoft Excel Windows 10 и в пакетах программ для статистического анализа STATISTICA 8 и Statistics 17.0. SPSS:

1. Применялись методы описательной статистики с вычислением среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm m$) для количественных данных. Количественные данные на нормальность распределения оценивали критерием Колмогорова-Смирнова.
2. Для описания наличия и силы связи между переменными использовался корреляционный анализ. Корреляционный анализ осуществлялся посредством вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Связь считалась значимой, если коэффициент корреляции имел уровень статистической значимости $p < 0,05$. Сила корреляции оценивалась в зависимости от значения коэффициента корреляции (r):
 $r \leq 0,25$ – слабая корреляция;
 $0,25 < r < 0,75$ – умеренная корреляция;
 $r \geq 0,75$ – сильная корреляция.
3. Сравнение количественных показателей между двумя независимыми группами проводилось, в зависимости от распределения данных, с использованием U-критерия Манна-Уитни или t-критерия Стьюдента. При сравнении более двух независимых групп использовались критерий Краскела-Уоллиса или дисперсионный анализ с поправкой на множественные сравнения.
4. Различия между группами по качественным признакам оценивались с использованием таблиц сопряженности и вычислением критерия χ^2 (хи-квадрат) по Пирсону или точному критерию Фишера.
5. Количественную оценку связи двух качественных признаков оценивали с помощью отношения шансов и его 95% доверительного интервала. Расчет отношения шансов осуществлялся на основе таблиц сопряженности, а для оценки влияния совокупности факторов использовалась бинарная логистическая регрессия.
6. Для определения чувствительности и специфичности методов использовался

ROC-анализ. С помощью ROC-кривой находили точку отсечения с оптимальным сочетанием чувствительности и специфичности, которые были необходимы для исследования. Качество диагностической точности теста можно оценить по площади под кривой:

0.9– 1.0 – отличное;

0.8– 0.9 – очень хорошее;

0.7– 0.8 – хорошее;

0.6– 0.7 – среднее;

0.5– 0.6 – неудовлетворительное.

7. Для определения факторов, имеющих прогностическую значимость, для ранней диагностики тубулоинтерстициального нефрита у пациентов с оксалатно-кальциевой кристаллурией был использован обобщенный дискриминантный анализ. В основу метода положено создание модели, которая по комбинации признаков (независимых переменных) предсказывает принадлежность объекта к определенной группе и рассчитывается на основании уравнения дискриминантной функции:

$$d = a + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n ,$$

где d – значение дискриминантной функции, по которому судят о принадлежности объекта к тому или иному классу;

x_1 и x_n – значения переменных, соответствующих рассматриваемым случаям,

b_1 и b_n – коэффициенты, определяющие вклад каждой переменной в итоговый результат;

a – константа.

Коэффициенты вклада и константа рассчитываются с помощью дискриминантного анализа, таким образом, чтобы значение функции (d) с максимальной точностью классифицировало объекты. Диагностическая ценность модели определялась с помощью вычисления специфичности, чувствительности и предсказывающей точности.

8. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 (значение $p < 0,05$).

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ПИЕЛОНЕФРИТОМ И ОКСАЛАТНО-КАЛЬЦИЕВОЙ КРИСТАЛЛУРИЕЙ

Нами изучены клинические особенности пиелонефрита у 52 детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией с целью выявления факторов риска прогрессирования патологического процесса и возможных профилактических мероприятий. Ранняя диагностика и коррекция сопутствующей оксалатно-кальциевой кристаллурии может быть основой профилактики инфекции ОМС у детей.

Воспалительный процесс не может возникнуть в интактной почке самостоятельно. В данном случае метаболические нарушения в виде обменных нефропатий играют немаловажную роль в развитии ИМС. Увеличение экскреции оксалатов в мочевом осадке в условиях нестабильности клеточных мембран тубулярного эпителия и изменения физических свойств мочи усиливает патологический процесс наложением микробного воспаления [30, 61].

Существенный вклад в развитие заболеваний ОМС привносит отягощенная наследственность по заболеванию данной патологии у родственников [29, 63, 82, 173]. Необходимо отметить, что часто основой для формирования ОН, ИМС, ТИН у ребенка оказывается наличие пиелонефрита у матери [72, 88]. Беременность, протекающая на фоне гестозов у матерей детей с ОН, приводит к гипоксии плода, усилению мембранно-патологических изменений в почечной ткани, а значит, является предрасполагающим фактором в развитии ОН, ТИН [20, 25, 87]. По мнению ряда авторов, на возникновение микробного воспаления в детском возрасте влияет позднее прикладывание к груди, ранний перевод на смешанное или искусственное вскармливание [2, 66].

В этой связи необходимо основываться на всестороннем изучении генеалогического анамнеза, анамнеза жизни ребенка и сопутствующих патологических состояний.

Возраст дебюта ОКК в исследовании у детей с дисметаболическим пиелонефритом (n=52) составил 1–3 года, что не конкурировало с данными Игнатовой

М.С. [32], согласно которым первые признаки заболевания могут наблюдаться уже на первом году жизни. Дебют инфицирования ОМС с сопутствующей ОКК приходился на возраст с 2 до 7 лет. В 83% случаев были девочки.

В ходе ретроспективного анализа установлено, что у 18 детей с хроническим вторичным дисметаболическим пиелонефритом есть нарушения секреторной и экскреторной функции почек легкой степени, согласно результатам динамической нефросцинтиграфии.

В группе обследуемых с вторичным дисметаболическим пиелонефритом (n=52) в 59,6% случаев отмечалось рецидивирующее течение пиелонефрита (p=0,024), в отличие от 32,4% детей с ПН без обменных нарушений (n=34). Таким образом, наличие ОКК у детей приводит к увеличению частоты рецидивов инфекции ОМС.

По результатам исследования, у детей с вторичным дисметаболическим пиелонефритом выделено четыре временных промежутка в зависимости от стажа ОКК (табл. 2.).

У 36,6% обследуемых стаж ОКК составил более 6 лет (p>0,05). В 36,4% случаев давность заболевания зарегистрирована от 4 до 6 лет (p<0,05) и в почти равном проценте – 17,3% – обменные нарушения протекали от 1 года до 3 лет (p>0,05) и у 11,5% – продолжительностью до 1 года (p>0,05). В среднем, стаж ОКК в данной группе детей составил $3,7 \pm 2,0$ лет.

Установлено, что 46,2% пациентов с вторичным дисметаболическим пиелонефритом наблюдались в периоде клинической и клинико-лабораторной ремиссии заболевания в течение времени от 6 месяцев до 1 года. В 38,5% случаев отмечена продолжительность заболевания от 1 до 2 лет и у 15,3% – от 3 до 4 лет. Следует отметить, что у 18 детей с хроническим пиелонефритом длительность заболевания составила в среднем $2,1 \pm 0,8$ лет.

**Характеристика наблюдаемых детей по возрасту, полу
и формам заболевания**

	Пиелонефрит дисметаболический (N= 52)	ОКК (N= 35)
Возраст дебюта заболевания		
0-3 лет*	8 (15,4%)	17 (56,7%)
4-7 лет**	18 (34,6%)	11 (36,7%)
8-11 лет*	14 (27%)	2 (6,6%)
12-17 лет	12 (23%)	0 (0)
Средний возраст, лет (M ± m)	7,8 ± 4,0 лет	8,9 ± 4,1 лет
Пол		
Мальчики**	9 (17%)	12 (32,3%)
Девочки**	43 (83%)	23 (65,7%)
Давность заболевания ОКК, лет (M ± m)	3,7 ± 2,0 лет	4,6 ± 3,0 лет
До 1 года**	6 (11,5%)	9 (25,7%)
1-3 лет**	9 (17,3%)	8 (22,8%)
4-6 лет*	18 (34,6%)	5 (14,3%)
Более 6 лет**	19 (36,6%)	13 (37,2%)
Давность пиелонефрита, лет (M ± m)	1,7 ± 0,8 лет	
До 1 года	24 (46,2%)	
1-2 лет	20 (38,5%)	
3-4 года	8 (15,3%)	

Примечание: * – различия между больными ($p < 0,05$).

** – различия между больными ($p > 0,05$).

Характеристика генеалогического анамнеза у обследованных детей с дисметаболическим пиелонефритом представлена в таблице 3.

В генеалогическом анамнезе у детей доминировала патология органов мочевой системы – 86,5 % случаев ($p < 0,05$). Среди заболеваний преобладали метаболические нарушения и/или хронический микробно-воспалительный процесс. При

данной генеалогической отягощенности наследуется предрасположенность как к нарушению обменных процессов, так и к инфекции ОМС. Доля метаболических нарушений в структуре патологии у родственников обследуемых детей составила 36,5% (из них МКБ – 30,7%, обменные нефропатии – 5,8%), инфекции мочевой системы – 44,3% случаев. Согласно данным литературы, нефрологические заболевания наследуются особенно по материнской линии или двум родословным [136].

Таблица 3

**Характеристика генеалогического анамнеза у детей
с дисметаболическим пиелонефритом**

		1 группа (N=52)	2 группа (N=35)
1	Патология органов мочевой системы*	45 (86,5%)	9 (25,7%)
	ИМС у родственников 1 степени родства*	15 (28,9%)	2 (20,0%)
	ИМС у родственников 2 степени родства	8 (15,4%)	2 (20,0%)
	МКБ у родственников 1 степени родства	2 (3,8%)	5 (14,3%)
	МКБ у родственников 2 степени родства*	14 (26,9%)	2 (20,0%)
	Обменная нефропатия	3 (5,8%)	0 (0)
	Рак почки	1 (1,9%)	0 (0)
	Ночной энурез	1 (1,9%)	0 (0)
	Туберкулез почки	1 (1,9%)	0 (0)
2	Патология пищеварительной системы*	17 (32,7%)	22 (62,8%)
	Желчнокаменная болезнь	9 (17,3%)	3 (8,6%)
	ФН ЖКТ*	8 (15,4%)	19 (54,3%)
3	Патология сердечно-сосудистой системы	15 (28,8%)	9 (25,7%)
	Гипертоническая болезнь	10 (19,2%)	8 (22,9%)
	Ишемическая болезнь сердца	5 (9,6%)	1 (2,9%)
4	Артропатии	9 (17,3%)	2 (5,7%)
5	Сахарный диабет 2 типа, ожирение	2 (3,8%)	4 (11,4%)

*Примечание: * – $p < 0,05$, 1 группа – дети с дисметаболическим пиелонефритом, 2 группа – дети с ОКК.*

Следует отметить, что наличие заболеваний почек у родственников рассматривается нами как значимый генеалогический предиктор развития патологии ОМС у ребенка. В структуре заболевания преобладали хронические вторичные пиелонефриты (25,5%) и инфекции мочевыводящих путей (17,5%). Следует отметить, что у 15,7% обследуемых детей в генеалогическом анамнезе ИМС (6,6%) и МКБ (9,1%) протекали преимущественно у матерей, вместе с тем сочетание этих патологий выявлено у 7,7% родственников 2-ой степени родства. В данном случае микробное воспаление, как правило, формируется на фоне предшествующих обменных нарушений, обструкции мочевых путей, либо на фоне дизэмбриогенеза ОМС, в том числе и почечной ткани, который на субклеточном уровне характеризуется нестабильностью мембран почечных канальцев.

Второй по частоте встречаемости патологией в генеалогическом анамнезе у обследованных детей с дисметаболическим пиелонефритом (n=52) явились заболевания пищеварительного тракта, определяемые в 32,7% случаев ($p < 0,05$). В большей степени представлены в виде желчнокаменной болезни (17,3%) и функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (15,4%, $p < 0,05$).

Отягощенный генеалогический анамнез по заболеваниям сердечно-сосудистой системы встречался в 28,8% случаев. В структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы преобладала гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца, в 19,2% и 9,6% случаев соответственно. В меньшей степени анамнез был отягощен по заболеваниям суставов (17,3%) и эндокринопатии (3,8%).

Изучаемый спектр заболеваний, характеризующий «семейный портрет» детей с ИМС и ОКК, согласуется с данными литературы [23, 72]. Наличие обменных нарушений, пиелонефрита, инфекции мочевыводящих путей у родственников 1-ой и 2-ой степени родства может говорить о риске реализации данной патологии у ребенка.

На этапе эмбриогенеза патологическое течение беременности оказывает прямое неблагоприятное влияние на плод. Особо значимыми предикторами формирования патологии ОМС у детей является отягощенный акушерский анамнез, гес-

тозы, угроза прерывания беременности, заболевания ОМС у матери, а также перенесенные вирусно-бактериальные инфекции во время течения беременности [20, 87]. Согласно литературным данным, инфицирование матери цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВ), вирусом простого герпеса (ВПГ), хламидиями может стать причиной угрозы прерывания и плацентарных нарушений и, как следствие, внутриутробной гипоксии, которая влечет за собой усиление мембранопатологических процессов в почечной ткани [25, 87, 89]. При нарушении плацентарного кровообращения страдает энергообеспечение нефрона и нарушается синтез промоторов кристаллообразования [20, 59, 87]. В сочетании с патологией ОМС у матери, данные процессы могут привести к нарушению внутриутробной дифференцировки структур почки, дистрофии тубулярного эпителия и нарушению функций почечных канальцев.

В результате исследования установлено, что большинство матерей обследуемых детей имели различные варианты патологии беременности. Отдельные особенности течения перинатального периода у детей с инфекцией мочевой системы и оксалатно-кальциевой кристаллурией представлены в таблице 4.

При исследовании возможных антенатальных факторов риска были выявлены патологические состояния, которые на тех или иных этапах внутриутробного развития вызывают гипоксию плода, что неизбежно приводит к нестабильности почечных цитомембран и развитию органной дисплазии [87].

Высокая частота осложнений беременности зарегистрирована у 40,4% матерей. В большинстве случаев это отеки и протеинурия во время беременности (23,1%), анемии (13,5%, $p < 0,05$), дисфункции плаценты (21,2%) и угроза прерывания (17,3%).

Патологическое течение настоящей беременности в 30,8% случаев сочеталось с соматической патологией матери. В 5,8% случаев во время беременности у матерей были выявлены заболевания ОМС, в меньшем проценте случаев определялась патология желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит – 7,7%, $p < 0,05$), заболевания крови (тромбоцитопения – 1,9%) и эндокринопатия – 1,9%.

Также у матерей в 7,7% случаев отмечался отечный синдром, вызванный беременностью.

Таблица 4

**Особенности течения перинатального периода у детей
с дисметаболическим пиелонефритом**

		1 группа (N=52)	2 группа (N=35)
1	Отягощенный акушерский анамнез (аборты, выкидыши)	6 (11,5%)	7 (20%)
2	Беременность		
	Первая	38 (73,1%)	20 (57,1%)
	Повторная	14 (26,9%)	15 (42,9%)
3	Инфицированность во время беременности	8 (15,4%)	2 (5,7%)
	Вирус простого герпеса	3 (5,8%)	1 (2,9%)
	Цитомегаловирус	3 (5,8%)	1 (2,9%)
	Токсоплазма	1 (1,9%)	0 (0)
	Хламидии	1 (1,9%)	0 (0)
4	Вызванные беременностью отеки и протеинурия	12 (23,1%)	6 (17,1%)
5	Преэклампсия средней тяжести	9 (17,3%)	5 (14,3%)
6	Сопутствующая патология	16 (30,8%)	10 (28,6%)
	Анемия *	7 (13,5%)	13 (37,1%)
	ИМС	3 (5,8%)	1 (2,9%)
	Тромбоцитопения	1 (1,9%)	0 (0)
	Эндокринопатия	1 (1,9%)	0 (0)
	Хронический гастрит*	4 (7,7%)	9 (25,7%)
7	Угроза прерывания беременности	9 (17,3%)	3 (8,6%)
8	Дисфункция плаценты	11 (21,2%)	6 (17,1%)
9	Вызванные беременностью отеки	4 (7,7%)	5 (14,3%)
10	Срочные роды	52 (100%)	35 (100%)
11	Вскармливание		
	Исключительно грудное	26 (50%)	14 (40,0%)
	Искусственное	18 (34,6%)	11 (31,4%)
	Смешанное	8 (15,4%)	10 (28,6%)

*Примечание: * – $p < 0,05$, 1 группа – дети с дисметаболическим пиелонефритом, 2 группа – дети с ОКК.*

Следует отметить, что инфицирование во время беременности встречалось у 15,4% женщин, наиболее часто имело место сочетание ВПГ и ЦМВ.

Больше половины детей исследуемой группы родились от первой беременности (73,1%), у 26,9% матерей обследованных детей беременность была повторной. Отягощенный акушерский анамнез выявлен у 11,5% матерей.

Все вышеперечисленные осложнения беременности у матерей могут приводить к нарушению фетоплацентарного кровообращения. В результате закономерно развивается гипоксия плода, провоцирующая при длительном течении необратимые морфофункциональные нарушения в почках. При этом отмечают, что от матерей, страдающих различной патологией ОМС, с большой частотой рождаются дети с заболеваниями почек [23, 72, 87]. Воздействие данных повреждающих факторов и реализация патогенетических механизмов в антенатальном периоде являются важным фактором риска развития ИМС, протекающих на фоне обменных нарушений.

Отклонения в состоянии здоровья детей, в том числе и увеличение числа нефрологических заболеваний, могут быть обусловлены неадекватным вскармливанием ребенка [2, 10, 66]. По результатам нашего исследования, искусственное вскармливание с рождения получали 34,6% детей в исследуемой группе с дисметаболическим пиелонефритом, смешанное – 15,4%, исключительно грудное – 50%.

При изучении структуры сопутствующей патологии у детей с дисметаболическим пиелонефритом установлено, что чаще встречались функциональные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (табл. 5).

У трети обследованных детей встречались дискинезии желчевыводящих путей (32,7%, $p < 0,05$) и хронические запоры (30,8%, $p < 0,05$). При нарушении пассажа кишечника снижаются барьерные свойства слизистой оболочки кишки и вероятность инфицирования ОМС кишечной флорой возрастает [12]. Согласно опубликованным данным, дисфункция толстого кишечника и нейрогенные расстройства мочевого пузыря способствуют развитию микробного воспаления ОМС [90, 169, 184]. Нейрогенная дисфункция мочевых путей приводит к нарушению пас-

сажа мочи и, как следствие, создает условия для микробной адгезии и колонизации эпителия. При микробно-воспалительном процессе, за счет воздействия уреазы микроорганизмов на мочевину, изменяется рН мочи, что влечет за собой кристаллизацию в тканях почек. Необходимо отметить, что нейрогенная дисфункция мочевого пузыря также приводит к изменению физических свойств мочи и способствует прикреплению кристаллов в мочевых путях. Сочетание данных заболеваний с обменными нарушениями усиливает взаимовлияние и течение патологического процесса в ОМС.

Таблица 5

Характеристика сопутствующей патологии у детей с дисметаболическим пиелонефритом

	1 группа (N=52)	2 группа (N=35)
Дискинезия желчевыводящих путей*	17 (32,7%)	2 (5,7%)
Хронические запоры*	16 (30,8%)	2 (5,7%)
Аллергический дерматит	8 (15,4%)	3 (8,6%)
Ожирение I степени	4 (7,7%)	3 (8,6%)
Избыток массы тела	7 (13,5%)	8 (23%)
Белково-энергетическая недостаточность I степени	3 (5,8%)	0 (0)

*Примечание: * – $p < 0,05$, 1 группа – дети с дисметаболическим пиелонефритом, 2 группа – дети с ОКК.*

Нормосоматическое физическое развитие констатировано у большинства детей – 73,1% (n=38) (SDS от +1,0 до – 1,0), избыток массы тела – у 13,5% (SDS ИМТ от +1,0 до +2,0), ожирение 1-й степени – у 7,7% (SDS ИМТ от +2,0 до +2,5), белково-энергетическая недостаточность 1-й степени – у 5,8% (SDS ИМТ от – 1,0 до – 2,0). У четверти детей выявлено гиперсоматическое физическое развитие, что согласуется с данными литературы – у детей с ОКК может наблюдаться ожирение [30]. Обращало на себя внимание и дисгармоничное физическое развитие, выявленное у трети (27%) наблюдаемых детей, что свидетельствует о проявлении па-

тологии на организменном уровне. При сравнении контрольной группы с детьми с ОКК (n=35) не выявлено достоверных различий.

Известно, что ОКК является следствием повышенной экскреции щавелевой кислоты, которая, в свою очередь, представляет собой конечный продукт глицина, гидроксипролина, серина – аминокислот, играющих важную роль в обмене соединительной ткани. В связи с этим при объективном осмотре учитывались признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей с ОКК. 5,8% детей с дисметаболическим пиелонефритом имеют более пяти признаков внешних малых аномалий развития, превышающих порог стигмальности, в отличие от 5,7% детей с ОКК.

В структуре патологии органов мочевой системы у детей с дисметаболическим пиелонефритом и с ОКК в равной степени – 11,4% – преобладают расстройства функции запирающего механизма терминального отдела мочеточника (табл.6). При проведении корреляционного анализа прослеживается положительная корреляция умеренной силы между нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря и жалобами пациентов на редкие мочеиспускания ($r= 0,494$, при $p=0,000$), что свидетельствует о гипорефлекторном типе нарушений мочевого пузыря у детей.

Таблица 6

**Характеристика сопутствующей патологии мочеполовой системы
у детей с дисметаболическим пиелонефритом ($p>0,05$)**

	1 группа (N=52)	2 группа (N=35)
Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря	3 (5,7%)	2 (5,7%)
Ночной энурез	3 (5,7%)	2 (5,7%)
Неспецифический вульвит	16 (30,8%)	5 (14,3%)
Баланит	1 (1,9%)	0 (0)

*Примечание: 1 группа – дети с дисметаболическим пиелонефритом,
2 группа – дети с ОКК.*

У девочек с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря в 5,7% случаев регистрируется неспецифический вульвит. По данным специальных наблюдений, у каждой третьей девочки с вульвитом выявлено микробное воспаление мочевого пузыря [38]. Анатомо-физиологические особенности строения наружных половых органов у девочек создают наиболее благоприятные условия для проникновения вирусно-бактериальной флоры в ОМС восходящим путем, что обуславливает более высокую частоту ИМС. В нашем исследовании неспецифический вульвит зарегистрирован у 30,8% девочек. В 15,4% случаев у обследованных детей диагностирован аллергический дерматит, который в половине случаев сочетался с течением вульвита. В обследуемой группе детей с дисметаболическим пиелонефритом отсутствовали врожденные аномалии строения почек.

Нами проанализирован характер жалоб, предъявляемых детьми с дисметаболическим пиелонефритом и ОКК или их родителями в период проведения обследования (табл. 7).

В клинической картине у половины обследованных детей лидирующее место среди жалоб занимают дизурические расстройства (50%), которые сочетаются с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря (21,2%) и вульвитами (13,5%). Наибольшая частота встречаемости дизурии отмечается у девочек – 42,3% наблюдаемых. В 5,7% случаев у детей в возрасте $7,3 \pm 2,0$ лет был зарегистрирован ночной энурез. При отсутствии нейрогенных нарушений со стороны мочевого пузыря, активности микробно-воспалительного процесса в ОМС, дизурические расстройства свидетельствуют о процессе кристаллообразования и выпадении кристаллов оксалата кальция с мочой.

Вторые по частоте встречаемости – жалобы на нарушение стула у обследуемых детей ($p < 0,05$), которые в 15,4% случаев сочетались с болевым синдромом в пупочной области. Болевой абдоминальный синдром (28,8%) не имел четкой связи с приемами пищи и физической нагрузкой и носил непостоянный характер, умеренный по интенсивности. У 11,5% детей с дискинезиями желчевыводящих путей боли локализовались в правой подреберной области. Необходимо отметить, что

болевого поясничного синдрома встречался у детей с хроническим пиелонефритом (9,6%).

Таблица 7

Характеристика жалоб у детей с дисметаболическим пиелонефритом

		1 группа (N=52)	2 группа (N=35)
	Экстраренальные		
1	Вялость, усталость	6 (11,5%)	1 (2,9%)
2	Пастозность мягких тканей век в утренние часы	7 (13,5%)	1 (2,9%)
3	Нарушение стула*	16 (30,7%)	2 (5,7%)
4	Болевой абдоминальный синдром	15 (28,8%)	7 (20,0%)
	Ренальные		
1	Дизурические расстройства:	26 (50%)	15 (42,8%)
	Дискомфорт при мочеиспускании	14 (27 %)	7 (20,0%)
	Частые мочеиспускания	8 (15,4%)	4 (11,4%)
	Непроизвольные ночные мочеиспускания	3 (5,7%)	2 (5,7%)
	Редкие мочеиспускания	1 (1,9%)	2 (5,7%)
2	Болевой поясничный синдром	5 (9,6%)	1 (2,9%)

*Примечание: * – $p < 0,05$, 1 группа – дети с дисметаболическим пиелонефритом, 2 группа – дети с ОКК.*

Следует отметить, что в группе детей с пиелонефритом уровень артериального давления был меньше 95 перцентилей по возрасту, росту и полу.

С целью верификации диагноза «дисметаболический пиелонефрит», ОКК и оценки функционального состояния тубулярного аппарата почек проведены лабораторные исследования (табл. 8).

В группе сравнения с ОКК (n=35) подтверждена в 100% случаев оксалатно-кальциевая кристаллурия, в 5,7% – смешанная кристаллурия. Снижение АКОСМ выявлено у 48,6% обследованных. В мочевом осадке у детей с ОКК абактериальная лейкоцитурия встречалась в 8,6 % случаев, микрогематурия – 8,6%, микропротеинурия – 22,9%.

В контрольной группе детей с дисметаболическим пиелонефритом (n=52) в 100% случаев встречалась оксалатно-кальциевая кристаллурия, в 25% – смешанная кристаллурия. Снижение АКОСМ отмечено у 40,4% детей. В мочевом осадке у этих детей в 32,7% отмечена микропротеинурия, микрогематурия – 21,2%. При проведении корреляционного анализа прослеживалась положительная корреляция умеренной силы между протеинурией и смешанной кристаллурией в исследуемой группе (r= 0,250, при p=0,020). Абактериальная лейкоцитурия зарегистрирована у 25% детей с дисметаболическим пиелонефритом в фазе ремиссии микробно-воспалительного процесса.

Таблица 8

**Характеристика изменений мочевого осадка у детей
с дисметаболическим пиелонефритом (p>0,05)**

	1 группа (N=52)	2 группа (N=35)
Оксалатно-кальциевая кристаллурия	52 (100,0%)	35 (100,0%)
Кристаллурия смешанная	13 (25%)	3 (5,7%)
АКОСМ снижена	21 (40,4%)	17 (48,6%)
Абактериальная лейкоцитурия	13 (25%)	4 (8,6%)
Протеинурия (<1 г/л в ОАМ)	17 (32,7%)	8 (22,9%)
Микрогематурия (до 20 в поле зрения в ОАМ)	11 (21,2%)	4 (8,6%)
Снижение диуреза	11 (21,2%)	7 (20%)
Гиперстенурия	13 (25%)	10 (28,6%)
Гипостенурия	3 (5,7%)	3 (8,6%)
Никтурия	1 (1,9%)	2 (5,7%)

Примечание: 1 группа – дети с дисметаболическим пиелонефритом,

2 группа – дети с ОКК.

При оценке функционального состояния тубулярного аппарата почек у детей с дисметаболическим пиелонефритом в фазе ремиссии, по данным пробы Зимницкого, установлено, что концентрационная функция почек сохранена в 53,2%

случаев. У 25% обследуемых отмечался высокий удельный вес мочи (выше 1025), что характерно для течения ОКК [20, 71]. При проведении корреляционного анализа выявлена умеренная положительная корреляция между гиперстенурией и оксалатно-кальциевой кристаллурией ($r=0,310$, при $p=0,003$).

На фоне умеренного снижения диуреза (21,2%) выявлен низкий удельный вес мочи (ниже 1010) в 6% случаев, в сочетании с изостенурией (1,9%) и проявлением никтурии – 1,9%. При этом олигурия не была зарегистрирована. Зафиксированные изменения отражают снижение концентрационной функции почек. Корреляционный анализ показал умеренную положительную взаимосвязь между гипостенурией и протеинурией ($r=0,328$, при $p=0,001$) у детей с дисметаболическим пиелонефритом, что свидетельствует о качественных и количественных изменениях мочи при хроническом тубулоинтерстициальном поражении почек вследствие нарушения реабсорбции белка эпителия проксимальных канальцев.

Уровень биохимических показателей крови у обследованных детей с пиелонефритом дисметаболическим в пределах нормы. Концентрация креатинина в сыворотке крови составила $38,5 \pm 1,1$ мкмоль/л, а мочевины $4,4 \pm 0,2$ ммоль/л.

При проведении ультразвукового обследования у детей с дисметаболическим пиелонефритом ($n=52$) оценивались результаты эхографической структуры органов мочевой системы, данные представлены в табл. 9.

При анализе ультразвуковой структуры ОМС у детей с дисметаболическим ПН пороки развития мочевой системы не были зарегистрированы, в свою очередь, не расширена и чашечно-лоханочная система. В данной группе у обследуемых почки расположены типично, в месте анатомической проекции, повышенной подвижности не зафиксировано. В 52% случаев обнаружены гиперэхогенные включения без акустических теней в паренхиме почек диаметром от 0,15 до 0,2 см ($p=0,000$), вместе с тем кортико-медуллярная дифференциация сохранена. Установлено, что повышенное содержание ОКК в моче приводит к отложению кристаллов в интерстициальной ткани почек [14, 21, 62, 75]. Тем самым создаются условия для присоединения микробного воспаления и развития дисметаболического пиелонефрита. В работе установлена умеренная положительная корреляция

между гиперэхогенными включениями без акустических теней в паренхиме почек и оксалатно-кальциевой кристаллурией ($r=0,250$, при $p=0,010$).

Таблица 9

Характеристика данных ультразвукового исследования почек у детей с дисметаболическим пиелонефритом

	1 группа (N=52)	2 группа (N=35)	p
Гиперэхогенные включения без акустических теней в паренхиме почек*	27 (52%)	1 (2,9%)	$p=0,000$
Гиперэхогенные включения без акустических теней в паренхиме почек и осадок в мочевом пузыре	12 (23,1%)	9 (25,7%)	$p>0,05$

*Примечание: * – $p<0,05$, 1 группа – дети с дисметаболическим пиелонефритом, 2 группа – дети с ОКК.*

В 23,1% случаев зарегистрированы гиперэхогенные включения без акустических теней в паренхиме почек и осадок в мочевом пузыре. В нашем исследовании данные эхографические признаки свидетельствовали о наличии обменной нефропатии, при которой повышенное образование солей в собирательной системе почек и интерстиции [32, 71, 74, 124] усугублялось наслоением микробного воспаления.

Таким образом, у детей с дисметаболическим пиелонефритом в фазе ремиссии микробно-воспалительного процесса выявлены клинические симптомы обменных нарушений: ОКК, микропротеинурия, микрогематурия, абактериальная лейкоцитурия, снижение АКОСМ, гиперстенурия.

У детей с дисметаболическим пиелонефритом отмечалось более частое рецидивирование в сравнении с группой детей с пиелонефритом без обменных нарушений ($p<0,05$). Микробно-воспалительный процесс в почках у обследуемых детей протекал в сочетании с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, воспалительными заболеваниями наружных половых органов, аллергическим дерматитом.

том, хроническими запорами ($p < 0,05$) и ДЖВП ($p < 0,05$). У половины детей с дисметаболическим пиелонефритом выявлены дизурические симптомы, которые в большей степени сочетались с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря и воспалением наружных половых органов, а также явились следствием образования и выпадения кристаллов оксалата кальция в мочевом осадке при обменных нарушениях.

У каждой третьей девочки был зарегистрирован неспецифический вульвит. Исходя из результатов объективного осмотра, болевой абдоминальный синдром был характерен течению сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта. Жалобы на боли в поясной области отмечались у детей с хроническим пиелонефритом.

Таким образом, при анализе объективного осмотра обследуемых детей с дисметаболическим пиелонефритом выявлены симптомы, характерные для метаболических нарушений.

В результате генеалогический анамнез у каждого второго ребенка отягощен по заболеваниям ОМС. При этом более чем у половины пациентов отмечена оксалатно-кальциевая кристаллурия и у трети больных в генеалогии имелись ИМС и МКБ у родственников 1-ой и 2-ой степени родства. Анализ антенатального анамнеза показал, что дети, перенесшие в той или иной степени внутриутробную гипоксию, формируют группу риска по развитию патологии органов мочевой системы.

Все вышеперечисленные осложнения беременности у матерей, ранний перевод ребенка на искусственное или смешанное вскармливание, отягощенный генеалогический анамнез по заболеваниям ОМС являются предрасполагающими факторами риска развития инфекции мочевой системы, протекающей на фоне обменных нарушений. В связи этим представляется необходимым поиск ранних биохимических маркеров развития инфекции мочевой системы у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией с целью своевременной коррекции обменных нарушений и профилактики рецидивов инфекции ОМС.

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО НЕФРИТА У ДЕТЕЙ С ОКСАЛАТНО- КАЛЬЦИЕВОЙ КРИСТАЛЛУРИЕЙ

Согласно научным исследованиям, оксалатно-кальциевая нефропатия у детей занимает лидирующее место в структуре всех обменных нефропатий [1, 108, 158]. Кристаллы оксалата кальция могут откладываться внутри канальцев паренхимы почек и приводить к очаговому дегенеративному поражению почечного эпителия, интерстициальному фиброзу.

В результате возникает абактериальный воспалительный процесс и, как следствие, развивается тубулоинтерстициальный нефрит [14, 61, 75]. Учитывая большую распространенность обменных нефропатий с оксалатно-кальциевой кристаллурией у детей, приоритетным является проведение с современных позиций клинических исследований по определению предикторных факторов развития тубулоинтерстициального нефрита.

Нами изучены клинические особенности дисметаболического варианта ТИН у 30 детей с целью выявления факторов риска прогрессирования патологического процесса и возможных профилактических мероприятий.

На этапе ретроспективного исследования всех детей с ТИН (n=138) проводилось распределение по этиологическому фактору развития, в 40% случаев встречалась смешанная этиология, а у 22% детей признаки оксалатно-кальциевой кристаллурии предшествовали основному заболеванию (рис. 2).

При анализе генеалогического анамнеза в группе детей с ТИН (n=138) патология ОМС была представлена в большем проценте – ИМС (52%) и мочекаменной болезнью (32%). На втором месте в наследстве встречались заболевания сердечно-сосудистой системы (60%). Отягощенность перинатального анамнеза была зафиксирована в 80% случаев и представлена осложнениями беременности, которые в той или иной степени провоцировали внутриутробную гипоксию. В большинстве случаев ими явились анемии (36%) и в равной доле – 35% – отеки и про-

теинурия у матери во время беременности и внутриутробная инфекция (ЦМВ и ВПГ).

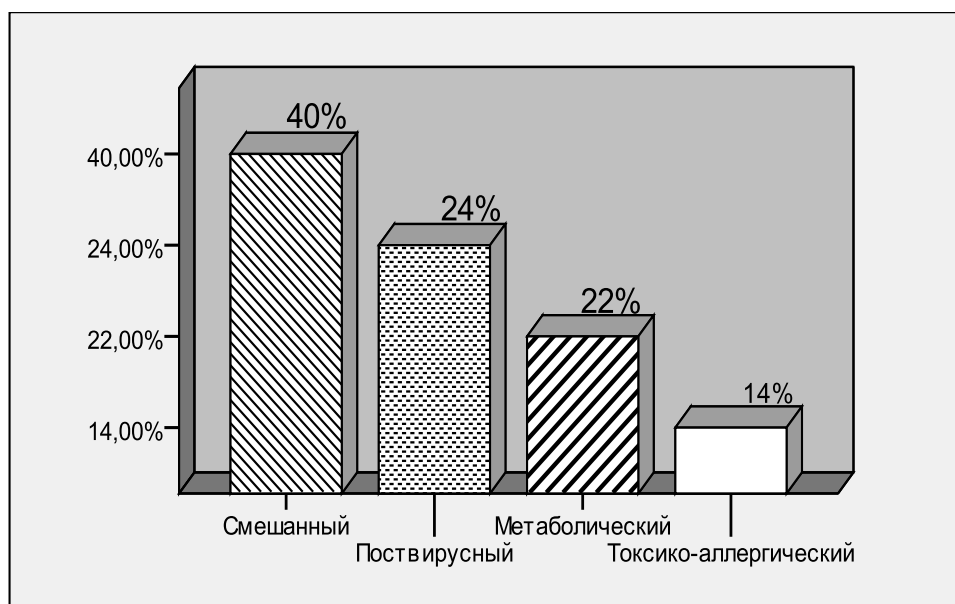


Рис. 2. Характеристика вариантов течения тубулоинтерстициального нефрита у детей

На основании проведенного анализа, из 138 детей с ТИН у 30 детей в возрасте $11,1 \pm 4,8$ лет зафиксирована оксалатно-кальцевая кристаллурия. Дебют ОКК в этой группе приходился на ранний возраст (48,5%) и дошкольный (31,4%), а дебют формирования ТИН соответствовал 4–11 годам (73,4%), что соответствует периоду активного скачка в физическом развитии – первому вытяжению в росте и второму периоду набора массы тела.

Установлены положительные корреляционные взаимосвязи умеренной силы между возрастом дебюта ОКК и дебюта ТИН у обследованных детей ($r=0,426$, $p=0,018$). Таким образом, чем раньше манифестируют обменные нарушения с оксалатно-кальцевой кристаллурией, тем раньше формируется тубулоинтерстициальный нефрит.

Характеристика наблюдаемых детей по длительности заболевания представлена в таблице 10.

При ретроспективном анализе у детей с дисметаболическим вариантом тубулоинтерстициального нефрита выделено четыре временных промежутка, в зависимости от стажа заболевания ОКК.

**Характеристика наблюдаемых детей по возрасту, полу
и формам заболевания**

	ТИН дисметаболический (N= 30)	ОКК (N= 35)
Возраст дебюта заболевания		
0–3 лет*	4 (13,3%)	17 (56,7%)
4–7 лет**	12 (40%)	11 (36,7%)
8–11 лет*	10 (33,4%)	2 (6,6%)
12–17 лет	4 (13,3%)	0 (0)
Средний возраст, лет (M ± m)	11,1 ± 4,8 лет	8,9 ± 4,1 лет
Пол		
Мальчики**	11 (36,7%)	12 (32,3%)
Девочки**	19 (63,3%)	23 (65,7%)
Давность заболевания ОКК, лет (M ± m)	7,4 ± 4,9 лет	4,6 ± 3,0 лет
До 1 года**	4 (13,3%)	9 (25,7%)
1–3 лет**	4 (13,3%)	8 (22,8%)
4–6 лет**	6 (20%)	5 (14,3%)
Более 6 лет**	16 (53,3%)	13 (37,2%)
Давность заболевания ТИН, лет (M ± m)	3,6 ± 2,9 лет	
До 1 года	11 (36,7%)	
1–3 лет	7 (23,3%)	
4–6 лет	6 (20%)	
Более 6 лет	6 (20%)	

Примечание: * – различия между больными ($p < 0,05$).

** – различия между больными ($p > 0,05$).

В 20% случаев давность заболевания зарегистрирована от 4 до 6 лет и в равном проценте – 13,3% – обменные нарушения протекали от 1 года до 3 лет и продолжительностью до 1 года. У половины обследуемых стаж ОКК более 6 лет. В

среднем длительность ОКК в данной группе детей – $7,4 \pm 4,9$ лет. При этом ТИН протекал в среднем $3,6 \pm 2,9$ лет. При исследовании давности ТИН, в 36,7% случаев отмечена продолжительность заболевания до 1 года, в 23,3% – от 1 до 3 лет, в 20% – от 4 до 6 лет и более 6 лет. По типу течения ТИН преобладал хронический (80%), длительность которого составила в среднем $4,6 \pm 2,9$ лет.

Особенности генеалогического анамнеза у обследованных детей с ТИН, протекавшим на фоне обменных нарушений с ОКК, представлены в таблице 11.

Таблица 11

Особенности генеалогического анамнеза у детей с дисметаболическим вариантом тубулоинтерстициального нефрита

		1 группа (N=30)	2 группа (N=35)
1	Патология органов мочевой системы*	25 (83,3%)	9 (25,7%)
	МКБ у родственников 1 степени родства*	12 (40%)	5 (14,3%)
	МКБ у родственников 2 степени родства*	10 (33,3%)	2 (20,0%)
	ИМС у родственников 2 степени родства	7 (26,7%)	2 (20,0%)
2	Патология сердечно-сосудистой системы*	17 (56,7%)	9 (25,7%)
	Гипертоническая болезнь*	14 (46,7%)	8 (22,9%)
	Ишемическая болезнь сердца	3 (10%)	1 (2,9%)
3	Патология пищеварительной системы	15 (50%)	22 (62,8%)
	Хронический гастрит	5 (16,7%)	9 (25,7%)
	Желчнокаменная болезнь	4 (13,3%)	3 (8,6%)
	Хронический холецистит	4 (13,3%)	7 (20%)
	Хронический панкреатит	1 (3,3%)	3 (8,6%)
	Рак желудка	1 (3,3%)	0 (0)
4	Сахарный диабет 2 типа, ожирение 1 степени	7 (26,7%)	4 (11,4%)
5	Артропатии	2 (6,7%)	2 (5,7%)

Примечание: * – $p < 0,05$, 1 группа – дети с ТИН, 2 группа – дети с ОКК.

При сравнительном изучении состояния здоровья родственников детей с ТИН доминировала патология органов мочевой системы, которая выявлена в 83,3% случаев, среди них ведущее значение принадлежало мочекаменной болезни у родственников 1-ой степени (40%) ($p < 0,05$) и 2-ой степени родства (33,3%) ($p < 0,05$) и инфекции мочевой системы (26,7%) у родственников 2-ой степени родства.

Второй по частоте встречаемости у обследованных детей зарегистрирована патология сердечно-сосудистой системы, определившаяся в 56,7% случаев. Рассматриваемая нами патология ССС у родственников вызывает интерес с точки зрения общности формирования патогенетических механизмов эндотелиальной дисфункции. При этом эндотелиальная дисфункция имеет системный характер и обнаруживается не только в крупных сосудах, но и в микроциркуляторном русле [54]. Микроциркуляторное русло – первичное звено почечной ткани, которое вовлекается в патологический процесс, и его нарушение является индикатором длительности течения, степени поражения органов и тканей мочевой системы [121]. В большей степени патология ССС была представлена в виде гипертонической болезни (46,7%) ($p < 0,05$) и ишемической болезни сердца (10%).

На третьем месте в генеалогии обследованных детей в половине случаев встречалась патология пищеварительной системы. У 16,7% родственников зарегистрирован хронический гастрит, в меньшей степени – 13,3% – желчнокаменная болезнь и хронический холецистит. Частота эндокринопатии составила 20% случаев в виде сахарного диабета 2-го типа. В меньшей степени анамнез отягощен по заболеваниям суставов (6,7%) и онкопатологии (3,3%).

При анализе наследственного анамнеза предрасполагающими факторами к развитию у детей ТИН в большей степени явились заболевания с генетической предрасположенностью к метаболическим нарушениям, эндотелиальной дисфункции.

Установлено, что большинство матерей обследуемых детей имели различные варианты патологии беременности. Отягощенность перинатального анамнеза у детей с ОКК и ТИН была зафиксирована в 66,7% случаев (табл. 12).

**Особенности течения перинатального периода у детей
с дисметаболическим вариантом тубулоинтерстициального нефрита**

		1 группа (N=30)	2 группа (N=35)
1	Отягощенный акушерский анамнез (аборты, выкидыши)	8 (26,6%)	7 (20%)
2	Беременность		
	Первая	17 (56,7%)	20 (57,1%)
	Повторная	13 (43,3%)	15 (42,9%)
3	Инфицированность во время беременности	7 (23,3%)	2 (5,7%)
	Вирус простого герпеса	3 (10%)	1 (2,9%)
	Цитомегаловирус	2 (6,7%)	1 (2,9%)
	Токсоплазма	1 (3,3%)	0 (0)
	Хламидии, уреоплазма	1 (3,3%)	0 (0)
4	Вызванные беременностью отеки и протеинурия*	14 (46,7%)	6 (17,1%)
5	Преэклампсия средней тяжести	6 (20%)	5 (14,3%)
6	Сопутствующая патология	25 (83,3%)	14 (40,0%)
	Анемия	10 (33,3%)	13 (37,1%)
	ИМС	3 (10%)	1 (2,9%)
	Нетоксический зоб	1 (3,3%)	0 (0)
	Эндокринопатия	2 (6,7%)	0 (0)
	Хронический гастрит	3 (10%)	9 (25,7%)
	Сахарный диабет 2 типа	6 (20%)	0 (0)
7	Угроза прерывания беременности*	11 (36,7%)	3 (8,6%)
8	Дисфункция плаценты	8 (26,7%)	6 (17,1%)
9	Вызванные беременностью отеки	4 (13,3%)	5 (14,3%)
10	Срочные роды	30 (100%)	35 (100%)
11	Вскармливание		
	Исключительно грудное	10 (33,3%)	14 (40,0%)
	Искусственное	11 (36,7%)	11 (31,4%)
	Частично грудное	9 (30%)	10 (28,6%)

*Примечание: * – $p < 0,05$, 1 группа – дети с ТИН, 2 группа – дети с ОКК.*

У 46,7 % матерей беременность протекала на фоне отеков и протеинурии ($p < 0,05$), у 33,3% – железодефицитной анемии и у 36,7 % – на фоне угрозы прерывания ($p < 0,05$).

В 83,3% случаев патология беременности сочеталась с соматической патологией матери. Обращают на себя внимание заболевания, в основе которых лежат микробно-воспалительные процессы ОМС (10%), хроническая патология ЖКТ (10%), эндокринопатии (26,7%), из них 20% приходится на сахарный диабет 2-го типа.

Доказано, что патология мочевой системы беременных является неблагоприятным фактором для мочевой системы плода. Во время беременности ИМС у матери увеличивает риск развития гестозов первой половины беременности, угрозы прерывания в различные сроки, хронической и острой фетоплацентарной недостаточности [8, 29, 78], а значит, и формирования гипоксии.

Нами были определены положительные корреляционные взаимосвязи между наличием у ребенка абактериальной лейкоцитурии и дисфункцией плаценты ($r=0,412$, $p=0,023$) и анемии у матери ($r=0,413$, $p=0,023$). Хроническая гипоксия – основной предиктор активации ангиогенеза и развития эндотелиальной дисфункции [24], которая приводит к интерстициальному воспалению в почках [92]. Следует отметить, что к данным осложнениям беременности относят и антенатальное инфицирование плода, которое встречалось в 23,3% случаев, было представлено в основном ВПГ и ЦМВ.

Более половины детей исследуемой группы родились от первой беременности (56,7%), у 43,3% матерей обследованных детей беременность была повторной. Отягощенный акушерский анамнез выявлен у 26,6% матерей. По результатам оценки вскармливания ребенка на первом году жизни, в 66,7% случаев был ранний перевод на искусственное или смешанное.

Таким образом, антенатальный период у детей с ТИН был отягощен состояниями, провоцирующими в той или иной степени гипоксию, которая обладает мощным токсическим и тератогенным действием на организм плода и предрасполагает к развитию мембрано-патологических процессов в почках [135].

На основании полученных данных структуры сопутствующей патологии у обследованных детей установлено, что преобладающими явились заболевания мочеполовой системы (43,3%, $p < 0,05$) (табл.13).

Таблица 13

Характеристика сопутствующей патологии у обследованных детей

		1 группа (N=30)	2 группа (N=35)
1	Патология мочеполовой системы*	13 (43,3%)	10 (28,5%)
	Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря	5 (16,7%)	2 (5,7%)
	Неспецифический вульвит	4 (13,3%)	5 (14,3%)
2	Патология пищеварительной системы	8 (26,7%)	2 (5,7%)
	Хронические запоры*	5 (16,7%)	0 (0)
	Дискинезия желчевыводящих путей	2 (6,7%)	2 (5,7%)
	Хронический гастродуоденит	1 (3,3%)	0 (0)
3	Аллергопатология	8 (26,7)	5 (14,3%)
	Аллергический дерматит	4 (13,3%)	3 (8,6%)
	Бронхиальная астма	2 (6,7%)	0 (0)
	Поллиноз	2 (6,7%)	1 (2,9%)
4	Хронический гайморит	1 (3,3%)	0 (0)
5	Избыток массы тела	5 (16,7%)	8 (23%)
6	Белково-энергетическая недостаточность 1 степени	6 (20%)	0 (0)

*Примечание: * – $p < 0,05$, 1 группа – дети с ТИН, 2 группа – дети с ОКК.*

Почти у трети детей зарегистрирована аллергопатология (26,7%). В 13,3% случаев отмечался аллергический дерматит и в равной степени – 6,7% – бронхиальная астма и поллиноз. Заболевания пищеварительной системы протекали у 16,7% детей как хронический запор ($p < 0,05$), у 6,7% – как ДЖВП, у 3,3% – хронический гастродуоденит.

Нормосоматическое физическое развитие констатировано у 36,5% детей ($n=19$) (SDS от +1,0 до –1,0), избыток массы тела у 16,7% (SDS ИМТ от +1,0 до +2,0), белково-энергетическая недостаточность первой степени у 20 % (SDS ИМТ от –1,0 до –2,0). При внешнем осмотре детей с ТИН учитывались признаки не-

дифференцированной дисплазии соединительной ткани. Вместе с тем в 13,3% случаев отмечено более пяти внешних малых аномалий развития, превышающих порог стигмальности. У четверти обследуемых выявлены единичные стигмы дизэмбриогенеза (низкое стояние век, эпикант, большие оттопыренные уши, короткая уздечка языка, грудь вдавленная, гиперпигментированные пятна, большие родимые пятна с оволосением). 20% наблюдаемых детей имеют дисгармоничное физическое развитие.

Исходя из результатов, структура сопутствующей патологии у детей с ТИН не противоречит литературным данным [10, 75]. В работе установлено, что к факторам риска, способствующим реализации наследственной отягощенности по развитию ТИН у детей с ОКК, явилась сопутствующая патология ОМС у ребенка. Нами проанализирован характер жалоб, предъявляемых детьми с ТИН и их родителями в период проведения обследования (табл. 14).

Таблица 14

**Характеристика жалоб у детей
с дисметаболическим вариантом тубулоинтерстициального нефрита**

		1 группа (N=30)	2 группа (N=35)
	Экстраренальные		
1	Головная боль	5 (16,7%)	2 (5,7%)
2	Вялость, усталость	2 (6,7%)	1 (2,9%)
	Ренальные		
1	Пастозность мягких тканей век в утренние часы*	13 (43,3%)	1 (2,9%)
2	Болевой поясничный синдром *	8 (26,7%)	1 (2,9%)
3	Дизурические расстройства:	9 (30%)	9 (30%)
	Частые мочеиспускания	1 (3,3%)	4 (11,4%)
	Редкие мочеиспускания	5 (16,7%)	2 (5,7%)
	Дискомфорт при мочеиспускании	7 (23,3%)	7 (20,0%)

*Примечание: * – $p < 0,05$, 1 группа – дети с ТИН, 2 группа – дети с ОКК.*

При анализе жалоб у обследованных детей в 43,3% случаев регистрировалась пастозность мягких тканей век в утренние часы. При этом прослеживались

положительные корреляционные взаимосвязи умеренной силы между протеинурией в мочевом осадке и проявлением пастозности век ($r=0,552$, $p=0,001$). Вторыми по частоте встречаемости зарегистрированы дизурические расстройства (30%), которые сочетались с нейрогенными расстройствами мочевого пузыря (10%).

Необходимо отметить, что болевой поясничный синдром отмечен у 26,7% детей и статистически значимо коррелировал с возрастом дебюта ($r=0,393$, $p=0,031$) и длительностью ($r=0,521$, $p=0,003$) ТИН. В большинстве случаев болевой синдром был зарегистрирован на фоне физической нагрузки (23,3%). Следует отметить, что в группе детей с ТИН уровень артериального давления был меньше 95 перцентиля по возрасту, росту и полу.

С целью верификации диагноза ТИН, ОКК и оценки функционального состояния тубулярного аппарата почек, проведены лабораторные исследования (табл. 15).

Таблица 15

Характеристика изменений мочевого осадка у детей с дисметаболическим вариантом тубулоинтерстициального нефрита

	1 группа (N=30)	2 группа (N=35)
Гипостенурия*	18 (60%)	3 (8,6%)
Изостенурия*	7 (23,3%)	0 (0)
Умеренная гематурия (от 30 до 40 в п. зр.)*	14 (46,7%)	4 (8,6%)
Протеинурия (> 1 г/л)*	18 (60%)	8 (22,9%)
Снижение диуреза*	17 (63,3%)	7 (20%)
Никтурия*	8 (26,7%)	2 (5,7%)
Абактериальная лейкоцитурия*	16 (53,3%)	4 (8,6%)
Микрогематурия (до 20 эритроцитов в п. зр.)	8 (26,7%)	4 (8,6%)
Протеинурия (< 1 г/л)	5 (16,7%)	8 (22,9)
Оксалатно-кальциевая кристаллурия	30 (100,0%)	35 (100,0%)
Кристаллурия смешанная	7 (23,3%)	3 (5,7%)
АКОСМ снижена	18 (60%)	17 (48,6%)

Примечание: * – $p < 0,05$, 1 группа – дети с ТИН, 2 группа – дети с ОКК.

У детей с ТИН в 100% случаев встречалась оксалатно-кальциевая кристаллурия, в 23,3% – смешанная кристаллурия. В мочевом осадке у этих детей в 60% отмечена протеинурия более 1 г/л, у 16,7% – микропротеинурия и в 53,3% – абактериальная лейкоцитурия, в разовых порциях мочи. Микрогематурия прослеживалась у 26,7% детей с ТИН, а у 46,7% детей умеренно выраженная гематурия.

При оценке функционального состояния тубулярного аппарата почек у детей с ТИН, по данным пробы Зимницкого, отмечено снижение диуреза у 63,3% обследованных детей, при этом олигурия не была зарегистрирована. На фоне умеренного снижения диуреза ($p=0,002$) отмечался низкий удельный вес мочи (ниже 1010) в 60% случаев ($p=0,003$), в сочетании с изостенурией в 16,7% случаев ($p=0,008$) и никтурией – 13,3% ($p=0,035$), что свидетельствует о поражении канальцев почек.

Значения скорости клубочковой фильтрации, рассчитанные по формуле Schwartz, не снижены и составили $138,65 \pm 4,53$ мл/мин/1,73 м² у детей в возрасте $11,1 \pm 4,8$ лет. При оценке функционального состояния тубулоинтерстициального аппарата почек у детей с дисметаболическим вариантом ТИН концентрация креатинина и мочевины в сыворотке крови в пределах нормы и составила $44,9 \pm 11,6$ мкмоль/л и $4,7 \pm 0,9$ ммоль/л соответственно.

У детей с дисметаболическим вариантом ТИН проведено ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря (табл. 16).

Таблица 16

Характеристика данных ультразвукового исследования почек у детей с дисметаболическим вариантом тубулоинтерстициального нефрита

	1 группа (N=30)	2 группа (N=35)
Гиперэхогенные включения без акустических теней в паренхиме почек*	12 (40%)	1 (2,9%)
Гиперэхогенные включения без акустических теней в паренхиме почек и осадок в мочевом пузыре	0 (0%)	9 (25,7%)
Эхогенная неоднородность паренхимы	3 (10%)	0 (0%)

*Примечание: * – $p < 0,05$, 1 группа – дети с ТИН, 2 группа – дети с ОКК.*

При анализе ультразвуковой структуры ОМС у детей с ТИН дисметаболического генеза пороки развития мочевой системы не зарегистрированы, почки расположены типично, в месте анатомической проекции, повышенной подвижности не зафиксировано. У 40% исследованных зарегистрированы гиперэхогенные включения без акустических теней в паренхиме почек диаметром от 0,25 до 0,3 см, вместе с тем сохранена кортико-медулярная дифференциация. У 10% обследованных были выявлены признаки умеренного отека почек и экзогенной неоднородности паренхимы почек. По результатам ультразвукового исследования ОМС, одним из признаков течения ТИПП являются диффузные изменения паренхимы почек с усилением кортикомедулярной дифференцировки при интерстициальном фиброзе, трубчатой атрофии, воспалении, а снижение экзогенности обычно возникает в результате отеков [124, 153].

Таким образом, в нашем исследовании для дисметаболического варианта ТИН характерно торпидное течение с нарастающими тубулярными нарушениями функции почек и неблагоприятным прогнозом, сформировавшимся в возрасте 4–11 лет, в период интенсивного роста ребенка и прибавки массы тела. При этом, по мере роста длительности обменных нарушений с оксалатно-кальциевой кристаллурией, увеличивается риск развития ТИН ($p < 0,05$).

Клиническая картина ТИН у обследуемых детей включила симптомы тубулярных нарушений: протеинурия ($>1\text{г/л}$) ($p=0,002$), умеренная гематурия ($p=0,001$), абактериальная лейкоцитурия ($p=0,001$), снижение диуреза ($p=0,002$), гипостенурия ($p=0,003$), изостенурия ($p=0,008$), никтурия ($p=0,035$).

При исследовании возможных антенатальных факторов риска, в развитии которых важную роль отводят эндотелиальной дисфункции [52], в большей степени зарегистрированы отеки и протеинурия, вызванные беременностью ($p < 0,05$), преэклампсии средней степени тяжести, анемии, угрозы прерывания беременности ($p < 0,05$). В 10% случаев данные состояния сочетались с ИМС матери. Все вышеперечисленные осложнения беременности у матерей, отягощенный генеалогический анамнез по заболеваниям ОМС: у 73,3 % родственников 1-ой и 2-ой степени родства зарегистрирована МКБ ($p < 0,05$), патологии ССС в виде гипертонической

болезни почти у половины родственников 1-ой степени родства ($p < 0,05$), приводят к усилению мембрано-патологических изменений и эндотелиальной дисфункции в почечной ткани, нарушению гистогенеза почки с формированием нестабильности почечных биомембран [1, 87, 123]. Следует отметить и характер вскармливания ребенка на первом году жизни, при котором отмечается ранний перевод на искусственное или смешанное. Данные состояния являются важным фактором риска развития дисметаболического варианта ТИН.

В исследовании нами проведено сравнение двух групп детей с дисметаболическим вариантом ТИН ($n=30$) и ПН ($n=52$), при котором зафиксированы достоверные различия (табл. 17). Анализ длительности обменных нарушений у этих детей показал одинаковый стаж ОКК ($p > 0,05$).

Таблица 17

**Характеристика клинических и анамнестических данных у детей
в изучаемых группах**

		1 группа (N=52)	2 группа (N=30)
1	Генеалогический анамнез		
	ИМС*	23 (44,2%)	7 (23,3%)
	МКБ *	16 (30,8%)	22 (73,3%)
	Гипертоническая болезнь*	10 (19,2%)	14 (46,7%)
	Сахарный диабет 2 типа, ожирение*	2 (3,8%)	7 (26,7%)
2	Перинатальный анамнез		
	Вызванные беременностью отеки и протеинурия*	12 (23,1%)	14 (46,7%)
3	Сопутствующая патология		
	Дискинезия желчевыводящих путей*	17 (32,7%)	2 (6,7%)
4	Жалобы		
	Пастозность мягких тканей век в утренние часы*	7 (13,5%)	13 (43,3%)

*Примечание: * – $p < 0,05$, 1 группа – дети с дисметаболическим ПН,*

2 группа – дети с дисметаболическим вариантом ТИН.

В генеалогическом анамнезе у обследованных с ТИН чаще встречается патология ССС – гипертоническая болезнь ($p=0,001$), сахарный диабет 2 типа и ожирение ($p=0,009$), а также заболевания ОМС, представленные обменными нарушениями в виде МКБ ($p=0,000$). Однако в семейном портрете у детей с ПН в большем количестве зарегистрированы микробно-воспалительные заболевания ОМС ($p=0,04$). Обращает на себя внимание в группе с ТИН перинатальный анамнез, отягощенный отеками и протеинурией во время беременности у матери ($p=0,027$). Вместе с тем у этих детей чаще встречались жалобы на пастозность мягких тканей век в утренние часы ($p=0,002$).

На основании полученных данных структуры сопутствующей патологии у обследованных детей установлено, что преобладающим является патология пищеварительной системы, а именно ДЖВП, в группе с дисметаболическим ПН ($p=0,007$).

Необходимо отметить, что изменения мочевого осадка, а также концентрационная способность почек у детей в сравниваемых группах были различны (табл. 18).

Таблица 18

Характеристика изменений мочевого осадка у детей в изучаемых группах

	1 группа (N=52)	2 группа (N=30)
Гипостенурия*	3 (5,7%)	18 (60%)
Никтурия*	1 (1,9%)	7 (23,3%)
Микрогематурия (до 20 эритроцитов в п. зр.)*	11 (21,2%)	8 (26,7%)
Умеренная гематурия (от 30 до 40 в п. зр.)*	0 (0%)	14 (46,7%)
Протеинурия (< 1 г/л)*	17 (32,7%)	5 (16,7%)
Протеинурия (> 1 г/л)*	0 (0%)	18 (60%)
Абактериальная лейкоцитурия*	13 (25%)	16 (53,3%)

Примечание: * – $p < 0,05$, 1 группа – дети с дисметаболическим ПН,

2 группа – дети с дисметаболическим вариантом ТИН.

У детей с ТИН отклонения в анализах мочи более выражены и представлены гипостенурией ($p=0,001$), никтурией ($p=0,001$), умеренной гематурией ($p=0,016$), протеинурией более 1 г/л ($p=0,016$), абактериальной лейкоцитурией ($p=0,01$), в сравнении с обследуемыми с дисметаболическим ПН, у которых преобладали микрогематурия ($p=0,001$) и микропротеинурия ($p=0,005$).

В результате мы можем говорить, что дети с дисметаболическим вариантом тубулоинтерстициального нефрита и пиелонефрита различны между собой по клиническим и анамнестическим данным, а также по выраженности тубулоинтерстициальных нарушений. Следовательно, требуется более глубокое биохимическое обследование детей изучаемых групп для выявления ранних маркеров прогрессирования патологического процесса в клеточных мембранах на уровне почек.

ГЛАВА 5. БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО НЕФРИТА И ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ С ОКСАЛАТНО-КАЛЬЦИЕВОЙ КРИСТАЛЛУРИЕЙ

Согласно современным биохимическим и клиническим представлениям, стимулировать процесс кристаллообразования при оксалатно-кальциевой кристаллурии могут продукты разрушения фосфолипидов мембран клеток, вызывая изменения метаустойчивого состояния кристаллоидов. Множественные исследования свидетельствуют о структурно-функциональной дестабилизации митохондрий в эпителиальных клетках проксимальных и дистальных канальцев почки у детей с ОКК, которые приводят к целому ряду патологических процессов, инициирующих дезорганизацию клеточных мембран, активацию процессов перекисного окисления липидов, угнетение антиоксидантной системы организма и патологию липидного обмена [67, 71, 112, 156]. Данные состояния в организме, при прогрессирующем течении, усугубляют тубулоинтерстициальные изменения, провоцируя нарушения функции почек.

В педиатрии проблемам диагностики обменной нефропатии и ее исходам, в виде абактериального и бактериального течения тубулоинтерстициального нефрита, посвящено большое количество работ.

Одной из главных концепций патологии у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией, тубулоинтерстициальным нефритом, инфекцией мочевой системы явилось изучение перекисного окисления липидов. В результате проведенных научных работ доказано, что у детей с ОКК происходит активация ПОЛ с усилением свободнорадикального окисления липидов биомембран периферических клеток крови, которые, в свою очередь, участвуют в прогрессировании патологического процесса на уровне почек [71]. Также изучались этиологические, патогенетические механизмы формирования тубулоинтерстициальных нефритов на фоне обменных нарушений, в основе которых лежит активация процессов свободнорадикального окисления [65, 85, 127], определены влияния экзогенных факторов, наследственной предрасположенности на течение обменной нефропатии, тубуло-

интерстициального нефрита [9, 20, 23, 32, 71, 74]. Несмотря на характерную клинико-биохимическую картину этих патологий, неопределенной остается ситуация формирования тубулоинтерстициального нефрита у детей с обменными нарушениями. Бессимптомное начало и прогрессирующее течение ОКК часто приводит к запоздалой диагностике тубулоинтерстициальных нарушений [64]. В связи с этим необходимость в определении ранних маркеров прогрессирования патологического процесса при тубулоинтерстициальных нефритах на фоне оксалатно-кальциевой кристаллурии сохраняется.

Внимание в нашей работе было сосредоточено на исследовании структурно-метаболических изменений в эритроците как универсальной модели цитоплазматической мембраны, отражающей состояние адаптационной функции биомембран всего организма. С целью выяснения активности прооксидантной и антиоксидантной систем, в мембранах эритроцитов и моче определяли нитриты и активность супероксиддисмутазы.

В результате проведенного исследования у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией (n=35) активность СОД в эритроцитах в среднем составила $49,6 \pm 24,5\%$ торможения, из них у 51,5% обследуемых с повышением активности фермента ($69,2 \pm 13,06\%$), при нормативных показателях $40,2 \pm 3,26\%$ [60]. Уровень концентрации СОД может возрастать в ответ на усиленное образование свободных радикалов и тем самым регулировать процесс антиоксидантной защиты. Однако, вступив в реакцию с перекисями водорода, при которых усиливается их цитотоксическое действие, фермент выступает в качестве прооксиданта [44]. Несмотря на повышение активности СОД в эритроцитах в общей группе, у 36,4% детей она была снижена ($24,6 \pm 13,2\%$), что свидетельствует о недостаточной активности фермента и усилении оксидативного стресса за счет накопления активных форм кислорода. Эти процессы приводят к дестабилизации клеточных мембран.

Во второй группе детей с тубулоинтерстициальным нефритом, сформировавшимся на фоне обменных нарушений, активность СОД в эритроцитах в среднем находилась в пределах $48,3 \pm 27,1\%$ торможения. А у детей с дисметаболиче-

ским пиелонефритом содержание СОД в эритроцитах составило $41,9 \pm 25,8\%$ (табл.19). Таким образом, в исследуемых группах не выявлено патогномичных изменений активности СОД в эритроцитах.

Таблица 19

Уровень активности СОД в эритроцитах у детей в изучаемых группах

Анализируемые показатели, % торможения	Уровень активности СОД у детей, $M \pm m$	
	ТИН дисметаболический N = 30	ПН дисметаболический N = 52
Активность СОД в эритроцитах	$48,3 \pm 27,1$	$41,9 \pm 25,8$
Активность СОД в эритроцитах у детей с ОКК (N = 35)	$49,6 \pm 24,5$	
	P = 0,843	P = 0,191
Активность СОД в эритроцитах у детей с пиелонефритом (N = 34)	$44,6 \pm 26,7$	
		P = 0,640

Как показали результаты, уровень активности СОД в моче у детей с ОКК в среднем составил $49,2 \pm 17,9\%$ торможения (табл.20). В 69% случаев концентрация фермента превышала ($59,8 \pm 8,9\%$) нормативные значения здоровых детей ($40,1 \pm 2,78\%$) [22].

Таблица 20

Уровень активности СОД в моче у детей в изучаемых группах

Анализируемые показатели, % торможения	Уровень активности СОД у детей, $M \pm m$	
	ТИН дисметаболический N = 30	ПН дисметаболический N = 52
Активность СОД в моче	$39,2 \pm 22,8$	$44,1 \pm 28,4$
Активность СОД в моче у детей с ОКК (N = 35)	$49,2 \pm 17,9$	
	P = 0,066	P = 0,391
Активность СОД в моче у детей с пиелонефритом (N = 34)	$61,9 \pm 26,5$	
		P = 0,015

В группах с дисметаболическим вариантом ТИН и ПН активность фермента выявлена в пределах $39,2 \pm 22,8\%$ и $44,1 \pm 28,4\%$ соответственно. При детальном анализе установлено, что у 37,9% детей с тубулоинтерстициальным нефритом

СОД в моче была повышена до $62,6 \pm 14,3\%$ ($p=0,018$), а в 58,6% случаев этот показатель имел низкую активность ($23,9 \pm 11,5\%$) в сравнении с группой обследованных с ОКК ($p=0,035$).

В группе детей с дисметаболическим ПН СОД в моче была как повышена (51,2%), так и понижена (46,5%). При сравнении с группой с ОКК не отмечено статистически значимого различия ($p>0,05$). В группе детей с ПН без обменных нарушений ($n=34$) содержание СОД в моче у 69,7% обследованных был повышен до $77,5 \pm 10,8\%$ ($p=0,103$) и у 24,2% детей снижен до $22,2 \pm 8,7\%$ ($p=0,041$). При сравнении контрольной группы детей с дисметаболическим ПН и группой сравнения с ПН без обменных нарушений уровень СОД в моче показал статистически значимые результаты ($p<0,05$) (рис. 3).

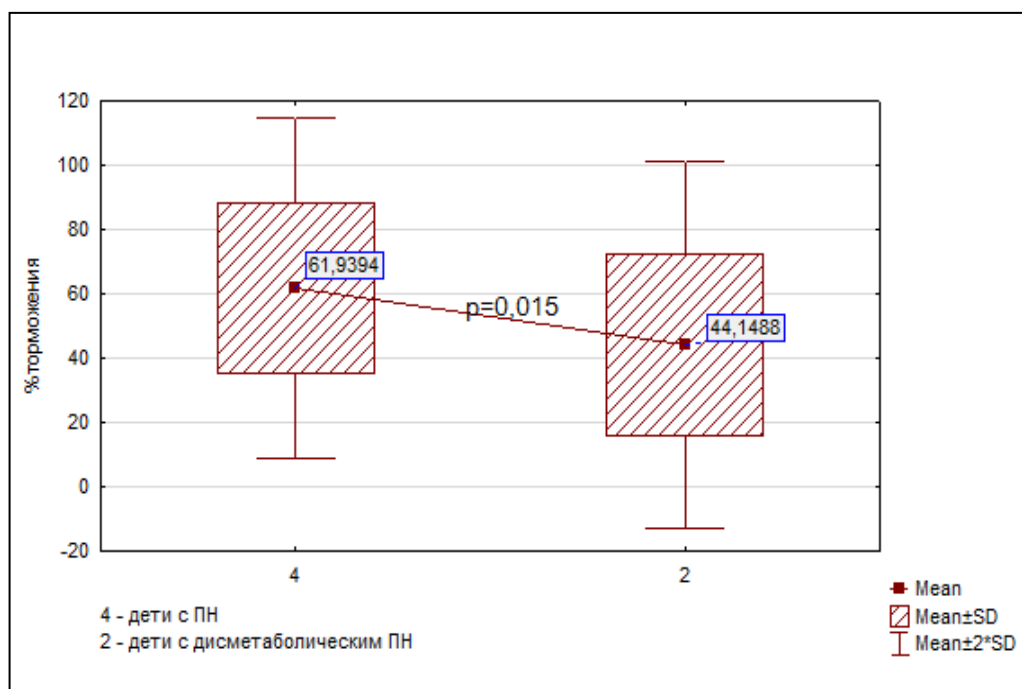


Рис. 3. Содержание супероксиддисмутазы в моче у детей с пиелонефритом

Повышение СОД в моче у детей с пиелонефритом без ОКК свидетельствует об активации АОЗ, которая подавляет развитие дальнейшего бактериального процесса. А у обследованных с дисметаболическим ПН уровень фермента может говорить о риске формирования осложнений микробно-воспалительного процесса.

Для определения влияния оксалатно-кальциевой кристаллурии на формирование тубулоинтерстициальных нарушений у детей, мы также сравнили группу с

дисметаболическим вариантом тубулоинтерстициального нефрита (n=30) и пиелонефритом (n=34) без обменных нарушений.

У обследуемых отмечались достоверные различия уровня СОД в моче (рис. 4). В данном случае в группе детей с ТИН концентрация фермента значительно снижена, что свидетельствует об истощении АОС в результате длительного влияния оксидативного стресса под действием оксалатно-кальциевой кристаллурии.

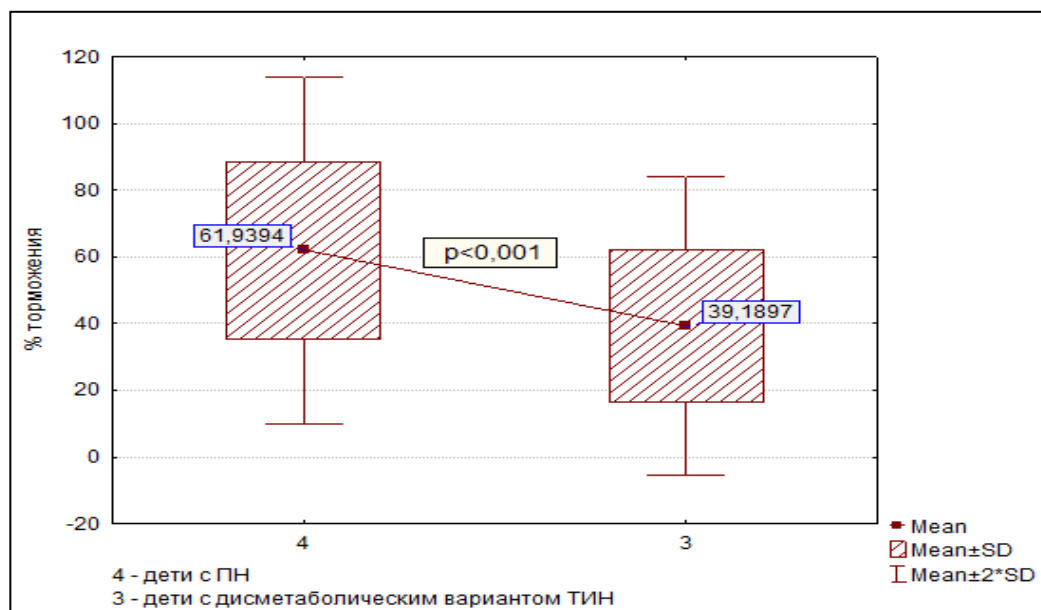


Рис. 4. Содержание супероксиддисмутазы в моче у детей с тубулоинтерстициальным нефритом и пиелонефритом

При этом пониженная активность СОД в моче ($<40,1 \pm 2,78\%$) статистически значимо ($p=0,004$) свидетельствует о развитии тубулоинтерстициальных нарушений на фоне ОКК, соответственно, чаще в 5,6 раз, чем у детей без обменных нарушений ($OR=5,67$; 95% CI 1,661–19,336). Однако повышенная активность СОД в моче в данной группе детей на 76% снижает риск развития тубулоинтерстициальных изменений ($OR=0,238$; 95% CI 0,075–0,751, $p=0,012$), что говорит об активном процессе АОЗ.

Содержание нитритов – устойчивых метаболитов оксида азота, в нашем исследовании определяли в эритроцитах и моче. Оксид азота – активный радикал, и в то же время это соединение является одним из ключевых звеньев в системе функционирования сосудистого эндотелия [54].

При определении нитритов в эритроцитах у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией их содержание составило $9,7 \pm 4,1$ нмоль/мл. У 54,3% обследованных уровень NO в эритроцитах превышал ($12,7 \pm 2,7$ нмоль/мл) показатели здоровых детей – $6,7 \pm 2,89$ нмоль/мл [22]. В группе детей с дисметаболическим вариантом ТИН и дисметаболическим ПН концентрация нитритов в эритроцитах зарегистрирована в пределах $15,9 \pm 9,2$ нмоль/мл и $15,1 \pm 10,08$ нмоль/мл соответственно (табл. 21).

Таблица 21

Содержание нитритов в эритроцитах у детей в изучаемых группах

Анализируемые показатели, нмоль/мл	Содержание нитритов у детей, $M \pm m$	
	ТИН дисметаболический N = 30	ПН дисметаболический N = 52
NO в эритроцитах	$15,9 \pm 9,2$	$15,1 \pm 10,08$
NO в эритроцитах у детей с ОКК (N = 35)	$9,7 \pm 4,1$	
	P = 0,002	P = 0,001
NO в эритроцитах у детей с пиелонефритом (N = 34)	$9,9 \pm 5,4$	
		P = 0,022

При детальном анализе, у 76,7% обследованных с ТИН и у 73,5% с дисметаболическим ПН содержание нитритов в эритроцитах было повышено. Статистических различий при данных показателях в сравнении с группой детей с ОКК не выявлено ($p > 0,05$), что говорит о возможном прогрессирующем течении свободнорадикального окисления в клетках. При сравнении двух групп с дисметаболическим ПН и ПН без обменных нарушений зарегистрировано статистически значимое повышение нитритов в эритроцитах ($p = 0,029$).

По результатам исследования, концентрация нитритов в эритроцитах у детей с дисметаболическим вариантом тубулоинтерстициального нефрита и дисметаболическим пиелонефритом статистически достоверно увеличена в сравнении с контрольной группой с ОКК (рис. 5). В данном случае NO свидетельствует о прогрессирующем течении свободнорадикального окисления в клетках. Тем самым создаются условия для развития эндотелиальной дисфункции у детей с тубулоин-

терстициальным нефритом и инфекцией мочевой системы на фоне обменных нарушений.

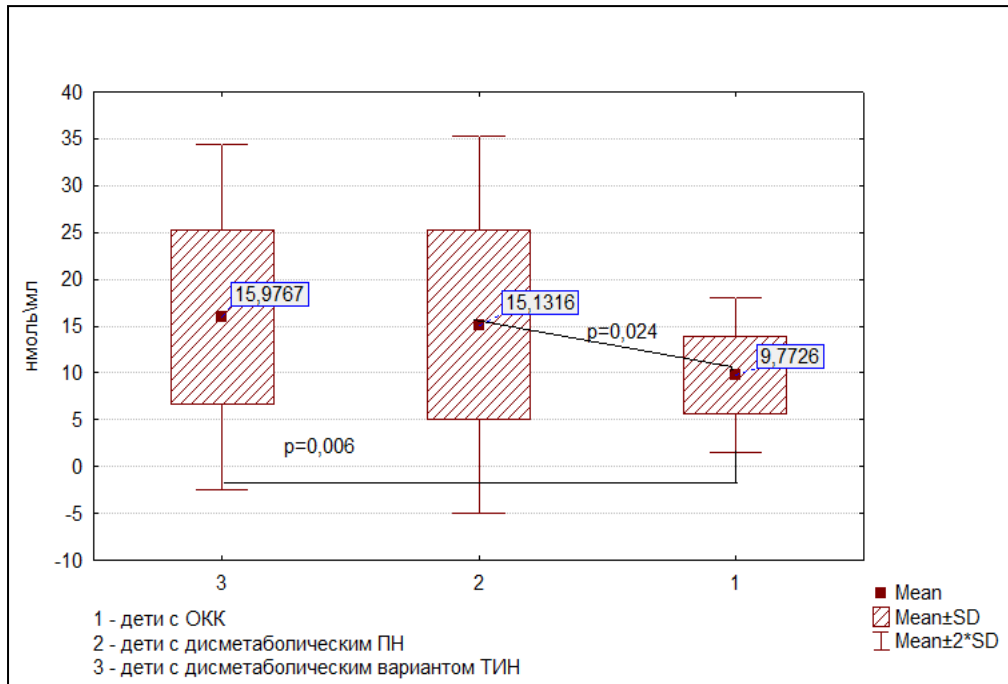


Рис. 5. Содержание нитритов в эритроцитах у детей с оксалатно-кальцевой кристаллурией, тубулоинтерстициальным нефритом, пиелонефритом

При сравнении двух групп детей с дисметаболическим ПН и ПН без обменных нарушений статистически достоверно увеличивался уровень нитритов в эритроцитах у детей с обменными нарушениями (рис. 6).

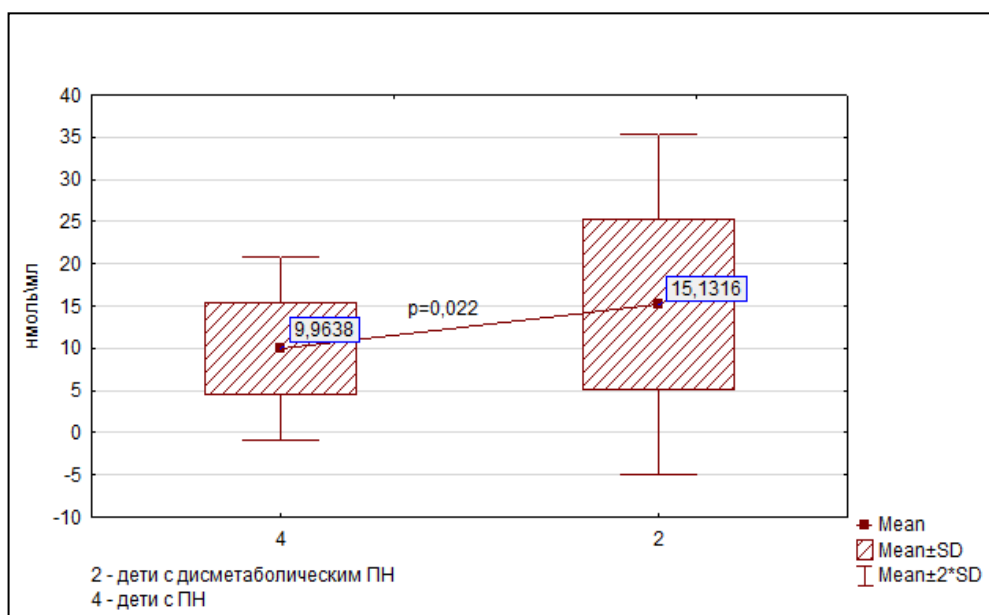


Рис. 6. Содержание нитритов в эритроцитах у детей с пиелонефритом

Повышение NO в эритроцитах у детей с дисметаболическим ПН свидетельствует об активном патологическом действии СР и о риске формирования осложнений микробно-воспалительного процесса. А у обследованных с ПН без обменных нарушений уровень NO находится в пределах нормального значения, что может говорить об отсутствии развития дальнейшего бактериального процесса.

При анализе прооксидантной системы в исследуемых группах с тубулоинтерстициальным нефритом, протекавшим на фоне ОКК (n=30), и пиелонефритом (n=34) без обменных нарушений, зафиксировано значимое повышение NO в эритроцитах у детей с ТИН ($p < 0,05$), что говорит о более активном прогрессирующем течении свободнорадикального окисления в клетках под воздействием кристаллов оксалата кальция (рис. 7).

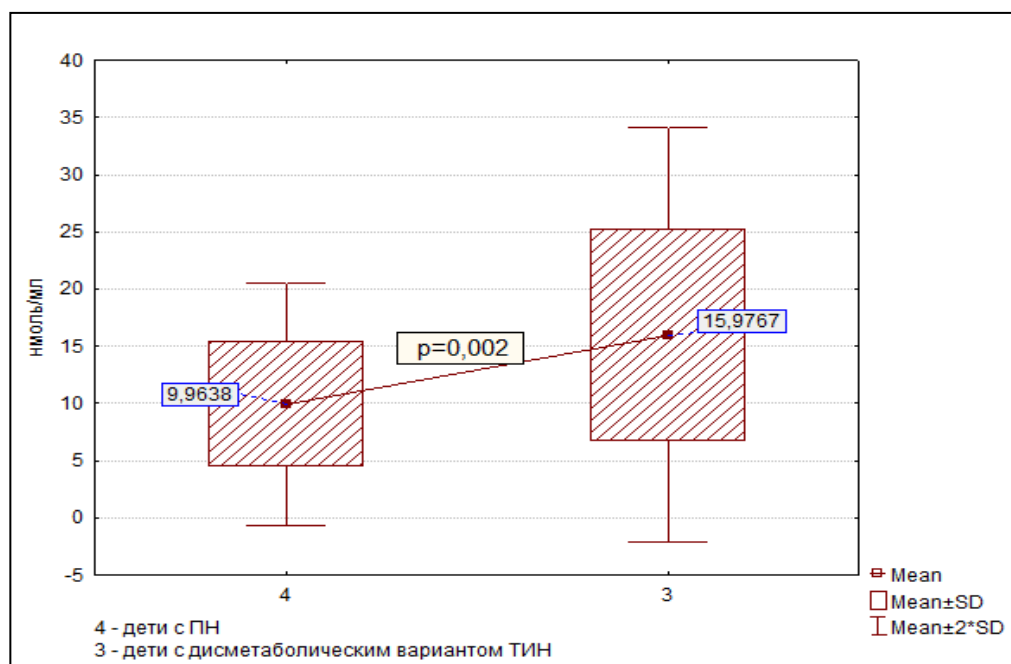


Рис. 7. Содержание оксида азота в эритроцитах у детей с тубулоинтерстициальным нефритом и пиелонефритом

В исследовании установлено, что концентрация оксида азота увеличена и в моче. У детей с ОКК уровень NO в моче составляет $10,2 \pm 4,1$ нмоль/мл, нормативные показатели в общей популяции детей – $6,63 \pm 0,91$ нмоль/мл [22]. У детей с дисметаболическим пиелонефритом и дисметаболическим вариантом тубулоинтерстициального нефрита среднее содержание нитритов в моче находилось в пределах $14,1 \pm 8,5$ нмоль/мл и $13,04 \pm 6,1$ нмоль/мл соответственно (табл. 22).

Содержание нитритов в моче у детей в изучаемых группах

Анализируемые показатели, нмоль/мл	Содержание нитритов у детей, M ± m	
	ТИН дисметаболический N = 30	ПН дисметаболический N = 52
NO в моче	13,04 ± 6,1	14,1 ± 8,5
NO в моче у детей с ОКК (N = 35)	10,2 ± 4,1	
	P = 0,043	P = 0,007
NO в моче у детей с пиелонефритом (N = 34)	12,9 ± 8,4	
		P = 0,360

При анализе у 86,7% обследованных с ТИН ($14,2 \pm 5,5$ нмоль/мл) и у 76,5% детей с дисметаболическим ПН ($16,6 \pm 7,8$ нмоль/мл) содержание нитритов в моче было повышено. В данном случае высокая концентрация NO в моче говорит о нарастающем действии свободнорадикального окисления в канальцевом аппарате нефрона [67, 69, 140], что свидетельствует об активном воспалительном процессе. При сравнении трех групп повышенный уровень нитритов в моче статистически значимо повышен у детей с дисметаболическим ПН (рис. 8).

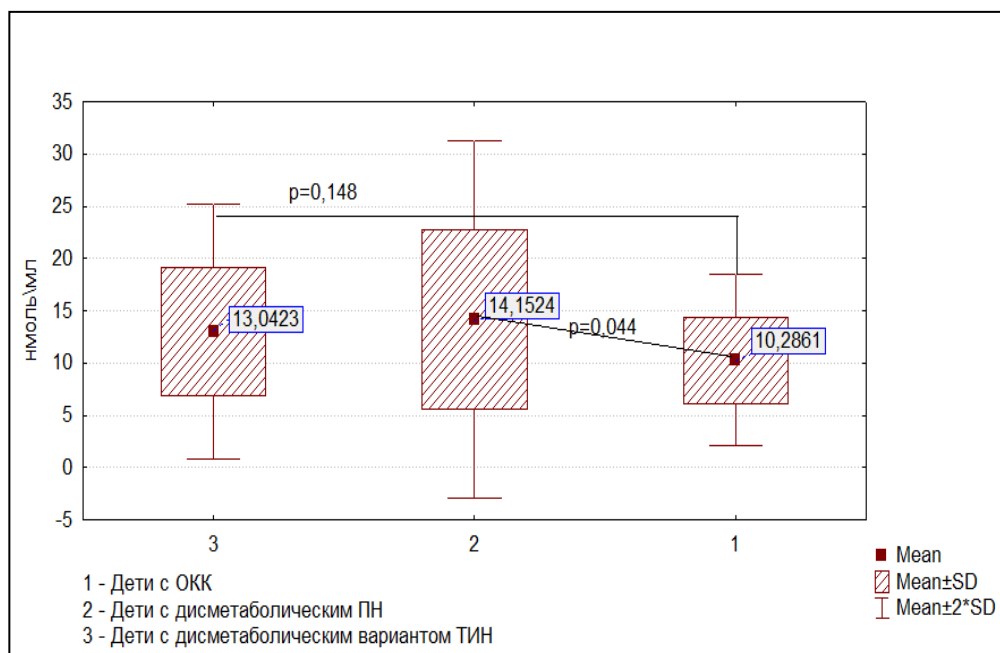


Рис. 8. Содержание нитритов в моче у детей с оксалатно-кальцевой кристаллурией, тубулоинтерстициальным нефритом, пиелонефритом

Вышеперечисленные изменения свидетельствуют о защитной функции NO как биологического медиатора, компенсаторно повышающегося в ответ на повреждающее действие кристаллов оксалата кальция. Можно предположить, что данная защитная реакция не является определяющей у детей с длительно текущим воспалительным процессом. В данном случае избыток оксида азота может оказать противоположное действие и стать причиной различного ряда патологических реакций [69], а именно: усилить развитие оксидативного стресса путем активации перекисного окисления липидов [31, 140]. А вследствие этого происходит усиление эндотелиальной дисфункции в паренхиме почек.

По литературным данным, наиболее чувствительным индикатором повреждения проксимального канальца, позволяющего подтвердить тубулярные нарушения, является низкомолекулярный белок β 2-микроглобулин [10, 25, 70, 98, 190]. В нашем исследовании экскреция β 2-МГ с мочой показала следовые значения ($0,18 \pm 0,1$ мг/л) у детей с ТИН, протекавшим на фоне обменных нарушений.

Маркером тубулоинтерстициальных поражений почек также считается альбуминурия [47, 81]. Согласно опубликованным данным, альбуминурия рассматривается как признак патологических изменений не только гломерулярной базальной мембраны, но и канальцевой. Установлено, что протеинурия может возникнуть при инфильтрации базальной мембраны клубочков ЦИК, а значит, свидетельствует об активности иммунного воспаления [131, 134, 159]. Экскреция альбумина с мочой, по разным литературным данным, составляет до 15–20 мг/л [81, 131, 179]. За референсные значения альбуминурии в нашем исследовании были приняты нормы, указанные фирмой набора реактивов Biosystems (Испания). Нормальным уровнем считалось содержание альбумина в моче до 15 мг/л. Для определения чувствительности метода мы использовали ROC-анализ. При альбуминурии до 15 мг/л, в нашем исследовании выявлено оптимальное сочетание чувствительности – 72,4% и специфичности – 60,9%. Площадь под кривой равна 0,78 ($p=0,01$), что говорит о хорошем качестве определения истинно-положительных результатов анализа (рис. 9). При норме до 20 мг/л чувствительность и специфичность зафиксирована ниже – 62,1% и 95,7% соответственно.

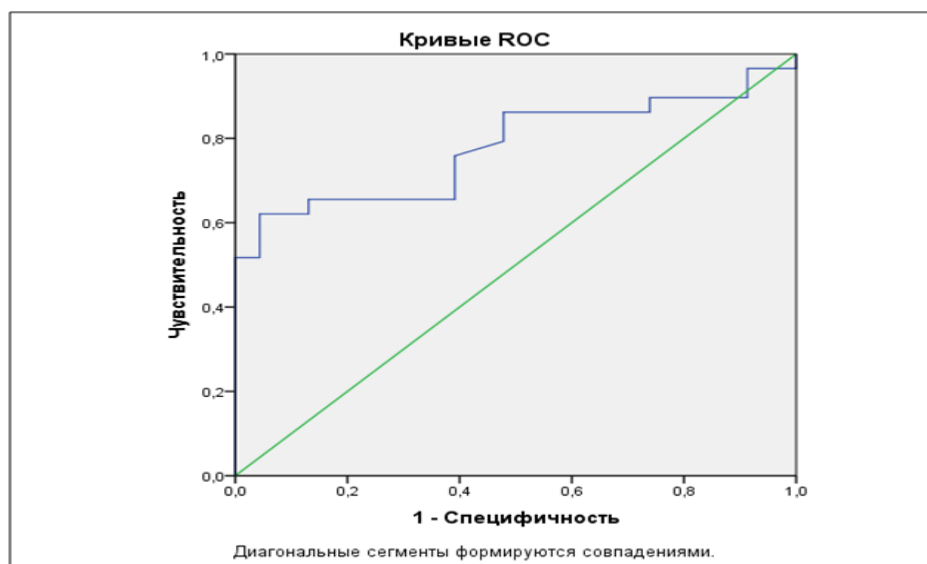


Рис. 9. ROC-кривая

В нашем исследовании у 72,4% детей с ТИН, сформировавшимся на фоне обменных нарушений, отмечалось значительное повышение альбуминурии до $43,2 \pm 20,8$ мг/л ($p=0,016$), в сравнении с детьми с ОКК ($19,2 \pm 3,1$ мг/л). Уровень альбумина в моче у детей с дисметаболическим ПН в 47,9% случаев был выше нормы – $42,3 \pm 18,9$ мг\л ($p=0,489$). При сравнении средних значений контрольной группы с группой сравнения с обменными нарушениями выявлено статистически значимое увеличение уровня альбуминурии (табл. 23).

Таблица 23

Содержание альбуминурии у детей в изучаемых группах

Анализируемые показатели, мг/л	Уровень альбумина в моче у детей, М ± m	
	ТИН дисметаболический N = 30	ПН дисметаболический N = 52
Альбуминурия	$33,8 \pm 23,9$	$25,1 \pm 21,5$
Альбуминурия у детей с ОКК (N = 35)	$13,02 \pm 6,1$	
	P = 0,001	P = 0,001
Альбуминурия у детей с пиелонефритом (N = 34)	$16,2 \pm 12,6$	
		P = 0,078

При сравнительном анализе трех групп с обменными нарушениями выявлено статистически значимое увеличение уровня альбуминурии у детей с дисметабо-

лическим вариантом ТИН, который повышен почти в 2 раза (рис. 10). Необходимо учесть, что при тубулоинтерстициальных поражениях происходит нарушение почечного кровотока, и альбуминурия в данном случае свидетельствует об эндотелиальной дисфункции.

При проведении корреляционного анализа выявлена умеренная отрицательная корреляция между активностью альбуминурии и АКОСМ ($r = -0,448$, при $p = 0,000$) у детей с дисметаболическим ПН.

При отсутствии острого воспалительного процесса повышенная потеря альбумина с мочой отражает, в первую очередь, нарушение тубулогломерулярного аппарата почки [7, 47, 72, 83, 161]. Повышенные значения альбуминурии у детей с ИМС и сопутствующей ОКК в стадии ремиссии инфекционного процесса можно расценивать как признак неблагоприятного течения инфекции мочевой системы с повреждением почечной паренхимы.

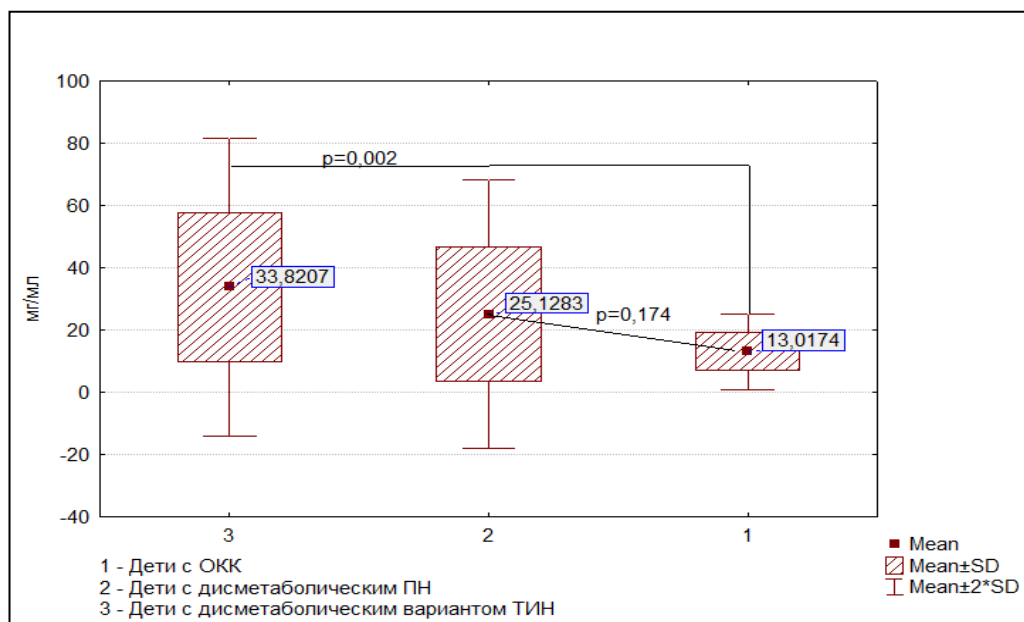


Рис. 10. Содержание альбумина в моче у детей с оксалатно-кальцевой кристаллурией, тубулоинтерстициальным нефритом, пиелонефритом

Для определения характера выраженности тубулоинтерстициальных поражений почек у детей с оксалатно-кальцевой кристаллурией проведено сравнение двух групп детей с ТИН ($n = 30$) и ПН ($n = 52$). При анализе альбуминурии в изучаемых группах различий не зарегистрировано ($p > 0,05$).

Вместе с тем, при сравнении обследуемых с дисметаболическим вариантом тубулоинтерстициального нефрита (n=30) и пиелонефритом (n=34) без обменных нарушений, зафиксировано достоверное ($p < 0,05$) повышение альбумина в моче у детей с ТИН (рис. 11).

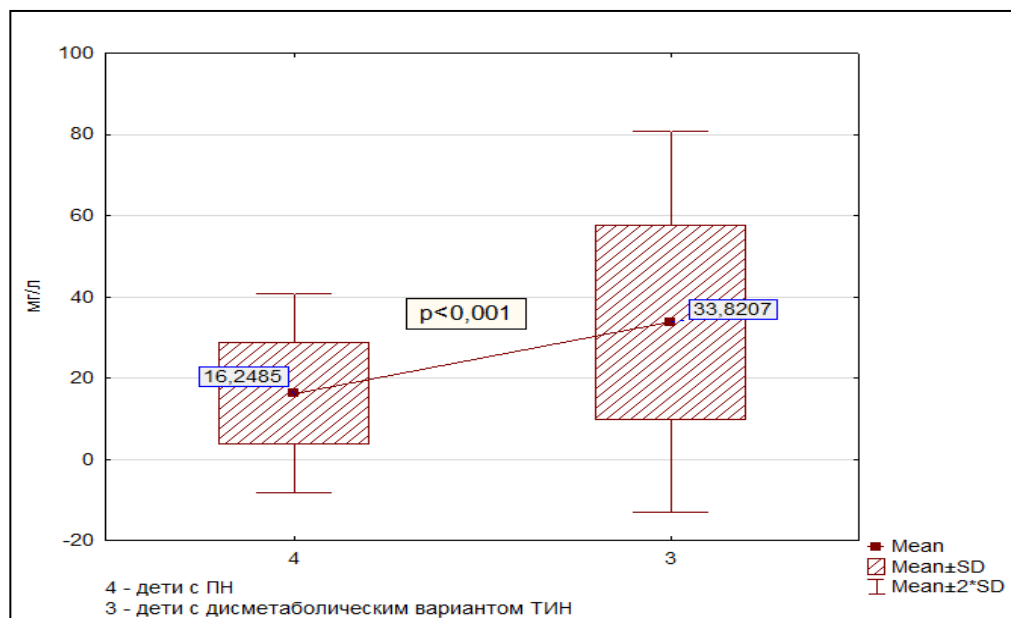


Рис. 11. Содержание альбумина в моче у детей с тубулоинтерстициальным нефритом и пиелонефритом

Необходимо отметить, что вероятность формирования тубулоинтерстициальных нарушений у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией повышается в 5 раз при выявлении альбуминурии (95% CI 1,575–15,614, $p = 0,005$). Таким образом, альбуминурия свидетельствует об активном иммунном воспалении при ТИПН у детей с ОКК и также является маркером эндотелиальной дисфункции, при которой отмечается снижение антиоксидантной защиты в канальцевом аппарате нефрона. Корреляционный анализ показал статистически значимые ($p < 0,05$) отрицательные взаимосвязи умеренной силы между альбуминурией и СОД в эритроцитах ($r = -0,458$) у детей с дисметаболическим вариантом тубулоинтерстициального нефрита. У большинства детей (53,3%) в данной группе отмечалось повышение активности СОД в эритроцитах, из них у 8 детей выявлена альбуминурия ($33,5 \pm 17,8$ мг/л). А у 43,3% определялось снижение активности СОД в крови и высокий уровень альбумина в моче (48 ± 22 мг/л). Корреляционный ана-

лиз показал статистически значимые ($p < 0,05$) положительные взаимосвязи умеренной силы между альбуминурией и пониженным уровнем СОД в эритроцитах ($r = 0,401$). Альбуминурия положительно коррелировала и с активностью СОД в моче ($r = 0,488$, при $p < 0,05$). У трети детей с ТИН на фоне повышения активности СОД в моче отмечался высокий уровень альбумина в моче ($61,2 \pm 21,8$ мг/л) и 36,7% детей – с признаками снижения активности фермента в моче и альбуминурией ($32,1 \pm 2,9$ мг/л).

При проведении корреляционного анализа выявлена умеренная положительная корреляция между активностью СОД в крови и нитритов в моче ($r = 0,475$, при $p < 0,05$) у детей с ОКК. У 34,3% детей, на фоне повышения активности СОД в эритроцитах, отмечался высокий уровень нитритов в моче ($14,5 \pm 2,9$ нмоль/мл), что отражает взаимосвязь структурно-функциональных изменений цитоплазматических мембран в клетках периферической крови за счет компенсаторной активации АОС в начальный период патологических процессов и нарастания агрессивности АКР в клетках почечного эпителия, все это свидетельствует об усилении патологических процессов в клетках. При этом у 22,9% детей отмечалось понижение концентрации нитритов в эритроцитах, что говорит об усилении эндотелиальной дисфункции. Следует отметить, что высокая активность СОД в эритроцитах свидетельствует о компенсаторной активности фермента, протекающего под влиянием оксидативного стресса в клетке, а именно – активации ПОЛ. А снижение активности СОД является важным сигналом истощения АОС, что ведет к избыточному накоплению активных форм кислорода [4, 56].

Рассматривая иммунно-патогенетические аспекты формирования тубулоинтерстициального поражения почек при оксалатно-кальциевой кристаллурии, в нашем исследовании мы определяли в моче фактор некроза опухоли - α и циркулирующие иммунные комплексы С1q в крови обследуемых детей.

ФНО- α – провоспалительный цитокин и гуморальный медиатор тканевого повреждения, который, воздействуя на эндотелий сосудов, дополнительно усиливает инфильтративно-воспалительное повреждение почечной паренхимы при ИМС [109]. ФНО- α участвует не только в защитных реакциях иммунного ответа

на развитие патологического процесса, но и служит одним из медиаторов деструкции тканей, проявляющейся при длительном хроническом микробном воспалении.

При анализе полученных результатов, у детей с дисметаболическим ПН (n=52) в стадии ремиссии микробно-воспалительного процесса не выявлено достоверного повышения уровня ФНО- α в моче ($0,25 \pm 0,1$ пкг/мл, $p > 0,05$). У детей с ПН (n=34) без обменных нарушений содержание ФНО- α в моче также не показало статистической значимости. Таким образом, данный маркер в неактивную фазу микробно-воспалительного процесса в нашей работе не отображает инфилтративно-воспалительные изменения почечной паренхимы.

Для оценки активности иммуновоспалительных процессов при тубулоинтерстициальном нефрите и пиелонефрите у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией и исключения аутоиммунного генеза тубулоинтерстициального поражения почки, проведено определение циркулирующих иммунных комплексов С1q в сыворотке крови. Установлено, что отложение в паренхиме почки образовавшихся ЦИК является причиной развития большинства патологических процессов, при которых четко прослеживается участие аутоиммунных реакций. Обнаружение ЦИК обеспечивает необходимую информацию относительно активности патологического процесса [88]. Повышенный уровень ЦИК-С1q является признаком протекающего иммунного защитного процесса или аутоиммунного конфликта.

В группе детей с дисметаболическим ПН показатель ЦИК-С1q составил $9,3 \pm 1,08$ ОЕд/ мл ($p < 0,05$), при норме до 20,0 ОЕд/ мл. У детей с ТИН, сформированном на фоне ОКК, уровень ЦИК-С1q также находится в пределах допустимых значений – $12,4 \pm 0,7$ ОЕд/ мл ($p < 0,05$). Следует отметить, что референсные значения ЦИК в крови у обследуемых детей не показали высокой активности. При этом судить об отсутствии иммунного воспаления мы не можем, так как ЦИК могут оседать на структурной ткани почек и в сыворотке крови быть на нормальных значениях. Как показали результаты исследования, ЦИК-С1q положительно коррелировал с оксалатно-кальциевой кристаллурией ($r=0,429$, при $p=0,001$).

В результате проведенного исследования установлено, что у детей с тубулоинтерстициальным нефритом и инфекцией мочевой системы, протекавшими на фоне ОКК, показатели прооксидантной и антиоксидантной систем свидетельствуют о длительно продолжающемся воспалительном процессе в условиях оксидативного стресса и усиления эндотелиальной дисфункции в паренхиме почек. Высокие концентрации NO в эритроцитах и моче говорят о его повреждающем действии на тонус эндотелия почечных сосудов и усугублении течения заболевания. В данном случае NO выступает маркером эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса у детей с тубулоинтерстициальным нефритом и инфекцией мочевой системы на фоне обменных нарушений. В исследовании определена статистическая значимость изменений NO в эритроцитах при сравнении показателей обследуемых детей ($p < 0,05$).

При анализе показателей антиоксидантной системы выявлено, что содержание СОД в большинстве случаев снижено как на мембранах эритроцитов, так и в моче. Установленная ферментативная недостаточность свидетельствует о далеко зашедшем течении воспалительного процесса. В данном случае под действием оксидативного стресса возникает чрезмерное накопление свободных радикалов и повышение активности ПОЛ, приводящее к повреждению структурных компонентов клеточных мембран почечного эпителия. У детей с дисметаболическим вариантом тубулоинтерстициального нефрита (больше половины случаев) содержание СОД в моче свидетельствует о малоактивности фермента. Однако высокая активность СОД в моче у детей выступает в роли фермента внутриклеточной антирадикальной защиты на начальных стадиях заболевания, подавляя развитие дальнейшего воспалительного процесса. При этом супероксиддисмутазу возможно рассматривать и в качестве прооксиданта, который нарастает с давностью заболевания, вступив в реакцию с перекисями водорода, при которых усиливается их цитотоксическое действие [44]. Вместе с тем между длительностью ТИН и уровнем фермента в моче прослеживалась отрицательная корреляционная связь умеренной силы ($r = -0,545$, при $p = 0,001$).

В исследовании определены значимые ($p < 0,05$) изменения альбуминурии у детей с тубулоинтерстициальным нефритом, позволяющие с высокой степенью достоверности регистрировать текущий патологический процесс и активное иммунное воспаление. В результате работы мы можем говорить о том, что для дисметаболического варианта ТИН характерно торпидное течение с нарастающими тубулярными нарушениями функции почек, но с неярко выраженной клинической картиной, когда отсутствует тенденция к гематурии, к резкому падению относительной плотности мочи, и довольно сложно определить стадию заболевания. Вместе с тем альбуминурия явилась еще одним маркером патологического процесса, который позволяет нам судить о степени дезорганизации в почках на фоне иммунного воспаления. В данной группе параллельно происходит нарастание прооксидантных процессов и снижение антиоксидантной защиты на фоне длительного свободнорадикального окисления в канальцевом аппарате нефрона под действием кристаллов оксалата кальция. При этом отмечается повышение уровня метаболитов оксида азота и альбуминурии, что свидетельствует об усилении эндотелиальной дисфункции. Однако при дисметаболическом пиелонефрите в стадии ремиссии инфекционного процесса альбуминурия говорит о прогрессирующем повреждении почечной паренхимы, о смене фазы бактериального тубулоинтерстициального нефрита на фазу абактериального ТИН.

По результатам нашего исследования, высокое содержание NO в эритроцитах ($>6,7 \pm 2,89$ нмоль/мл) и моче ($>6,63 \pm 0,91$ нмоль/мл), альбуминурия (>15 мг/л), низкая активность супероксиддисмутазы в моче ($<40,1 \pm 2,78\%$) свидетельствуют о прогрессировании воспалительных процессов при оксалатно-кальциевой кристаллурии с формированием тубулоинтерстициальных нарушений.

ГЛАВА 6. ФАКТОРЫ РИСКА И МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО НЕФРИТА И ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ С ОКСАЛАТНО-КАЛЬЦИЕВОЙ КРИСТАЛЛУРИЕЙ

Несомненно, важным представляется изучение совокупности различных факторов тубулоинтерстициального нефрита и инфекции мочевой системы у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией. Учитывая клинико-лабораторную картину обменных нарушений, отсутствует настороженность врачей в отношении формирования тубулоинтерстициального нефрита у детей на фоне сохраняющейся оксалатно-кальциевой кристаллурии. В настоящее время главной задачей превентивной нефрологии является изучение донозологических признаков развития тубулоинтерстициальных поражений почек в детской практике. Именно в детском возрасте берут свое начало хронические заболевания органов мочевой системы, которые при прогрессирующем течении могут формировать во взрослом состоянии хроническую болезнь почек.

При определении факторов риска формирования дисметаболического пиелонефрита у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией выявлены следующие клинико-anamnestические факторы (рис. 12): отягощенный генеалогический анамнез по наличию ИМС у родственников 1-ой ($p=0,012$) и 2-ой степени родства ($p=0,000$), МКБ у родственников 2-ой степени родства ($p=0,008$), наличие у ребенка дискинезии желчевыводящих путей ($p=0,003$), гиперэхогенных включений без акустических теней в паренхиме почек по УЗИ ($p=0,009$).

Выявленная в исследовании генеалогическая предрасположенность свидетельствовала о возможном развитии инфекции ОМС у детей. При этом частой основой для этого служит наличие ИМС у родственников [46, 82, 173]. В данном случае выявленная кристаллизация в тканях почки и смешанная кристаллурия в мочевом осадке у ребенка повреждают клеточную мембрану почечного эпителия и способствуют развитию абактериального воспаления [1, 21, 75], на фоне которого может присоединиться микробно-воспалительный процесс [3, 85].

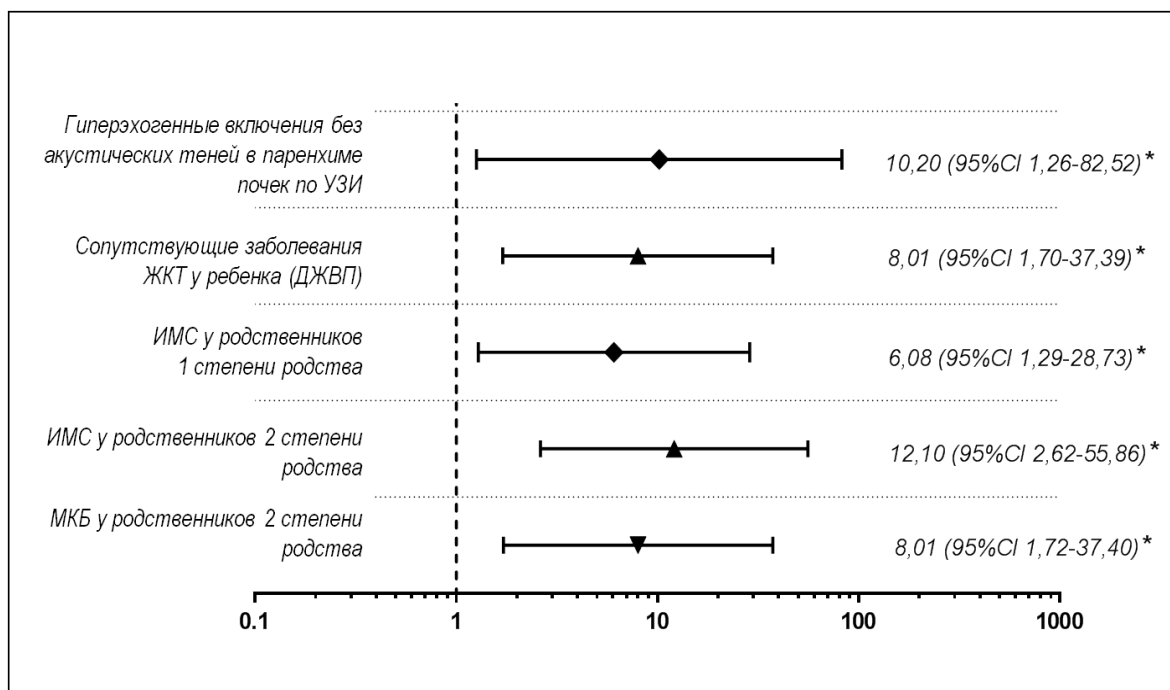


Рис. 12. Факторы риска формирования пиелонефрита у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией (* $p < 0,05$)

Наличие дискинезии желчевыводящих путей и оксалатно-кальциевой кристаллурии у детей объединены общим механизмом нарушения обмена оксалатов и согласуются с литературными данными [71]. Таким образом, вероятность формирования инфекции мочевой системы у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией повышается при наличии вышеперечисленных факторов риска.

При оценке факторов риска развития ТИН у детей с ОКК, наибольшее влияние имели следующие клиничко-анамнестические факторы (рис. 13): отягощенный семейный анамнез по наличию МКБ у родственников 1-ой ($p=0,019$) и 2-ой степени родства ($p=0,005$), отягощенный перинатальный анамнез – угроза прерывания беременности ($p=0,011$) и вызванные беременностью отеки и протеинурия у матери ($p=0,010$), гиперэхогенные включения без акустических теней в паренхиме почек по УЗИ у ребенка ($p=0,000$). В меньшей степени отмечалось влияние гипертонической болезни у родственников 2-ой степени родства ($p=0,039$). При сочетании таких факторов, как вызванные беременностью отеки и протеинурия у матери и наличие МКБ у родственников 2-ой степени родства, риск формирования ТИН увеличивался в 12,3 раза ($p=0,022$).

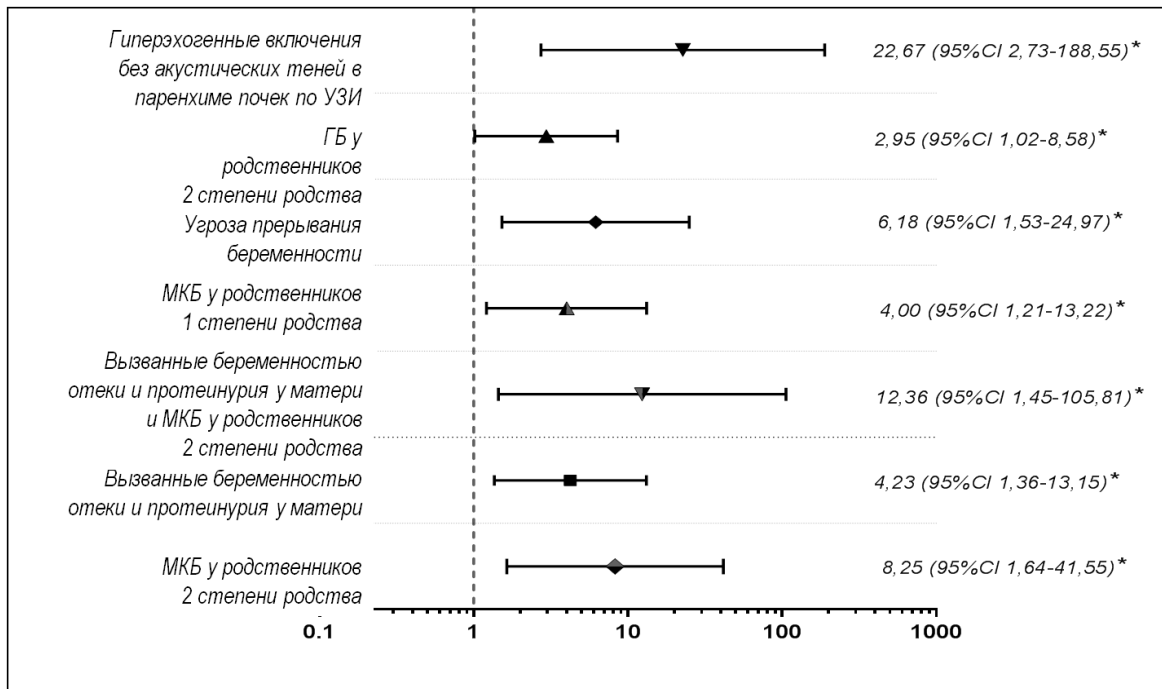


Рис. 13. Факторы риска формирования тубулоинтерстициального нефрита у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией (* $p < 0,05$)

Вероятность развития протеинурии (>1 г/л) ($p=0,002$), умеренной гематурии ($p=0,001$), абактериальной лейкоцитурии ($p=0,000$), никтурии ($p=0,022$), гипостенурии ($p=0,003$), сниженного диуреза ($p=0,020$) увеличивается при тубулоинтерстициальных нарушениях у детей с дисметаболическим вариантом ТИН (рис. 14).

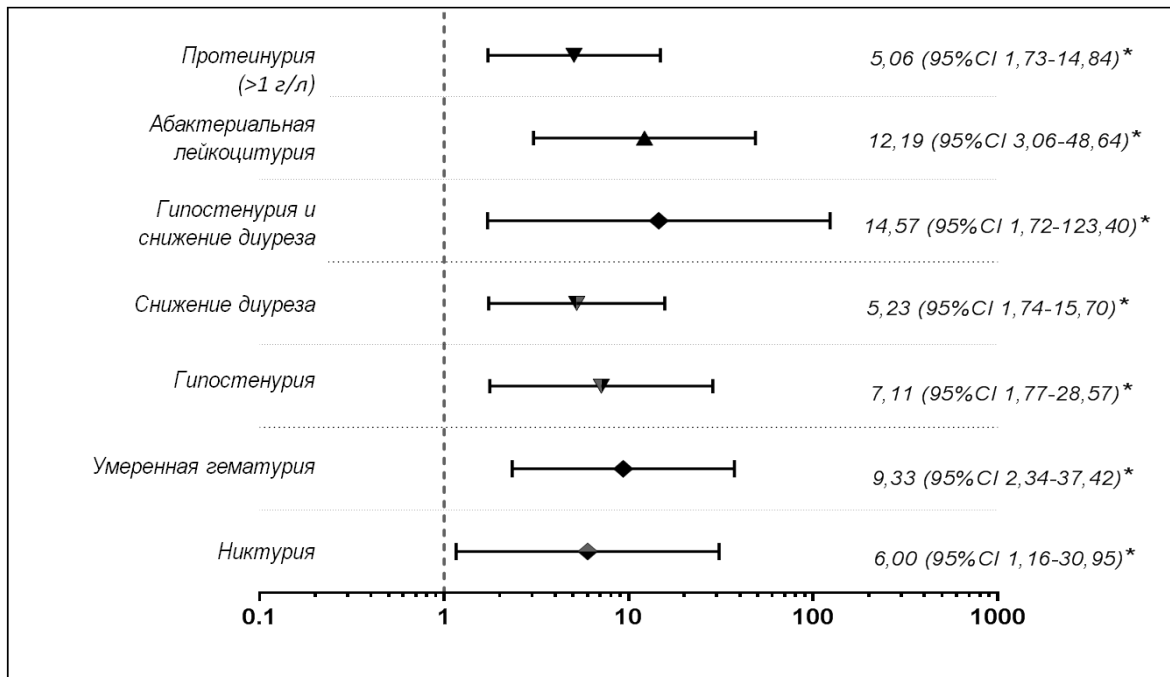


Рис. 14. Маркеры формирования тубулоинтерстициального нефрита у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией (* $p < 0,05$)

При ТИН риск формирования симптомов гипостенурии и сниженного диуреза увеличивался в 14,5 раз (95% CI 1,72–123,40; $p=0,014$).

При сравнительном анализе жалоб у детей с тубулоинтерстициальным нефритом чаще встречались боли в поясничной области (OR=12,36 95% CI 1,445–105,813; $p=0,007$) и пастозность век (OR =26,0 95% CI 3,134–215,666; $p=0,000$).

Повышенный уровень альбумина в моче (>15 мг/л) статистически значимо ($p=0,016$) свидетельствовал о развитии ТИН: пациенты с ОКК и с альбуминурией формировали ТИН в 4,0 раза чаще, чем пациенты с показателями < 15 мг/л (рис. 15).

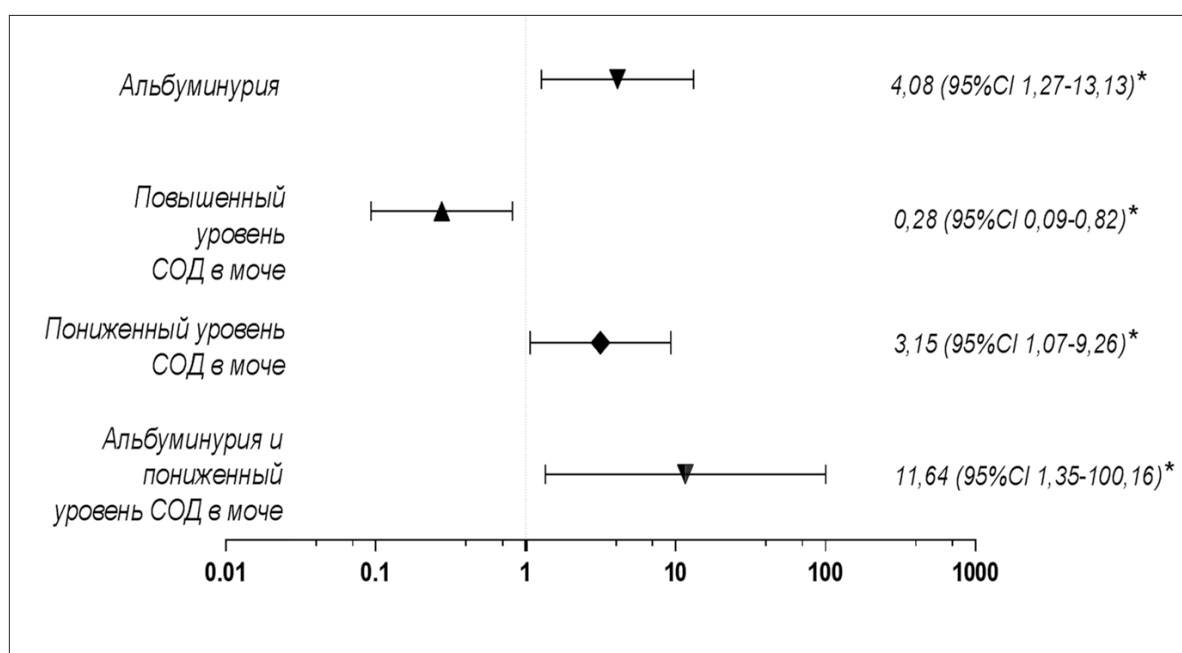


Рис. 15. Маркеры формирования тубулоинтерстициального нефрита у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией (* $p<0,05$)

Анализируя показатели антиоксидантной системы у детей с ОКК установлено, что пониженная активность СОД в моче ($<40,1 \pm 2,78\%$) статистически значимо ($p=0,032$) свидетельствовала о развитии ТИН, соответственно, чаще в 3,1 раз, чем у детей с нормальными значениями. А при сочетании пониженной активности СОД в моче с альбуминурией увеличивала шансы выявления ТИН у детей в 11,6 раз (95% CI 1,35–100,16; $p=0,025$). Однако повышенная активность СОД в моче в данной группе детей на 72,5% снижает риск развития тубулоинтерстициального нефрита (95% CI 0,09–0,82; $p=0,017$), что говорит об активном процессе АОЗ. Отсюда следует, что альбуминурия свидетельствует о тубулоинтерстициальных нарушениях и яв-

ляется маркером повреждения сосудистого эндотелия, при котором регистрируется дефицит ферментативной активности антиоксидантной защиты в канальцевом аппарате нефрона.

При сравнении групп детей с ТИН (n=30) и ПН (n=52) выявлены достоверные различия. Необходимо отметить, что вероятность выявления тубулоинтерстициального нефрита повышается в 3 раза при альбуминурии (95% CI 1,05–7,69, p=0,035). Анализируя показатели антиоксидантной системы в исследуемых группах, шансы регистрации ТИН у детей увеличиваются при сочетании пониженной активности СОД в моче с протеинурией (>1г/л) (p=0,023) и абактериальной лейкоцитурией (p=0,04), в 3,7 раз и в 3,1 раз соответственно (рис. 16).

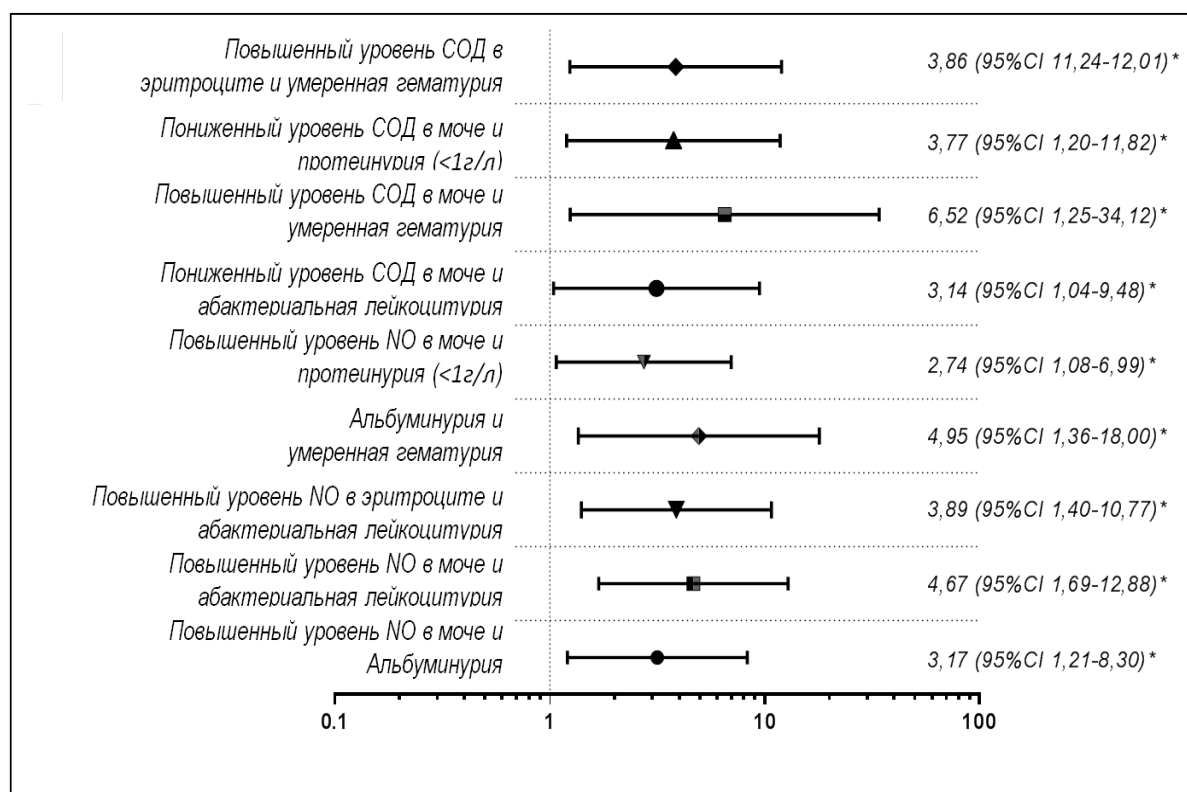


Рис. 16. Маркеры формирования тубулоинтерстициальных нарушений у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией (*p<0,05)

При этом повышенный уровень СОД, как в моче (p=0,026), так и в эритроцитах (p=0,020), в сочетании с умеренной гематурией свидетельствуют о длительно протекающем мембранодестабилизирующем процессе. Активность СОД нарастает с давностью заболевания, вступив в реакцию с перекисями водорода, при которых усиливается их цитотоксическое действие, фермент выступает в качестве проок-

сиданта [44]. Параллельно данным процессам нарастает активность NO в эритроцитах и моче, а в сочетании с абактериальной лейкоцитурией повышается шанс выявления ТИН в 4 раза, что говорит об усилении свободорадикального окисления в канальцевом аппарате нефрона. При этом вероятность формирования тубулоинтерстициального нефрита увеличивается в 3 раза при повышенном уровне NO в моче и альбуминурии ($p=0,019$), что также говорит о развитии эндотелиальной дисфункции.

Таким образом, показатели прооксидантной и антиоксидантной систем у детей с тубулоинтерстициальным нефритом и инфекцией мочевой системы указывают на течение мембранодеструктивных процессов, характерных для оксалатно-кальциевой кристаллурии. Однако данные изменения свидетельствуют о разной степени прогрессирования тубулоинтерстициальных нарушений. Вместе с тем при абактериальном процессе отклонения более выражены ($p<0,05$) и клинически проявляются альбуминурией, умеренной гематурией, протеинурией более 1 г/л, абактериальной лейкоцитурией.

При сравнительном анализе групп с ОКК и ТИН, определены факторы, имеющие прогностическую значимость в развитии тубулоинтерстициального нефрита. Для создания модели использованы переменные: альбуминурия, абактериальная лейкоцитурия, микропротеинурия, протеинурия (>1 г/л), умеренная гематурия, изостенурия, никтурия, гипостенурия, снижение диуреза, угроза прерывания и отеки и протеинурия у матери во время беременности, наличие МКБ у родственников 1-ой степени родства.

В конечную модель были включены следующие переменные, наиболее значимые в диагностике тубулоинтерстициального нефрита: альбуминурия (>15 мг/л), протеинурия (>1 г/л), умеренная гематурия, абактериальная лейкоцитурия, МКБ у родственников 1-ой степени родства.

Получена следующая математическая модель:

$$F = -2,270 + 0,032 * \text{альбуминурия} + 1,692 * \text{абактериальная лейкоцитурия} + 1,104 * \text{МКБ у родственников 1-ой степени родства} + 1,659 * \text{протеинурия} + 1,928 * \text{умеренная гематурия}.$$

Вычисленная дискриминантная функция является статистически значимой (Лямбда Уилкса равна 0,343, $p < 0,001$) с коэффициентом канонической корреляции 0,810, что свидетельствует о достаточно высоком качестве модели.

Для возможности классификации всей совокупности на группы, рассчитаны групповые центроиды – средние значения дискриминантной функции для каждой группы. Среднее значение функции для определения принадлежности к 1-ой группе равно $-1,523$, для определения принадлежности ко 2-ой группе – $1,208$. Границей, разделяющей две рассматриваемые группы, может быть значение функции, равноудаленное от центроидов групп, эта величина равна $-0,163$. Полученная на основе дискриминантного анализа, модель для диагностики ТИН имеет специфичность 93,1%, чувствительность – 95,7%; в среднем она правильно классифицирует 94,2% исходных сгруппированных наблюдений.

Выявлена группа риска по развитию у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией ТИПП. Формирование тубулоинтерстициального нефрита у детей с ОКК в большей степени ассоциировано с отягощенным семейным анамнезом по наличию МКБ у родственников 1-ой (OR=4,0) и 2-ой степени родства (OR=8,2), отягощенным перинатальным анамнезом – угроза прерывания (OR=6,1) и вызванные беременностью отеки и протеинурия у матери (OR=4,2), по данным УЗИ – гиперэхогенные включения без акустических теней в паренхиме почек у ребенка (OR=22,6). По мере развития первых проявлений ТИН на фоне обменных нарушений: протеинурия (OR=5,0), умеренная гематурия (OR=9,3), абактериальная лейкоцитурия (OR=12,1), гипостенурия (OR=7,1), никтурия (OR=6,0), снижение диуреза (OR=5,2), отмечено прогрессирующее течение мембранно-патологических процессов в почках и снижение антиоксидантной защиты со статистически значимым низким уровнем супероксиддисмутазы (OR=3,1) в моче. Полученные данные свидетельствуют об усилении оксидативного стресса, активации ПОЛ и истощении АОС, приводящих к повреждению клеточной мембраны, а именно – эпителия почечных канальцев. Дисбаланс между избыточной продукцией СР и дефицитом антиоксидантной защиты приводит к нарушению зависимой от эндотелия вазодилатации. Согласно результатам, сочетание пониженной

активности СОД в моче с альбуминурией (OR=11,6) указывает на активность интерстициального иммунного воспаления, провоцирующего эндотелиальную дисфункцию.

Вероятность формирования дисметаболического пиелонефрита у детей с ОКК увеличивается при влиянии отягощенного генеалогического анамнеза по наличию ИМС у родственников 1-ой (OR=6,2) и 2-ой степени родства (OR=12,1), МКБ у родственников 2-ой степени родства (OR=8,0), при наличии у ребенка дискинезии желчевыводящих путей (OR=8,0), по данным УЗИ – гиперэхогенные включения без акустических теней в паренхиме почек у ребенка (OR=10,2).

На основании проведенного исследования создана автоматизированная компьютерная программа прогнозирования тубулоинтерстициального нефрита и инфекции мочевой системы у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией (NephroRisk).

Алгоритм программы NephroRisk включает данные анамнеза, клинико-лабораторные параметры. В заключение рассчитывает риски развития ТИПП у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией, план наблюдения и ведения пациентов. Алгоритм позволяет участковым врачам-педиатрам оптимизировать и систематизировать динамическое наблюдение детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболевания органов мочевой системы в детской популяции являются значимой проблемой педиатрии [10, 70, 158]. В России частота болезней органов мочевой системы сохраняет тенденцию к росту и занимает второе место среди патологии детского возраста [19, 33, 41, 62, 158, 186]. Особенно высокие темпы роста обнаруживают обменные нефропатии, в структуре которых преобладает оксалатно-кальциевая кристаллурия [1, 70, 94, 108, 180]. В последние годы наблюдается увеличение распространенности тубулоинтерстициальных болезней почек у детей [31, 100, 101]. В настоящее время достоверно известно, что причинами тубулоинтерстициальных нарушений являются ренальные инфекции, обструктивные уропатии, применение нестероидных противовоспалительных препаратов, метаболические нарушения [28, 97, 101, 152, 160]. Манифестируя в детском возрасте, обменные нефропатии продолжают прогрессировать в подростковом периоде и в последующие годы жизни [19, 70]. При оксалатной нефропатии кристаллурия способствует образованию конкрементов, что нередко осложняется присоединением инфекционно-воспалительного процесса в почечной ткани [3, 20, 21] и формированием тубулоинтерстициальных нарушений [2, 21].

В последние годы большое число отечественных [3, 57, 62, 75] и зарубежных [96, 133, 169, 173] ученых уделяют внимание изучению неблагоприятных трансформаций оксалатно-кальциевой кристаллурии, однако до настоящего времени отсутствуют четкие критерии диагностики тубулоинтерстициальных поражений почек у детей на фоне персистирующей кристаллурии. Необходимо отметить, что и присоединение микробного воспаления на фоне ОКК в дальнейшем способствует прогрессированию тубулоинтерстициальных нарушений.

Таким образом, существует необходимость в определении факторов риска и ранних неинвазивных маркеров развития тубулоинтерстициального нефрита и инфекции мочевой системы у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией, а также разработка автоматизированных методов прогнозирования хронических заболеваний органов мочевой системы.

В настоящем исследовании поставлена цель: на основании изучения клинических и функциональных показателей тубулоинтерстициального поражения почек у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией определить факторы риска, маркеры развития тубулоинтерстициальных нарушений и оптимизировать тактику наблюдения пациентов. В соответствии с поставленной целью были сформулированы задачи исследования: определить факторы риска развития тубулоинтерстициального нефрита и инфекции мочевой системы у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией. Дать оценку роли прооксидантной и антиоксидантной систем в формировании тубулоинтерстициального нефрита и инфекции мочевой системы у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией. Выявить неинвазивные маркеры формирования и прогрессирования тубулоинтерстициального нефрита и инфекции мочевой системы у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией. Разработать алгоритм ранней диагностики и прогнозирования тубулоинтерстициального нефрита и инфекции мочевой системы у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией.

На первом этапе методом случайной выборки нами проведен ретроспективный анализ 3 756 случаев патологии ОМС у детей, наблюдавшихся в поликлиниках г. Тюмени, из них 138 детей с тубулоинтерстициальным нефритом и 473 ребенка с инфекцией мочевой системы в стадии ремиссии микробно-воспалительного процесса. Из 473 детей с ИМС у 165 детей оксалатно-кальциевая кристаллурия предшествовала инфицированию ОМС.

Для реализации поставленных задач проведена выборка пациентов в соответствии с критериями включения и последующим применением специальных биохимических методов исследования. Обследован 151 ребенок в возрасте от 1 года до 17 лет, из них у 30 детей диагностирован дисметаболический вариант тубулоинтерстициального нефрита, у 52 детей – вторичный дисметаболический пиелонефрит в стадии ремиссии микробно-воспалительного процесса. В качестве группы сравнения обследовано 35 детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией и 34 ребенка с пиелонефритом в период клинико-лабораторной ремиссии.

Критериями включения в проспективное исследование детей с дисметаболическим пиелонефритом стали добровольное информированное согласие родителей ребенка на участие в клиническом обследовании, возраст пациентов от 1 года до 17 лет, наличие верифицированных диагнозов – пиелонефрит и ОКК в анамнезе, по данным индивидуальной карты развития ребенка (ф112/у). Критерии исключения из исследования: отказ родителей от участия в клиническом обследовании, пиелонефрит, стадия обострения или стадия частичной клинико-лабораторной ремиссии, врожденные аномалии ОМС, скорость клубочковой фильтрации по формуле Schwartz менее $90 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$.

Критерии включения в исследование детей с дисметаболическим вариантом ТИН: добровольное информированное согласие родителей ребенка на участие в клиническом обследовании, возраст пациентов от 1 года до 17 лет, наличие верифицированных диагнозов – ТИН, ОКК в анамнезе, по данным индивидуальной карты развития ребенка (ф112/у). Критерии исключения из исследования для данной группы детей: отказ родителей от участия в клиническом обследовании, другие варианты ТИН, скорость клубочковой фильтрации по формуле Schwartz менее $90 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$.

В группы сравнения были включены дети от 1 года до 17 лет с оксалатно-кальциевой кристаллурией и с пиелонефритом в период полной клинико-лабораторной ремиссии, при условии добровольного информированного согласия родителей ребенка на участие в клиническом обследовании. Критериями исключения из исследования в группе детей с ОКК стали отказ родителей от участия в клиническом обследовании, мочекаменная болезнь, нарушение тубулярных функций почек, инфекция мочевой системы. Критерии исключения из исследования в группе сравнения с пиелонефритом: активная стадия микробно-воспалительного процесса и отказ родителей от участия в клиническом обследовании.

Внимание в работе было сосредоточено на изучении структурно-метаболических изменений в эритроците как универсальной модели цитоплазматической мембраны, отражающей состояние адаптационной функции биомембран

всего организма. Для определения специфичности этих изменений в почках исследованы результаты анализов мочи. В эритроцитах и моче определялось содержание нитритов – устойчивых метаболитов оксида азота, и активность супероксиддисмутазы. Для определения тубулоинтерстициального поражения почек в моче определяли β 2-микроглобулин и альбумин. Рассматривая иммунопатогенетические аспекты формирования тубулоинтерстициального поражения почек при оксалатно-кальцевой кристаллурии, в нашем исследовании мы определяли в моче фактор некроза опухоли- α и циркулирующие иммунные комплексы С1q в крови обследуемых детей.

На основании ретроспективного анализа историй развития детей мы установили, что возраст дебюта оксалатно-кальцевой кристаллурии составил 1–3 года. ТИН манифестировал в возрасте 4–7 лет ($p=0,002$) и 8–11 лет ($p=0,004$). Установлены положительные корреляционные взаимосвязи умеренной силы между возрастом дебюта обменных нарушений и дебюта ТИН у обследованных детей ($r=0,426$, $p=0,018$). Таким образом, чем раньше манифестирует оксалатно-кальцевая кристаллурия, тем раньше формируется тубулоинтерстициальный нефрит.

Наши исследования показали, что в группе детей с дисметаболическим ПН дебют инфицирования ОМС приходился на возраст с 2 до 7 лет. В 59,6% случаев у обследованных в контрольной группе отмечалось рецидивирующее течение ИМС ($p=0,024$), в отличие от 32,4% детей с ПН без обменных нарушений ($n=34$). Таким образом, наличие оксалатно-кальцевой кристаллурии у детей приводит к увеличению частоты рецидивов инфекции ОМС.

Установлено, что 46,2% пациентов с вторичным дисметаболическим пиелонефритом наблюдались в периоде клинической и клинико-лабораторной ремиссии заболевания в период времени от 6 месяцев до 1 года. Следует отметить, что у 18 детей с хроническим пиелонефритом длительность заболевания составила в среднем $2,1 \pm 0,8$ лет.

В работе педиатра особое внимание необходимо уделять генеалогическому анамнезу для проведения дальнейшей профилактики и коррекции идентичных заболеваний у ребенка.

Генеалогический анамнез у каждого второго ребенка с дисметаболическим ПН отягощен по заболеваниям ОМС. При этом у трети больных в генеалогии имелись ИМС и МКБ у родственников 1-ой и 2-ой степени родства ($p < 0,05$). Вероятность формирования ПН у детей с ОКК увеличивалась при влиянии отягощенного генеалогического анамнеза по наличию ИМС у родственников 1-ой ($OR=6,2$; 95% CI 1,28–28,73; $p=0,012$) и 2-ой степени родства ($OR=12,1$; 95% CI 2,62–55,86; $p=0,000$). Наличие МКБ у родственников 2-ой степени родства также повышало риск развития ИМС у ребенка в 8 раз ($OR=8,0$; 95% CI 1,7–37,39; $p=0,008$).

При анализе наследственного анамнеза выявлено, что предикторами в развитии у детей ТИН явились заболевания с предрасположенностью к метаболическим нарушениям и эндотелиальной дисфункции. Формирование тубулоинтерстициального нефрита у детей с ОКК в большей степени ассоциировано с отягощенным семейным анамнезом по наличию МКБ у родственников 1-ой ($OR=4,0$; 95% CI 1,21–13,22; $p=0,019$) и 2-ой степени родства ($OR=8,2$; 95% CI 1,04–41,55; $p=0,005$). В меньшей степени отмечалось влияние гипертонической болезни у родственников 2-ой степени родства на развитие ТИН у детей ($OR=2,95$; 95% CI 1,02–8,58; $p=0,022$). Рассматриваемая нами патология ССС у родственников вызывает интерес с точки зрения общности формирования патогенетических механизмов эндотелиальной дисфункции. Эндотелиальная дисфункция при этом носит системный характер и обнаруживается не только в крупных сосудах, но и в микроциркуляторном русле [54].

В результате исследования установлено, что у большинства матерей обследуемых детей имелись различные варианты патологии беременности. Высокая частота осложнений беременности зарегистрирована у 40,4% матерей детей с дисметаболическим ПН. В большинстве случаев ими стали вызванные беременностью отеки и протеинурия у матери (23,1%, $p=0,302$), анемия (13,5%, $p=0,001$),

дисфункция плаценты (21,2%, $p=0,358$) и угроза прерывания беременности (17,3%, $p=0,141$). Во время беременности у матерей были выявлены заболевания ОМС. Воздействие данных повреждающих факторов и реализация патогенетических механизмов в антенатальном периоде являются важным фактором риска развития дисметаболического ПН.

Отягощенность перинатального анамнеза у детей с ТИН была зафиксирована в 66,7% случаев. У 46,7 % матерей беременность протекала на фоне отеков и протеинурии ($p=0,010$) и у 36,7 % – на фоне угрозы прерывания беременности ($p=0,006$). Риск формирования тубулоинтерстициального нефрита у детей с ОКК повышался в 6,1 раз при наличии отягощенного перинатального анамнеза – угрозы прерывания беременности (OR=6,18; 95% CI 1,53–24,07; $p=0,011$) и в 4,2 раза при наличии отеков и протеинурии у матери во время беременности (OR=4,23; 95% CI 1,36–13,15; $p=0,010$). Хроническая гипоксия – основной предиктор активации ангиогенеза и развития эндотелиальной дисфункции [24], которая приводит к интерстициальному воспалению в почках [92]. Нами были определены положительные корреляционные взаимосвязи между сочетанием у ребенка абактериальной лейкоцитурии и наличием у матери во время беременности дисфункции плаценты ($r=0,412$, $p=0,023$) и анемии ($r=0,413$, $p=0,023$). При комбинации таких факторов, как отеки и протеинурия у матери во время беременности и наличие МКБ у родственников 2-ой степени родства, риск формирования ТИН у детей с ОКК увеличивался в 12,3 раза (OR=12,36; 95% CI 1,45–105,81; $p=0,022$).

Все вышеперечисленные осложнения беременности у матерей, отягощенный генеалогический анамнез по заболеваниям ОМС, приводят к усилению мембранно-патологических изменений в почечной ткани, нарушению гистогенеза почки с формированием нестабильности почечных биомембран [1, 87, 123]. Следует отметить и характер вскармливания детей с ТИН и ПН на первом году жизни, при котором зарегистрирован ранний перевод на искусственное или смешанное. Данные состояния являются важным фактором риска развития дисметаболического варианта тубулоинтерстициального нефрита и вторичного дисметаболического пиелонефрита.

У детей с дисметаболическим ПН доминирующие позиции в структуре сопутствующей патологии занимали функциональные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Так, у трети обследованных детей встречались дискинезии желчевыводящих путей (32,7%, $p=0,000$) и хронические запоры (30,8%, $p=0,000$). Риск развития ИМС у детей с ОКК увеличивался в 8,0 раз ($OR=8,0$; 95% CI 1,7–37,39; $p=0,003$) при наличии у ребенка ДЖВП. При нарушении пассажа кишечника снижаются барьерные свойства слизистой оболочки кишки и вероятность инфицирования ОМС кишечной флорой возрастает [12]. Согласно данным литературы, дисфункция толстого кишечника и нейрогенные расстройства мочевого пузыря способствуют развитию микробного воспаления ОМС [86, 169]. В структуре патологии органов мочевой системы у детей с дисметаболическим ПН 5,7% случаев приходилось на расстройства функции запирающего механизма терминального отдела мочеточника. При проведении корреляционного анализа прослеживалась положительная корреляция умеренной силы между нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря и жалобами пациентов на редкие мочеиспускания ($r=0,494$, при $p=0,000$), что свидетельствует о гипорефлекторном типе нарушений мочевого пузыря.

В структуре сопутствующей патологии у 43,3% детей с ТИН преобладали заболевания мочеполовой системы ($p=0,000$), представленные в 16,7% случаев нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря и в 10% случаев у обследуемых девочек – неспецифическим вульвитом. Однако в равной доле, 26,7% , зарегистрированы аллергопатология и заболевания пищеварительной системы.

У детей с ПН в фазе ремиссии микробно-воспалительного процесса выявлены клинические симптомы обменных нарушений: наличие ОКК, микропротеинурии, микрогематурии, абактериальной лейкоцитурии, снижение АКОСМ, гиперстенурии. Корреляционный анализ показал умеренную положительную взаимосвязь между гипостенурией и протеинурией ($r=0,328$, при $p=0,001$) у детей с дисметаболическим ПН, что свидетельствует о качественных и количественных изменениях мочи при хроническом тубулоинтерстициальном поражении почек вследствие нарушения реабсорбции белка эпителия проксималь-

ных канальцев. У 6% обследуемых были зафиксированы симптомы гипостенурии и изостенурии, которые отражают снижение концентрационной функции почек.

Клиническая картина ТИН у обследуемых детей включала симптомы тубулярных нарушений: протеинурия (>1 г/л) ($p=0,002$), умеренная гематурия ($p=0,001$), абактериальная лейкоцитурия ($p=0,001$). На фоне умеренного снижения диуреза ($p=0,002$) отмечалась гипостенурия ($p=0,003$) в сочетании с изостенурией ($p=0,008$) и никтурией ($p=0,035$) при нормальной скорости клубочковой фильтрации. Вероятность развития протеинурии (> 1 г/л) ($OR=5,06$; 95% CI 1,73–14,84; $p=0,002$), умеренной гематурии ($OR=9,33$; 95% CI 2,34–37,42; $p=0,001$), абактериальной лейкоцитурии ($OR=12,19$; 95% CI 3,06–48,64; $p=0,000$), никтурии ($OR=6,0$; 95% CI 1,16–30,95; $p=0,022$), гипостенурии ($OR=7,11$; 95% CI 1,77–28,57; $p=0,003$), сниженного диуреза ($OR=5,23$; 95% CI 1,74–15,70; $p=0,020$) увеличивалась при тубулоинтерстициальных нарушениях у детей с дисметаболическим вариантом ТИН. При ТИН риск формирования симптомов гипостенурии и сниженного диуреза возрастал в 14,5 раз ($OR=14,5$; 95% ДИ 1,72–123,40; $p=0,014$).

Известно, что повышенное содержание ОКК в моче приводит к отложению кристаллов в интерстициальной ткани почек [14, 62, 75]. Тем самым создаются условия для присоединения микробного воспаления и развития ИМС. У 52% обследованных детей с дисметаболическим ПН обнаружены гиперэхогенные включения без акустических теней в паренхиме почек диаметром от 0,15 до 0,2 см ($p=0,000$). В 23,1% случаев зарегистрированы гиперэхогенные включения без акустических теней в паренхиме почек и осадок в мочевом пузыре ($p=0,000$). Корреляционный анализ выявил умеренную положительную корреляцию между наличием в мочевом осадке оксалатно-кальциевой кристаллурии и гиперэхогенными включениями без акустических теней в паренхиме почек ($r=0,25$, при $p=0,01$). При наличии гиперэхогенных включений без акустических теней в паренхиме почек по УЗИ у детей с ОКК вероятность формирования пиелонефрита увеличивалась в 10,2 раз ($OR=10,2$; 95% CI 1,26–82,51; $p=0,009$).

В группе детей с ТИН повышенное образование солей в интерстиции усугублялось развитием тубулоинтерстициальных нарушений, метаболического генеза.

По данным ультразвукового исследования почек у детей с ТИН, изменения паренхимы почек встречались у 40% в виде гиперэхогенных включений без акустических теней диаметром от 0,25 до 0,3 см ($p=0,001$). При наличии гиперэхогенных включений без акустических теней в паренхиме почек по УЗИ у детей с ОКК вероятность формирования тубулоинтерстициальных нарушений увеличивалась в 22,6 раза ($OR=22,6$; 95% CI 2,73-188,55; $p=0,000$).

При анализе клинического обследования детей с дисметаболическим ПН, у половины встречались дизурические явления, которые свидетельствовали о активном процессе кристаллообразования и выпадении кристаллов оксалата кальция с мочой. При этом, в большей степени, дизурия сочеталась с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря и воспалением наружных половых органов. При сравнительном анализе жалоб у детей с ТИН, чаще встречались боли в поясничной области ($p=0,007$) и пастозность мягких тканей век в утренние часы ($p=0,000$). При этом прослеживались положительные корреляционные взаимосвязи умеренной силы между протеинурией в моче осадке и проявлением пастозности век ($r=0,552$, $p=0,001$). Необходимо отметить, что болевой поясничный синдром зарегистрирован у 26,7% детей и статистически значимо коррелирует с дебютом ($r=0,393$, $p=0,031$) и длительностью ($r=0,521$, $p=0,003$) ТИН.

В исследовании проведено сравнение двух групп детей, с дисметаболическим вариантом ТИН ($n=30$) и дисметаболическим ПН ($n=52$), при котором зафиксированы достоверные различия ($p<0,05$). В генеалогическом анамнезе у обследованных с ТИН чаще встречается патология ССС ($p=0,001$), эндокринопатии ($p=0,009$), а также заболевания ОМС, представленные обменными нарушениями в виде МКБ ($p=0,000$). При этом у детей с ПН в семейном портрете в большем количестве зарегистрированы микробно-воспалительные заболевания ОМС ($p=0,04$). Обращает на себя внимание в группе с ТИН перинатальный анамнез, отягощенный отеками и протеинурией во время беременности у матери ($p=0,027$). Вместе с тем у этих детей чаще встречались жалобы на пастозность мягких тканей век в утренние часы ($p=0,002$). На основании полученных данных структуры сопутствующей патологии у детей с дисметаболическим ПН, установлено, что

преобладающим является патология пищеварительной системы, а именно ДЖВП ($p=0,007$).

Необходимо отметить, что изменения мочевого осадка, а также концентрационная способность почек у детей в сравниваемых группах были различны ($p<0,05$). В результате мы выяснили, что у детей с ТИН отклонения в анализах мочи более выражены и представлены гипостенурией ($p=0,001$), никтурией ($p=0,001$), умеренной гематурией ($p=0,016$), протеинурией более 1 г/л ($p=0,016$), абактериальной лейкоцитурией ($p=0,01$), в сравнении с обследуемыми с дисметаболическим ПН, у которых преобладали микрогематурия ($p=0,001$) и микропротеинурия ($p=0,005$).

На основании проведенных исследований мы можем говорить о том, что дети с дисметаболическим вариантом тубулоинтерстициального нефрита и дисметаболическим пиелонефритом различны между собой по клиническим, анамнестическим данным, а также по выраженности тубулоинтерстициальных нарушений.

Таким образом, изучив на начальном этапе исследования роль предикторов развития ТИПП у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией, мы решили выявить маркеры прогрессирования патологического процесса в изучаемых группах.

Установлено, что у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией наблюдается прогрессирование мембранодестабилизирующих процессов с формированием тубулоинтерстициального поражения почек абактериального и бактериального генеза.

Высокие концентрации NO в эритроцитах в исследуемых группах свидетельствуют о длительно продолжающемся течении свободнорадикального окисления в клетках. Тем самым создаются условия для развития эндотелиальной дисфункции у детей с тубулоинтерстициальным нефритом и инфекцией мочевой системы на фоне обменных нарушений. Установлено, что концентрация нитритов в эритроцитах достоверно увеличена в сравнении контрольной группы с группой обследуемых с ОКК ($p<0,05$). В данном случае NO выступает маркером эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса у детей с дисметаболическим вариан-

том тубулоинтерстициального нефрита и пиелонефрита. Необходимо отметить, что, при сравнении двух групп с ПН, достоверно увеличивается уровень NO в эритроцитах у детей с обменными нарушениями ($p < 0,05$), что может свидетельствовать об активном патологическом действии кристаллов оксалата кальция и о риске формирования осложнений микробно-воспалительного процесса.

В исследовании установлено, что концентрация оксида азота в моче достоверно увеличена у детей с дисметаболическим ПН ($p < 0,05$). Высокий уровень NO в моче свидетельствует о его повреждающем действии на тонус эндотелия канальцевого аппарата почек, нарушении внутрипочечной гемодинамики и усугублении течения заболевания.

Большую роль в прогрессировании тубулоинтерстициальных поражений почек отводят составляющей микробной природы. Известно, что при частом рецидивирующем течении инфекции мочевой системы, а именно пиелонефрита, увеличивается продукция медиаторов воспаления [196]. В группе детей с дисметаболическим ПН ($n=52$) не выявлено достоверного повышения уровня ФНО- α в моче ($0,25 \pm 0,1$ пкг/мл, $p > 0,05$). У обследуемых с ПН ($n=34$) без обменных нарушений содержание ФНО- α в моче также не показало статистической значимости. Таким образом, зафиксированные показатели в стадии ремиссии ИМС в нашей работе не отображают инфильтративно-воспалительные изменения почечной паренхимы.

При рассмотрении активности иммуновоспалительных процессов и исключения аутоиммунного генеза тубулоинтерстициального поражения почки в изучаемых группах проведено определение циркулирующих иммунных комплексов С1q в сыворотке крови. Следует отметить, что референсные значения (не более 20 ОЕд/ мл) ЦИК у обследуемых детей не показали высокой активности ($p < 0,05$). Однако судить об отсутствии иммунного воспаления мы не можем, так как ЦИК могут оседать на структурной ткани почек и в сыворотке крови быть на нормальных значениях. Как показали результаты исследования, ЦИК-С1q положительно коррелировал с оксалатно-кальциевой кристаллурией ($r=0,429$, при $p=0,001$).

Анализ показателей антиоксидантной системы продемонстрировал, что содержание СОД в моче в большинстве случаев снижено. Установленная фермента-

тивная недостаточность свидетельствовала о далеко зашедшем течении воспалительного процесса. В данном случае под действием оксидативного стресса возникает чрезмерное накопление свободных радикалов и повышение активности ПОЛ, приводящее к повреждению структурных компонентов клеточных мембран почечного эпителия. При этом между длительностью ТИН и уровнем фермента в моче прослеживалась отрицательная корреляционная связь умеренной силы ($r = -0,545$, при $p = 0,001$).

Однако высокая активность СОД в моче у детей выступала в роли фермента внутриклеточной антирадикальной защиты на начальных стадиях заболевания, подавляя развитие дальнейшего воспалительного процесса. При этом супероксид-дисмутаза возможно рассматривать и в качестве прооксиданта, который нарастает с давностью заболевания, вступив в реакцию с перекисью водорода. Образующаяся перекись водорода в результате дисмутации супероксида в условиях длительного оксидативного стресса обладает мощным цитотоксическим действием [44].

В группе детей с ПН без обменных нарушений содержание СОД в моче было снижено у 24,2% обследуемых ($p = 0,041$), а повышено в 69,7% случаев ($p = 0,103$). При сравнении двух групп детей, с дисметаболическим ПН и ПН без обменных нарушений, уровень СОД в моче показал статистически значимые различия ($p < 0,05$). Повышение СОД в моче у детей с ПН без ОКК свидетельствует об активации АОЗ, которая подавляет развитие дальнейшего бактериального процесса. А у обследованных с дисметаболическим ПН уровень фермента может говорить о риске формирования осложнений микробно-воспалительного процесса.

Уровень $\beta 2$ -МГ в моче может свидетельствовать о повреждении проксимальных канальцев [164, 190]. В нашем исследовании экскреция $\beta 2$ -МГ с мочой показала следовые значения ($0,18 \pm 0,1$ мг/л) у детей с дисметаболическим вариантом тубулоинтерстициального нефрита.

В работе установлено, что неинвазивным маркером прогрессирования активности иммунопатологического воспаления при оксалатно-кальциевой кристаллурии с формированием тубулоинтерстициальных нарушений является аль-

буминурия. При сравнении трех групп с обменными нарушениями выявлено значимое увеличение уровня альбуминурии. При этом показатель альбумина в моче у детей с ТИН повышен в 2 раза ($p < 0,05$).

Таким образом, у детей в исследуемых группах происходит нарастание прооксидантных процессов и снижение антиоксидантной защиты на фоне длительного свободнорадикального окисления в канальцевом аппарате нефрона под действием кристаллов оксалата кальция. При этом отмечается повышение уровня метаболитов оксида азота и альбуминурии, что свидетельствует об усилении эндотелиальной дисфункции. У детей с дисметаболическим ПН в стадии ремиссии инфекционного процесса альбуминурию можно расценивать как маркер повреждения почечной паренхимы.

В результате исследования установлено, что риск формирования ТИН у детей с ОКК увеличивался в 4 раза при повышенном уровне альбумина в моче (95% CI 1,27–13,13; $p = 0,016$). При анализе показателей антиоксидантной системы у детей с ОКК, выявлено, что пониженная активность СОД в моче ($< 40,1 \pm 2,78\%$) увеличивает риск развития ТИН в 3 раза (95% CI 1,07–9,26; $p = 0,032$). Однако повышенная активность фермента в моче у детей с ОКК снижает риск развития тубулоинтерстициального нефрита на 72,5% (95% CI 0,09–0,82; $p = 0,017$), что говорит об активном процессе АОЗ. При сочетании пониженной активности СОД в моче с альбуминурией риск выявления у детей ТИН увеличивался в 11,6 раз (95% CI 1,35–100,16; $p = 0,025$). Таким образом, альбуминурия свидетельствует об активности иммунного воспаления при ТИПП у детей с ОКК и также является маркером эндотелиальной дисфункции, при которой отмечается снижение антиоксидантной защиты в канальцевом аппарате нефрона.

При сравнении групп детей с ТИН ($n = 30$) и ПН ($n = 52$) выявлены достоверные различия. Необходимо отметить, что вероятность выявления тубулоинтерстициального нефрита повышается в 3 раза при альбуминурии (95% CI 1,05–7,69, $p = 0,035$). Показатели прооксидантной и антиоксидантной систем у детей с тубулоинтерстициальным нефритом и инфекцией мочевой системы указывают на течение мембранодеструктивных процессов, характерных для оксалатно-

кальциевой кристаллурии. Однако данные изменения свидетельствуют о разной степени прогрессирования тубулоинтерстициальных нарушений. Вместе с тем при абактериальном процессе отклонения более выражены ($p < 0,05$) и клинически проявляются альбуминурией, умеренной гематурией, протеинурией более 1 г/л, абактериальной лейкоцитурией.

По результатам исследования, высокое содержание NO в эритроцитах ($> 6,7 \pm 2,89$ нмоль/мл) и моче ($> 6,63 \pm 0,91$ нмоль/мл), низкая активность супероксид-дисмутазы в моче ($< 40,1 \pm 2,78\%$) свидетельствуют о прогрессировании мембранно-дестабилизирующих процессов при оксалатно-кальциевой кристаллурии с формированием тубулоинтерстициальных нарушений, а повышенный уровень альбуминурии (> 15 мг/л) указывает на активность нарастающего иммунопатологического процесса.

Оксалатно-кальциевая кристаллурия имеет свое начало в детском возрасте. При прогрессировании обменные нарушения ведут к формированию тубулоинтерстициального нефрита, пиелонефрита, которые, в свою очередь, способствуют развитию хронической болезни почек [16, 19, 49, 139].

На основании проведенного исследования создана автоматизированная компьютерная программа, предназначенная для оптимизации алгоритма диагностики и прогнозирования инфекции мочевой системы и тубулоинтерстициального нефрита, протекающих на фоне обменных нарушений с оксалатно-кальциевой кристаллурией, за счет автоматизации рабочего места участкового врача-педиатра (NephroRisk).

Полученная на основе дискриминантного анализа, математическая модель для диагностики тубулоинтерстициального нефрита имеет достаточно высокую специфичность и чувствительность, что позволяет при расчете использовать как количественные (альбуминурия (> 15 г/л), протеинурия (> 1 г/л), умеренная гематурия, абактериальная лейкоцитурия), так и качественные (МКБ у родственников 1-ой степени родства) признаки. В среднем она правильно классифицирует 94,2% исходных сгруппированных наблюдений. При создании автоматизированной программы NephroRisk определены факторы риска формирования инфекции мочевой

системы у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией: ИМС у родственников 1-ой и 2-ой степени родства; наличие у ребенка дискинезии желчевыводящих путей, гиперэхогенных включений без акустических теней в паренхиме почек по УЗИ. В заключении представлен план наблюдения пациентов.

На современном этапе довольно часто отсутствует настороженность в диагностике обменных нарушений с ОКК и их исходов. С целью исключения ошибок расчета, данный продукт планируется использовать в практике участкового врача педиатра как помощь в принятии решения. Разрабатываемая компьютерная программа впервые позволит прогнозировать тубулоинтерстициальные поражения почек у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией.

Повышение эффективности динамического наблюдения за детьми с оксалатно-кальциевой кристаллурией в г.Тюмени должно сопровождаться снижением распространенности изучаемой патологии и сокращением нежелательных клинических исходов вследствие минимизации воздействия триггеров и раннего выявления клиничко-лабораторных признаков тубулоинтерстициальных нарушений функции почек.

Высокая диагностическая ценность предложенной прогностической модели формирования тубулоинтерстициального нефрита у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией с использованием в качестве переменной альбуминурии как доступного лабораторного теста, вероятно, будет иметь большие перспективы для практического применения в педиатрии.

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска развития тубулоинтерстициального нефрита у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией является мочекаменная болезнь у родственников 1-ой (OR=4,0) и 2-ой (OR=8,2) степени родства, гипертоническая болезнь у родственников 2-ой степени родства (OR=2,9), отягощенный перинатальный анамнез – угроза прерывания беременности (OR=6,1) и вызванные беременностью отеки и протеинурия у матери (OR=4,2), данные ультразвукового исследования почек у детей – гиперэхогенные включения без акустических теней в паренхиме почек (OR=22,6).
2. Факторами прогнозирования инфекции мочевой системы у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией является ИМС у родственников 1-ой (OR=6,0) и 2-ой (OR=12,1) степени родства, МКБ у родственников 2-ой (OR=8,0) степени родства, наличие у ребенка дискинезии желчевыводящих путей (OR=8,0), данные ультразвукового исследования почек у детей – гиперэхогенные включения без акустических теней в паренхиме почек (OR=10,2).
3. Альбуминурия (>15мг/л) является неинвазивным маркером прогрессирования тубулоинтерстициального поражения почек при оксалатно-кальциевой кристаллурии, который позволяет нам судить об активности нарастающего иммунопатологического процесса и эндотелиальной дисфункции.
4. Высокий уровень оксида азота в эритроцитах ($>6,7 \pm 2,89$ нмоль/мл) и моче ($>6,63 \pm 0,91$ нмоль/мл), низкая активность супероксиддисмутазы в моче ($<40,1 \pm 2,78\%$), при следовых значениях β 2-микроглобулина в моче ($0,18 \pm 0,1$ мг/л) у детей с тубулоинтерстициальным нефритом и инфекцией мочевой системы, свидетельствуют о длительно прогрессирующем мембранодестабилизирующем процессе при оксалатно-кальциевой кристаллурии.
5. Разработанная методика прогнозирования тубулоинтерстициальных поражений почек, основанная на анализе предикторов развития, маркеров прогрессирования иммунного воспаления, позволяет с прогностической ценностью 94,2% сформировать группу риска среди детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комплекс клинико-анамнестических данных, включающий отягощенный наследственный анамнез по заболеваниям почек у родственников 1-ой и 2-ой степени родства, чаще у матерей, сочетание в перинатальном анамнезе угрозы прерывания беременности и вызванных беременностью отеков и протеинурии у матери, данные ультразвукового исследования почек у детей – гиперэхогенные включения без акустических теней в паренхиме почек, является основой для формирования группы риска по развитию тубулоинтерстициального нефрита и определяет необходимость углубленного динамического наблюдения за детьми с оксалатно-кальциевой кристаллурией.
2. Для формирования группы риска по развитию микробно-воспалительных заболеваний ОМС у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией необходимо учитывать наличие ИМС у родственников 1-ой и 2-ой степени родства, МКБ у родственников 2-ой степени родства, а также данные УЗИ органов мочевой системы – гиперэхогенные включения без акустических теней в паренхиме почек.
3. В практической деятельности врача-педиатра, на амбулаторно-поликлиническом этапе, для определения риска развития тубулоинтерстициального нефрита и инфекции мочевой системы у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией рекомендовано использовать программу NephroRisk, предназначенную для прогнозирования и оптимизации алгоритма диагностики.
4. Для неинвазивного определения маркеров тубулоинтерстициального поражения почек у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией целесообразно включение анализа мочи на альбуминурию как доступного лабораторного теста на уровне амбулаторно-поликлинического звена.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверьянова, Н. И. Оксалатная кристаллурия у детей / Н. И. Аверьянова, Л. Г. Балужева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. – № 5.– С. 25–27.
2. Аверьянова, Н. И. Распространенность кристаллурии и возможные факторы риска дисметаболических нефропатий у детей, проживающих в Свердловском и Мотовилихинском районах г. Перми / Н. И. Аверьянова, Л. Г. Балужева // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии». – Пермь, 2013. – С. 58–62.
3. Аверьянова, Н. И. Лечение и профилактика рецидивов пиелонефрита с кристаллурией у детей / Н. И. Аверьянова, Л. Г. Балужева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. – 61. – № 6. – С. 104–108.
4. Активность эндогенной системы антиоксидантной защиты в процессе жизнедеятельности организма / М. А. Луцкий [и др.] // Медицинские науки. Успехи современного естествознания. – 2014. – № 12. – С. 20–23.
5. Амбулаторная нефрология. Амбулаторная педиатрия / А.А. Баранов [и др.] // Москва: ПедиатрЪ, 2016. – 200 с.
6. Апоптоз и патология почек / Л. Б. Пак [и др.] // Нефрология. – 2013. – Т. 17. – № 4. – 38–42.
7. Багдасарова, И. В. Диагностика и прогнозирование течения инфекций мочевыводящей системы у детей / И. В. Багдасарова, О. В. Лавренчук, Л. А. Мигаль // Клиническая нефрология. – 2012. – № 4. – С. 68–70.
8. Влияние заболеваний почек матери на плод / С. Н. Стяжкина [и др.] // Вестник науки и образования. – 2015. – № – С. 103.
9. Воронина, Н. В. Оксалатная нефропатия: клинико-морфологические исследования / Н. В. Воронина, Н. В. Грибовская, А. Н. Евсеев. – Хабаровск : ДВГМУ, 2014. – 136 с.

10. Вялкова, А. А. Актуальные проблемы тубулоинтерстициального поражения почек у детей / А. А. Вялкова // Педиатрия. – 2009. – Т. 87.– № 3. – С. 122–127.
11. Вялкова, А. А. Диагностика тубулоинтерстициальных хронических болезней почек / А. А. Вялкова, И. В. Зорин, А. И. Буракова // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 5. – С. 88.
12. Вялкова, А. А. Инфекция мочевой системы у детей в XXI веке / А. А. Вялкова, В. А. Гриценко, Л. С. Зыкова, Л. М. Гордиенко // Оренбургский медицинский вестник. – 2016. – № 2 (14). – С. 49–56.
13. Вялкова, А. А. Инфекция мочевой системы у детей: современные аспекты этиологической диагностики и лечения / А. А. Вялкова, В. А. Гриценко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. – 62. – № 1. – С. 99–108.
14. Вялкова, А. А. Современные представления о тубулоинтерстициальных нефропатиях и концепция хронической болезни почек в педиатрической нефрологии / А. А. Вялкова // Педиатрия. – 2008. – Т. 87. – № 3. – С. 129–131.
15. Гипергомоцистеинемия как предиктор прогрессирования хронического пиелонефрита / А. А. Протопопов [и др.] // Клиническая нефрология. – 2013. – № 6. – С. 33–36.
16. Грибовская, Н. В. Лабораторные варианты дисметаболической нефропатии с оксаладно-кальциевой кристаллурией у взрослых: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Н. В. Грибовская. – Хабаровск, 2013. – 28 с.
17. Даминова, М.А. Хроническая болезнь почек у детей: этиология, классификация и факторы прогрессирования / М.А. Даминова // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9 (2). — С.36—41.
18. Диагностика пиелонефрита у детей. Коровина Н.А. и соавт. М.: МЗ РФ, 2011; 44.
19. Дисметаболические нефропатии у детей / В. В. Длин [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 58. – № 5. – С. 36–45.

20. Дисметаболические нефропатии у детей / Н. А. Коровина [и др.] // *Consilium medicum*. – 2009. – Т. 11. – № 7. – С. 29–41.
21. Длин, В. В. Дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией / В. В. Длин, И. М. Османов // *Эффективная фармакотерапия*. – 2013. – № 42. – С. 8–16.
22. Журавлева, Т. Д. Лабораторные исследования состояния активности свободно-радикального окисления липидов и антиоксидантной защиты в крови : учебное пособие / Т. Д. Журавлева, С. Н. Суплотов, В. А. Платицын. – Тюмень: Печатник, 2009. – 47 с.
23. Завьялова, Я. С. Влияние наследственности на возникновение заболеваний органов мочевого выделения / Я. С. Завьялова, В. Д. Богданова // *Научное периодическое издание IN SITU*. – 2016. – № 5. – С. 44–46.
24. Замечник, Т. В. Гипоксия как пусковой фактор развития эндотелиальной дисфункции и воспаления сосудистой стенки (обзор литературы) / Т. В. Замечник, Л. Н. Рогова // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2012. – Т. XIX. – № 2. – С. 393–394.
25. Зеленцова, В. Л. Нефропатии перинатального периода, особенности течения, исходы: дис. ... докт. мед. наук : 14.00.09 / В. Л. Зеленцова. – Екатеринбург, 2002. – 345 с.
26. Значение нарушений внутрипочечной гемодинамики в формировании тубулоинтерстициального поражения почек у детей. / И. В. Зорин [и др.] // *Лечащий Врач*. – 2016. – №. 1. – С. 63–68.
27. Зорин, И. В. Оценка эффективности медикаментозной реабилитации подростков с тубулоинтерстициальным поражением почек, перенесших рецидив ренальной инфекции / И. В. Зорин, А. А. Вялкова // *Лечащий Врач*. – 2016. – №. 6. – С. 8–11.
28. Зорин, И. В. Профилактика рецидивов ренальной инфекции у детей с рефлюкс-нефропатией / И. В. Зорин, А. А. Вялкова // *Лечащий Врач*. – 2015. – №. 6. – С. 8–11.

29. Зорин, И. В. Клинико-анамнестическая характеристика детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и рефлюкс-нефропатией / И. В. Зорин // Нефрология. – 2014. – Том 18. – №3. – С. 77–83.
30. Игнатова, М. С. Диагностика и лечение нефропатий у детей: руководство для врачей / М. С. Игнатова, Н. А. Коровина. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 336 с.
31. Игнатова, М. С. Дизэмбриогенез органов мочевой системы и нефропатии / М. С. Игнатова // Клиническая нефрология. – 2011. – № 4. – С. 10–15.
32. Игнатова, М. С. Детская нефрология / М. С. Игнатова // Детская нефрология : руководство для врачей. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2011. – С. 428.
33. Игнатова, М. С. Проблемы нефрологии детского возраста на современном этапе развития медицины / М. С. Игнатова // Нефрология и диализ. – 2011. – № 2. – С. 66–75.
34. Инфекция мочевыводящих путей у детей / Т. В. Маргиева [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11. – № 4. – С. 124–128.
35. Инфекция нижних отделов мочевыводящих путей у детей: клиническая практика / Г.А. Маковецкая [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 6. – С. 99–103.
36. Исследование функции почек [Электронный ресурс] / Группа компаний БиоХимМак. – 2015. – С. 43–48. – Режим доступа : <https://biochemmack.ru/upload/uf/204/2042dda688fc61b5d5db08ad2350d6dc.pdf>
37. Карпачева, Н. А. Возможности ранней диагностики хронической болезни почек у подростков при диспансеризации / Н. А. Карпачева, Э. К. Петросян // Клиническая нефрология. – 2013. – № 1. – С. 44.
38. Кириллова, Е. Н. Вульвовагинит у детей / Е. Н. Кириллова, С. А. Павлюкова, Н. С. Акулич // Медицинский журнал. – 2017. – № 2. – С.151-153.
39. Клембовский, А. И. Диспластические основы развития нефропатий в детском возрасте / А. И. Клембовский // Педиатрия. – 1989. – № 1. – С. 53–60.

40. Клембовский, А. И. Роль митохондриальных расстройств в развитии заболеваний. Подходы к терапии / А. И. Клембовский // Врач. – 2008. – №. 5. – С. 21-24.
41. Клинико-гемодинамические и структурно-функциональные взаимосвязи у детей с хроническими заболеваниями почек / Н.А. Хрущева [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2012. – Т.99. – № 7. – С. 44–49.
42. Козлов, Ю.П. Активные формы кислорода и его роль в свободно-радикальных процессах / Ю.П. Козлов // Международная научно-практическая конференция. Тюмень, 2016. Т.4. – С. 25–29
43. Козловский, А.А. Инфекция мочевой системы у детей: современный взгляд на проблему / А.А. Козловский // Медицинские новости. – 2014. – №4. – С.6–11.
44. Красников, В. Е. Патология клетки: учебное пособие / В. Е. Красников // Владивосток, 2008. – 100 с.
45. Круглякова, Л.В. Лечение инфекций мочевыводящих путей: достижения и проблемы / Л.В. Круглякова, Сулима М.В.// Амурский медицинский журнал. – 2016. –№ 1. – С. 93–99.
46. Курапова, М. В. Клинико-диагностическое значение эндотелиальной дисфункции у больных хронической болезнью почек : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / М. В. Курапова – Самара, 2015. – 24 с.
47. Литвин, А. Ю. Микроальбуминурия: клиническое значение / А. Ю. Литвин // Врач. – 2011. – № 9. – С. 7–14.
48. Макарова, Т. П. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции при хронической болезни почек у детей / Т. П. Макарова, Ю. С. Мельникова. // Практическая медицина. Педиатрия. – 2014. – № 9. – С.19–23
49. Максудова, А. Н. Исходы дисметаболических нефропатий: результат ретроспективного исследования / А. Н. Максудова, И. Г. Салихов, С. В. Мальцев // Клиническая нефрология. – 2011. – № 5. – С. 51–53.
50. Маркеры воспаления и оксидативного стресса. Циркулирующие иммунные комплексы [Электронный ресурс] / Группа компаний БиоХимМак. – 2015. –

- С. 359–360. – Режим доступа :
<https://biochemmack.ru/upload/uf/59e/59e74cd08ad31f9c72ede8466c1b211a.pdf>
51. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (десятый пересмотр). – Москва: Медицина, 2010. – Т.1. – №2. – 633 с.
52. Метаболизм эритроцитов при различной степени тяжести гестоза [Электронный ресурс] / Т. И. Мирошниченко [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – № 1. – <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4097.pdf>
53. Метаболические сдвиги при формировании резистентности у детей дошкольного возраста к неблагоприятному воздействию окружающей среды / Изаровская И. В. [и др.]// Наука ЮУрГУ. Секции социально-гуманитарных наук: материалы 66-й науч. конф. – 2014. – С. 698-703.
54. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции / Иванов А. Н. и [и др.] //Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – Т. 13. – №. 4. – С. 4–11.
55. Михеева, Н.М. Гиперкальциурия у детей с инфекцией мочевой системы / Н.М. Михеева [и др.] // Нефрология. – 2014. – Т. – 18. – №1. – С.74–79.
56. Молекулярно-клеточные механизмы инактивации свободных радикалов в биологических системах [Электронный ресурс] / Н. П. Чеснокова [и др.] // Активация липопероксидации как ведущий патогенетический фактор развития типовых патологических процессов и заболеваний различной этиологии : монография. – Б.м.: Академия Естествознания, 2012. – Режим доступа: <http://www.rae.ru/monographs/178-5538>.
57. Нарушение обмена щавелевой кислоты у детей [Электронный ресурс] / Н.И. Аверьянова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – Режим доступа:<http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=19738>.
58. Настаушева, Т. Л. Современные аспекты нефрологии детей и подростков: краткое практическое руководство / Т. Л. Настаушева, В. П. Ситникова. – Воронеж: Просто типография, 2013. – 200 с.

59. Наточин, Ю. В. Развитие почки и проблемы педиатрической нефрологии / Ю. В. Наточин // Клинич. нефрология. – 2011. – № 4. – С. 4–9.
60. Никогосян, А. С. Значение показателей процессов перекисидации липидов, иммунологических маркеров воспаления в диагностике бронхиальной астмы у детей раннего возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / А. С. Никогосян. – Тюмень, 2014. – 144 с.
61. Новик, Г. А. Оксалатно-кальциевая кристаллурия – основа возникновения оксалатной нефропатии и уролитиаза [Электронный ресурс]/ Г. А. Новик, А. М. Ривкин // Лечащий врач. – 2013. – № 10. – <http://www.lvrach.ru/2013/10/15435838/>
62. Обменные нефропатии у детей: причины развития, клиничко-лабораторные проявления / Э. А. Юрьева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61. – № 2. – С. 28–34.
63. Оптимизация диагностики вторичного тубулоинтерстициального поражения почек у детей / А. А. Вялкова [и др.] // Педиатр. – 2011. – Т. II. – № 1. – С. 8.
64. Особенности лечения остеоартроза коленных суставов у больных оксалатной нефропатией / Н. В. Воронина [и др.] // Терапевтический архив. – 2015. – № 4. – С. 62–68.
65. Особенности мочевого синдрома у больных оксалатной нефропатией в сопоставлении с результатами нефробиопсии / Н. В. Воронина [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С.15–19.
66. Особенности патогенеза, диагностики, течения инфекций органов мочевой системы у новорожденных и детей раннего возраста, возможности терапевтической коррекции / О. Л. Чугунова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6. – № 6. – С. 119–128.
67. Особенности состояния системы «перекисного окисления липидов–антиоксидантной защиты» и обмена кальция у детей подросткового возраста при эссенциальной артериальной гипертензии / Л. И. Колесникова [и др.] // Педиатрия. – 2010. – Т. 89. – № 3. – С. 10–14.

68. Оценка показателей физического развития в детском возрасте / В.А. Петеркова [и др.] // Медицинский совет. – 2016. – № 7. – С. 28–35.
69. Плешкова, Е.М. Окислительный стресс и его участие в развитии и течении болезней мочевой системы у детей / Е.М. Плешкова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – №5. – С. 9–13.
70. Пухова, Т. Г. Эпидемиология заболеваний органов мочевой системы у детей, проживающих в крупном промышленном городе / Т. Г. Пухова, Е. М. Спивак, И. А. Леонтьев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 6. – С. 89–91.
71. Пушкарева, Е. Ю. Клинико-патогенетические механизмы формирования дизметаболической нефропатии у детей в зависимости от возраста: дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Е. Ю. Пушкарева. – Тюмень, 2010. – 110 с.
72. Раннее выявление прогрессирования хронической болезни почек: стандартные и модифицированные методы диагностики / О. В. Борисова [и др.] // Педиатрия. – 2012. – Т. 91. – № 6. – С. 50–54.
73. Роль ренальной инфекции в формировании и прогрессировании тубулоинтерстициального поражения почек у детей / И.В. Зорин [и др.] // Лечащий Врач. – 2017. – №. 9. – С. 9–12.
74. Рычкова, С. В. Дисметаболические нефропатии в педиатрической практике / С. В. Рычкова // Лечащий врач. – 2010. – № 8. – С.11–15.
75. Рычкова, С. В. Обменные нефропатии и тубулоинтерстициальный нефрит в педиатрической практике: учебное пособие / С. В. Рычкова, И. П. Дядик. – Санкт-Петербург : РусБланк, 2013. – 50 с.
76. Садыкова, Д. И. Значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии у детей и подростков / Д. И. Садыкова, Е. В. Сергеева, Г. Н. Афлятумова. // Практическая медицина. Педиатрия. – 2014. – № 9. – С. 24–27.
77. Совершенствование подходов к лечению пиелонефрита у детей с нарушением метаболизма щавелевой и мочевой кислот / Н. И. Аверьянова [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2015. – Т. 2. – №. 2. – С. 46.

78. Состояние плацент при гестационном пиелонефрите [Электронный ресурс] / С. Н. Стяжкина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1. – <http://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-platsent-pri-gestatsionnom-ielonefrite>.
79. Специфические белки мочи в диагностике повреждения почек / О.В. Галкина [и др.] // Ремедиум Приволжье. – 2016. – №4 (144). – С.36.
80. Степанов, Н. А. Ответная реакция организма детей на воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды / Н. А. Степанов, Л. И. Дзюбич // Здоровье населения и среда обитания. – 2012. – № 8 (233). – С. 36.
81. Титов, В. Н. Микроальбуминурия – неспецифический тест нарушенного метаболизма: альбумин, патофизиология клубочковой и канальцевой микроальбуминурии / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 11. – С. 3–12.
82. Факторы риска и причины хронизации заболеваний почек у детей / Н. А. Хрущева [и др.] // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии». – Пермь, 2013. – С. 250.
83. Факторы риска повышения альбуминурии как раннего маркера хронической болезни почек в разных возрастных группах / С. С. Нагайцева [и др.] // Нефрология. – 2013. – Т. 17. – № 4. – С. 58–62.
84. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с инфекцией мочевыводящих путей. Союз Педиатров России, 2015 г., 10 с.
85. Характер течения пиелонефритов у детей с кристаллурией [Электронный ресурс] / Ю. Л. Хасанова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. – <http://www.science-education.ru/106-7810/>
86. Характеристика этиопатогенетических факторов и их роль в формировании полисимптомных форм энуреза у детей / Е. С. Застело [и др.] // Ученые записки Орловского государственного университета. – 2014. – № 6. – С. 117.
87. Харина, Е. А. Дисметаболическая нефропатия у детей. Актуальные проблемы современной педиатрии / Е. А. Харина // 1-й Всероссийский конгресс «Со-

- временные технологии в педиатрии и детской хирургии». – Москва, 2002. – С. 71–76.
88. Хрущева, Н.А. Клинико-патогенетические и терапевтические аспекты сочетанной патологии почек и органов пищеварения у детей: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.09 / Н.А. Хрущева.– Екатеринбург, 1995. – 50 с.
 89. Цитомегаловирусная инфекция и беременность / Никонов А. П. [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16. – №. 6. - С.14-20.
 90. Чугунова, О.Л. Инфекции мочевой системы у детей: актуальные вопросы / О.Л. Чугунова, М.В. Шумихина // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – Т.22. – № 3. – С. 10–20.
 91. Эндотелиальная дисфункция – основа прогрессирования рефлюкс-нефропатии у детей / И.В. Зорин [и др.] // Лечащий врач. – 2017. – № 1. – С. 36–39.
 92. Эндотелиальная дисфункции при хронической болезни почек у детей / О. В. Комарова [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2012. – № 5. – С. 23–26.
 93. Эффективность энтеросгеля в комплексном лечении экологически детерминированных заболеваний почек у детей / М. В. Кудин [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – № 4. – С. 72–76.
 94. Юрьева, Э. А. Диагностический справочник нефролога / Э. А. Юрьева, В. В. Длин. – Москва: Оверлей, 2007. – 367 с.
 95. Activation of Peroxisome Proliferator Activator Receptor β/δ Improves Endothelial Dysfunction and Protects Kidney in Murine Lupus / M. Romero [et al.] //Hypertension. – 2017. – V. 69. – №. 4. – P. 641.
 96. Acute interstitial nephritis: etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis / Insara Jaffer Sathick [et al.] // Nephrology Reviews. – 2013. – V. 5. – P. 15–20.204.
 97. Acute tubulointerstitial nephritis / T. Ulinski [et al.] // Pediatr. Nephrol. –2012. – V. 27. – P. 1051.

98. Albumin overload activates intrarenal renin-angiotensin system through protein kinase C and NADPH oxidase- dependent pathway / W. Cao [et al.] // *J Hypertens.* – 2011. – V. 29. – P. 1411–1421.
99. Aldamiz-Echevarria, L. Asymmetric Dimethylarginine, Endothelial Dysfunction and Renal Disease / Luis Aldamiz-Echevarria, Fernando Andrade // *Int. J. Mol. Sci.* – 2012. – № 13. – P. 11290–11296.
100. Alon, U. S. Pediatric Tubulointerstitial Nephritis / U. S. Alon [et al.] // *Pediatric Nephrology.* – 2014. – P. 1–30.
101. Alper Jr, B. Tubulointerstitial Nephritis Clinical Presentation [Electronic resource] / B. Alper Jr. // *Medscape.* – 2017. – [http : //emedicine. medscape.com/ article/243597-clinical.](http://emedicine.medscape.com/article/243597-clinical)
102. Amanso, A. NADPH Oxidases and Measurement of Reactive Oxygen Species / A. Amanso, A. N. Lyle, K. K. Griendling // *Hypertension: Methods and Protocols.* – 2017. – P. 219–232.
103. Association of kidney function with changes in the endothelial surface layer / M. J. C. Dane [et al.] // *Clinical journal of the American Society of Nephrology.* – 2014. – V. 9. – №. 4. – P. 698–704.
104. Baylis, C. Nitric oxide synthase derangements and hypertension in kidney disease / C. Baylis // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 2012. – V. 21. – P. 1–6.
105. Barnes, J.L. Myofibroblast differentiation during fibrosis: role of NAD(P)H oxidases / J.L. Barnes, Y. Gorin // *Kidney Int.* – 2011. – V. 79. – P. 944—956.
106. Bhargava, P. Mitochondrial energetics in the kidney/ P. Bhargava, R. G. Schnellmann // *Nature Reviews Nephrology.* – 2017. – V. 13. – №. 10. – P. 2017.107.
107. Borisova, T.P. Hyperoxaluria and oxalate-calcium crystalluria: mechanisms of development and correction possibilities / T.P. Borisova // *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology.* – 2016. – V.9. – № 3. – P. 51–57.
108. Budnik, T.V. Exchange nephropathy in children: the urgency of diagnosis, prognosis and timely correction / T.V. Budnik // *Health of Ukraine.* – 2012. – № 6. – P. 68.

109. Can Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-6 Be Used as Prognostic Markers of Infection following Ureteroscopic Lithotripsy? / A. Bantis [et al.] // *ISRN urology*. – 2014. – V. 2014. – P. 1–6.
110. Castellon, X. Chronic inflammatory diseases and endothelial dysfunction / X. Castellon, V. Bogdanova // *Aging and disease*. – 2016. – V. 7. – №. 1. – P. 81.
111. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives / Jha V. [et al.] // *The Lancet*. – 2013. – V. 382. – №. 9888. – P. 260–272.
112. Circulating blood endothelial nitric oxide synthase contributes to the regulation of systemic blood pressure and nitrite homeostasis / K. C. Wood [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2013. – V. 33 (8). – P. 1861–1871.
113. Cisplatin upregulates mitochondrial nitric oxide synthase and peroxynitrite formation to promote renal injury / M. Jung [et al.] // *Toxicol Appl Pharmacol.* – 2009. – Jan 15. – V. 234(2). – P. 236–246.
114. Cyanidin-3-glucoside suppresses TNF- α -induced cell proliferation through the repression of Nox activator 1 in mouse vascular smooth muscle cells: involvement of the STAT3 signaling. / X. Luo [et al.] // *Mol Cell Biochem.* – 2012. – V. 362. – P. 211–218.
115. Dharmaratne, R.W. Fluoride in drinking water and diet: the causative factor of chronic kidney diseases in the North Central Province of Sri Lanka / R.W. Dharmaratne // *Environ Health Prev Med*. 2015. – V. 20. – P. 237–242.
116. Determining the optimal protocol for measuring an albuminuria class transition in clinical trials in diabetic kidney disease / T. F. Kröpelin [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology. JASN.* – 2016. – V. 27. – №. 11. – P. 3405–3412.
117. Diabetes and kidney disease: role of oxidative stress / Jha J. C. [et al.] // *Antioxidants & redox signaling*. – 2016. – V. 25. – №. 12. – P. 657–684.
118. Di Meo, S. Role of ROS and RNS sources in physiological and pathological conditions / S. Di Meo, T.T. Reed, P. Venditti // *Oxid Med Cell Longev.* – 2016 – V. 2016. P. 1245049

119. Endemic Nephropathy Around the World / Gifford F. J. [et al.] // *Kidney International Reports*. – 2017. – V. 2. – №. 2. – P. 282.
120. Endothelial dysfunction contributes to renal function-associated cardiovascular mortality in a population with mild renal insufficiency: the Hoorn study / F. Stam [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – № 2. – P. 537–545.
121. Ethiopathology of chronic tubular, glomerular and renovascular nephropathy: clinical aspects / J.M. Lopez-Novaya [et al.] // *Nephrology*. – 2013. – T. 17. – № 2. – P. 9–16.
122. European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association Registry Annual Report 2014: a summary / M. Pippias [et al.] // *Clinical Kidney Journal*. – 2017. – V. 10(2). – P.154–169.
123. Evan, A. P. Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and the urinary tract / A. P. Evan // *Pediatr Nephrol.* – 2010. – V. 25(5). – P. 831–841.
124. Fedusenko, A.A. Diffuse lesions of the kidneys. Ultrasound and CT imaging / A.A. Fedusenko, A. P. Myagkov, A. Gubar // *Radiation Diagnostics, Radiation Therapy*. – 2011. – № 3–4. – P. 104–113.
125. Ferenbach, D. A. Kidney tubules: intertubular, vascular, and glomerular cross-talk / D. A. Ferenbach, J. V. Bonventre // *Current opinion in nephrology and hypertension*. – 2016. – V. 25. – №. 3. – P. 194–202.
126. Fowler, B. A. Mechanisms of Kidney Cell Injury from metals / B. A. Fowler // *Environmental Health Perspectives*. – 1992. – V. 100. – P. 57–63.
127. Glomerular oxidative and antioxidative systems in experimental mesangioproliferative glomerulonephritis / A. Soeren [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – V. 13. – P. 2930–2937.
128. Goligorsky M. S. Oxidative Stress and the Kidney: Riding on the Curve of Hormesis / M. S. Goligorsky // *Antioxidants & redox signaling*. – 2016. – V. 25. – №. 3. – P. 117.
129. Golovchenko, Yu.I. Review of modern concepts of endothelial dysfunction / Yu. I. Golovchenko, M.A. Treshchinskaya // *Consilium medicum Ukraina*. – 2010. – №. 11. – P. 38–39.

130. Gorin, Y. The Kidney: An Organ in the Front Line of Oxidative Stress-Associated Pathologies / Y. Gorin // *Antioxidants & redox signaling*. – 2016. – V. 25. – №. 12. – P. 639-641.
131. Gorriz, J. L. Proteinuria: detection and role in native renal disease progression / J. L. Gorriz, A. Martinez-Castelao // *Transplantation Reviews*. – 2012. – V. 26. – №. 1. – P. 3–13.
132. Guzik, T. J. Vascular NADPH oxidases as drug targets for novel antioxidant strategies / T.J. Guzik, D. G. Harrison // *Drug Discovery Today*. – 2006. – № 11–12. – P. 524–526.
133. Interstitial Nephritis in Children / P.S. Verghese [et al.] // *Pediatric Kidney Disease*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2016. – P. 1013–1036
134. Johnson, D.W. Global proteinuria guidelines: are we nearly there yet? / Johnson, D.W. // *Clin Biochem Rev*. – 2011. – V.32. – №2. P. 89–95.
135. Khlebovets, N. I. Tubulointerstitial nephritis in children / N. I. Khlebovets // *Journal of the Grodno State Medical University*. – 2014. – № 1. – P. 94–97.
136. Kryuchko, T.A. Genetic predictors of chronization of pyelonephritis in children / T.A. Kryuchko, V.P. Ostapenko, A.V. Lukanin // *Family medicine* – 2016. – № 2 (64). – P. 135–137.
137. Lande, M. B. Role of urinary supersaturation in the evaluation of children with urolithiasis / M. B. Lande, W. Varade // *Pediatr Nephrol*. – 2005. – V. 20. – № 4. – P. 491–494.
138. Liang, X.-L. Beyond Early Diagnosis: Prognostic Biomarkers for Monitoring Acute Kidney Injury / X.-L. Liang, W. Shi // *Hong Kong J.Nephrol* .– 2010. – V. 12. – № 2. – P. 45–49.
139. Litwin, M. Risk factors for renal failure in children with non-glomerular nephropathies / M. Litwin // *Pediatr Nephrol*. – 2004. – № 19. – P. 178–186.
140. Lowenstein, C. J. Nitric oxide, a physiological messenger / C. J. Lowenstein, J. L. Dinerman, S. H. Snyder // *Ann Intern Med*. – 1994. – V. 120. – P. 227–237.
141. Lukyanenko, N.S. Tissue hypoxia of renal parenchyma in young children during the period of complete remission of acute uncomplicated pyelonephritis without

- disturbance of renal function / N.S. Lukyanenko, K.A. Kens, N.A. Petritsa // Kidneys. – 2016. – № 2 (16). – P. 33–39.
142. Lukyanova, L.D. Signal role of mitochondria in adaptation to hypoxia / L. D. Luk'yanova // Physiological journal. – 2013. – V. 59. – № 6. – P. 141–154.
143. Maidannik, V.G. Status of metabolic-hypoxic disorders in diabetic nephropathy in children / V.G. Maidannik, Ye.A. Burlaka // Experimental and clinical physiology and biochemistry: Sciences. -Prekt. Journal / Lviv National. honey. Un–t them. Danila Galitsky. -Lviv: World. – 2015. – № 4. – P. 47–55.
144. Mar, R. Chronic kidney disease in children: state of art / R. Mar // *Pediatr Nephrol.* – 2007. – V. 22. – P. 1687–1688.
145. Marks, S. Imaging in childhood urinary tract infections: time in reduce investigation / S. Marks, I. Gordon, K. Tullus // *Pediatr Nephrol.* – 2008. – V. 23. – P. 9–17.
146. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in patients with chronic kidney disease/ J. L. Gamboa [et al.] // *Physiological reports.* – 2016. – V. 4. – №. 9. – P. e12780.
147. Mitochondrial dysfunction in the pathophysiology of renal diseases / R. Che [et al.] // *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* – 2014. – V. 306. – №. 4. – P. F367-F378.
148. Mitochondrial function, biology, and role in disease / E. Murphy [et al.] // *Circulation research.* – 2016. – V. 118. – №. 12. – P.1960–1991.
149. Monico, C. G. Hyperoxaluria and urolithiasis in young children: an atypical presentation / C. G. Monico, D. S. Milliner // *J Endourol.* – 1999. – V. 13(9). – P. 633–636.
150. Morris, BJ and Wiswell TE: Circumcision and lifetime risk of urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis / B.J. Morris, T.E. Wiswell // *The Journal of Urology.* – 2013. – V.189. – № 6. – P. 2118–2124.
151. NADPH oxidase-2 mediates zinc deficiency-induced oxidative stress and kidney damage / M. S. Li [et al.]// *American Journal of Physiology-Cell Physiology.* – 2017. – V. 312. – №. 1. – P. 47–55.

152. Nast, C. C. Medication-Induced Interstitial Nephritis in the 21st Century / C. C. Nast // *Advances in Chronic Kidney Disease*. – 2017. – V. 24. – №. 2. – P. 72–79.
153. O’Neill, W. C. Renal Relevant Radiology: Use of Ultrasound in Kidney Disease and Nephrology Procedures / W. C. O’Neill // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. – 2014. – V. 9. – №. 2. – P. 373.
154. Oreskovic, N. M. Repeat urine cultures in children who are admitted with urinary tract infections / N. M. Oreskovic, E. U. Sembrano. – *Pediatrics*. – 2007. Feb; 119 (2). – P. 325–9.
155. Oxidant mechanisms in renal injury and disease / B. B. Ratliff [et al.] // *Antioxidants & redox signaling*. – 2016. – V. 25. – №. 3. – P. 119–146.
156. Oxidative stress in the developing rat brain due to production of reactive oxygen and nitrogen species / J. Wilhelm [et al.] // *Oxidative medicine and cellular longevity*. – 2016. – V. 2016. – P. 1–12.
157. Ozbek, E. Induction of oxidative stress in kidney / E. Ozbek // *International journal of nephrology*. – 2012. – V. 2012. – P. 1–9.
158. Patology of the urinary system in the children's population of the Kharkiv region: incidence and some risk factors / G. R. Muratov [et al.] // *Ukrainian Journal of Nephrology and DIALIS*. – 2015. – №. 3. – P. 21–26.
159. Paul, E.J. Albuminuria in non-primary renal disease: risk marker rather than risk factor / E.J. Paul, R.T. Gansevoort // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2010. – V. 25. – I. 3. – P. 656–658
160. Perazella, M. A. Clinical Approach to Diagnosing Acute and Chronic Tubulointerstitial Disease / M. A. Perazella // *Advances in Chronic Kidney Disease*. – 2017. – V. 24. – №. 2. – P. 57–63.
161. Perry, H. M. Endothelial dysfunction in renal interstitial fibrosis / H. M. Perry, M. D. Okusa // *Nephron*. – 2016. – V. 134. – №. 3. – P.167–171.
162. Pim1 kinase promotes angiogenesis through phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase at Ser-633 / Ming Chen [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2016. – V. 109. – I. 1. – P. 141–150.

163. Prevalence of Urinary Tract Infection in Children with Nephrotic Syndrome Salarzai M. [et al.] //International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2017. – V. 8. – №. 7. – P. 1346–1350.
164. Prognostic value of tubulointerstitial lesions, urinary n-acetyl- β -d-glucosaminidase, and urinary β 2-microglobulin in patients with type 2 diabetes and biopsy-proven diabetic nephropathy / K. Mise [et al.] //Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2016. – V. 11. – №. 4. – P. 593–601.
165. Qian, J. Post-translational regulation of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelium / J. Qian, D. Fulton // Front Physiol. – 2013. – V. 4. – P.347.
166. Rango, T. Nephrotoxic contaminants in drinking water and urine, and chronic kidney disease in rural Sri Lanka / T. Rango, M. Jeuland, H. Manthrithilake // Sci Total Environ. – 2015. – V. 518. – P.574–585.
167. Reactive oxygen and nitrogen species in patients with rheumatoid arthritis as potential biomarkers for disease activity and the role of antioxidants / H. M. Khojah [et al.] //Free Radical Biology and Medicine. – 2016. – V. 97. – P. 285–291.
168. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling / Ray P.D. [et al.] // Cell Signal. – 2012. – V. 24. – № 5. P. 981–990.
169. Recurrent urinary tract infections in children with bladder and bowel dysfunction / N. Shaikh [et al.] // Pediatrics. – 2016. – V. 137. – №. 1. – P. e20152982.
170. Regulatory roles of nitric oxide and angiotensin II on renal tubular transport / S. Horita [et al.] // World J Nephrol. – 2014. – V. 3. – P. 295–301.
171. Relationship between free radicals and risk of kidney diseases; the role of antioxidants and their reaction mechanisms / S. S. Beladi-Mousavi [et al.] //Annals of Research in Antioxidants. – 2016. – V. 1. – №. 1. – P. E02
172. Risk factors and chronic kidney disease / M. W. Taal [et al.] // The kidney. Elsevier Inc. – 2012. – P. 1517–1532
173. Risk factors for urinary stones in healthy schoolchildren with and without a family history of nephrolithiasis / C. Sáez-Torres [et al.] // Pediatric Nephrology. – 2013. – V. 28.(4) – P. 639–645.

174. Role of glutathione biosynthesis in endothelial dysfunction and fibrosis / C. Espinosa-Díez [et al.] //Redox Biology. – 2017. – V. 14. – P. 88–99.
175. Role of Oxidative Stress and Inflammatory Factors in Diabetic Kidney Disease / Aghadavod E. [et al.] //Iranian journal of kidney diseases. – 2016. – V. 10. – №. 6. – P. 337–343.
176. Sharma, K. Mitochondrial Dysfunction in the Diabetic Kidney / Sharma K. //Mitochondrial Dynamics in Cardiovascular Medicine. – Springer International Publishing. - 2017. – V. 982. – P. 553–562.
177. Siragusa, M. The eNOS signalosome and its link to endothelial dysfunction / M. Siragusa, I. Fleming //Pflügers Archiv-European Journal of Physiology. – 2016. – T. 468. – №. 7. – C. 1125–1137.
178. Skeletal muscle regeneration and oxidative stress are altered in chronic kidney disease / K. G. Avin [et al.] // PloS one. – 2016. – V. 11. – №. 8. – P. e0159411.
179. Standardization of Urine Albumin Measurements: Status and Performance Goals / V.G. Miller [et al.] // The Journal of Applied Laboratory Medicine – 2017. – V. 2. – №. 3. – P. 423–429.
180. Sukalo, A.V. Dismetabolic nephropathy in children / A.V. Sukalo, T. A. Piskun // Health protection. – 2012. – № 8. – P. 35–41.
181. Tabriziani, H. Chronic kidney disease, kidney transplantation and oxidative stress: a new look to successful kidney transplantation / H. Tabriziani, M. S. Lipkowitz, N. Vuong //Clinical Kidney Journal. – 2017. – P. 1–6.
182. Tamma, G. Evaluating the Oxidative Stress in Renal Diseases: What Is the Role for S-Glutathionylation? / G. Tamma, G. Valenti //Antioxidants & redox signaling. – 2016. – V. 25. – №. 3. – P. 147–164.
183. The current state of the measurement and presentation of results excretion of albumin with urine / V.G. Miller [et al.] // Clinical laboratory diagnosis. – 2012. – №3. – P. 43–53.
184. The Relationship between Chronic Constipation and Urinary Tract Infection in Children: A Case-Control Clinical Study / Darren M. Brenner [et al.] // International Journal of Pediatrics. – 2017. – V.5. – I.9. – № 45. – P. 5715–5721.

185. The value of measuring urinary β 2-microglobulin and serum creatinine for detecting tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in young patients with uveitis / Y. M. Hettinga [et al.] // *JAMA ophthalmology*. – 2015. – V. 133 (2) – P. 140–145.
186. Tsai, J. D. Diagnosis of pediatric urinary tract infections / J. D. Tsai, C. C. Lin, S. S. Yang // *Urological Science*. – 2016. – V. 27. – №. 3. – P. 131-134.
187. Tubulointerstitial nephritis: diagnosis, treatment, and monitoring / E. Joyce [et al.] // *Pediatr Nephrol*. – 2017. V.32. – P.577.
188. Update on oxalate crystal disease / E. C. Lorenz [et al.] // *Current rheumatology reports*. – 2013. – V. 15. – №. 7. – P. 340.
189. Uremic toxicity: present state of the art / R. Vanholder [et al.] // *Int. J. Artif. Organs*. – 2001. – V. 24. – P. 695–725.
190. Urinary β 2-microglobulin is a good indicator of proximal tubule injury: a correlative study with renal biopsies / X. Zeng [et al.] // *Journal of biomarkers*. – 2014. – V. 2014. – P. 1–7.
191. Urinary tract infections in children: EAU / ESPU guidelines / R. Stein [et al.] // *European urology*. – 2015. – V. 67(3). – P. 546–558.
192. Urine albumin-creatinine ratio versus albumin excretion for albuminuria staging: a prospective longitudinal cohort study / P. Vart [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2016. – V. 67. – №. 1. – P. 70–78.
193. Use of α 1-microglobulin for diagnosing chronic interstitial nephropathy / N.R. Robles [et al.] // *Clinical and Experimental Medicine*. – 2014. – V.14. – P. 315.
194. Vaseva, A. V. The mitochondrial p53 pathway / A. V. Vaseva, U. M. Moll // *Biochim Biophys Acta*. – 2009. – V. 1787 (5). – P. 414–20.
195. Wasana, H.M.S. Drinking water quality and chronic renal disease of unknown etiology (CKDu): synergistic effects of fluoride, cadmium and water hardness / H.M.S. Wasana, D. Aluthpatabendi, W.M.T.D. Kularatne // *Environ Geochem Health*. – 2016. – V.38. – P. 157–168.
196. Zelová, H. TNF- α signalling and inflammation: interactions between old acquaintances / H. Zelová, J. Hošek // *Inflammation Research*. – 2013. – V. 62. – №. 7. – P. 641–651.