

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Храмова Елена Борисовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Вялкова Альбина Александровна** ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой факультетской педиатрии

доктор медицинских наук, профессор **Хрущева Нина Александровна** ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница №1», сотрудник научного отдела

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 г. в «___» часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.02, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, и на сайте университета www.usma.ru, а также с авторефератом на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: vak3.ed.gov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.м.н., профессор

Гришина Ирина Федоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Заболевания органов мочевой системы в детской популяции являются значимой проблемой педиатрии [Вялкова А.А., 2009; Muratov G.R. et al., 2015; Пухова Т.Г. и соавт., 2016]. В России частота болезней органов мочевой системы сохраняет тенденцию к росту и занимает второе место среди патологии детского возраста [Длин В.В. и соавт., 2012; Хрущева Н.А., 2012; Юрьева Э.А. и соавт., 2016; Tsai J.D. et al., 2016]. В последние годы растёт количество тубулоинтерстициальных болезней почек у детей [Alon U.S. et al. 2014; V. Alper Jr., 2017], оно составляет до 57,6% в структуре причин формирования хронической болезни почек [Taal M.W. et al., 2012; Gifford F. J. et al., 2017; Pippias M. et al., 2017]. К прогрессированию хронических тубулоинтерстициальных поражений почек приводят ренальные инфекции, обструктивные уропатии, применение нестероидных противовоспалительных препаратов, метаболические нарушения, интоксикация тяжелыми металлами [Ulinski T. et al., 2012; Зорин И.В., Вялкова А.А., 2015; Verghese P.S. et al., 2016; Nast C.C., 2017; Perazella M. A., 2017]. Особенно высокие темпы роста обнаруживают обменные нефропатии, в структуре которых преобладает оксалатно-кальциевая кристаллурия [Аверьянова Н.И., Балужева Л.Г., 2012; Budnik T.V., 2012; Пухова Т.Г. и соавт., 2016]. Обменная нефропатия привлекает внимание исследователей ввиду прогрессирующего течения с формированием тубулоинтерстициального нефрита, мочекаменной болезни, присоединением вторичной инфекции и развитием пиелонефрита [Гаврилова В.А., Малкоч А.В., 2006; Длин В.В., Османов И.М., 2013; Воронина Н.В. и соавт., 2015; Аверьянова Н.И., Балужева Л.Г., 2016].

В последние годы многие отечественные [Рычкова С. В., 2013; Аверьянова Н.И., 2015; Балужева Л.Г., 2016; Юрьева Э.А. и соавт., 2016] и зарубежные [Insara Jaffer Sathick et al., 2013; Sáez-Torres C. et al., 2013; Shaikh N. et al., 2016; Verghese P.S., et al., 2016] ученые 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 оксалатно-кальциевой кристаллурии 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.

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.

В соответствии с поставленной целью были сформулированы **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.

Научная новизна исследования. 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

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 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%.

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, с долей личного участия автора 90%.

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 1 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 программы для ЭВМ NephroRisk в Федеральной службе по интеллектуальной собственности (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 детской нефрологии на кафедре педиатрии института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России.

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 196 источников, из них 94 отечественных и 102 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено 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. Платицын В.А.). Исследование проводилось поэтапно, согласно разработанному дизайну (рис. 1.).

На первом этапе методом случайной выборки 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 (34,9%) ОКК 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.

Критерии включения в проспективное исследование детей с дисметаболическим пиелонефритом: 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. 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 мл/мин/1,73 м². Критерием включения в группы сравнения детей стала оксалатно-кальцевая кристаллурия и пиелонефрит в период полной клинико-лабораторной ремиссии. Критериями исключения из исследования в группе детей с ОКК стали мочекаменная болезнь, нарушение тубулярных функций почек, инфекция мочевой системы. Критерием исключения из исследования в группе сравнения с пиелонефритом стала активная стадия микробно-воспалительного процесса.

Изучены структурно-метаболические изменения в эритроците как универсальной модели цитоплазматической мембраны, отражающей состояние адаптационной функции биомембран всего организма. Для определения специфичности изменений в почках исследованы результаты анализов мочи.

В эритроцитах и моче определялось содержание нитритов – устойчивых метаболитов оксида азота и активность супероксиддисмутазы. Проведено определение нитритов спектрофотометрическим методом (В.Б. Карпюк с сотр., 2000 в модификации), основанном на классической реакции Грисса. Принцип метода определения активности супероксиддисмутазы в эритроцитах и моче основан на ингибировании процесса восстановления нитросинего тетразолия в фотохимической системе рибофлавин – свет – N-N-N-N-тетраэтилендиамин – кислород в присутствии ферментного препарата. Активность фермента оценивали по степени торможения реакции восстановления (% торможения). Для определения тубулоинтерстициального поражения почек в моче определяли β2-микроглобулин и альбумин.

Альбумин в утренней порции мочи выполнен методом турбидиметрии с набором реактивов фирмы Biosystems (Испания). β2-МГ определяли турбидиметрическим методом с использованием реактивов фирмы SPINREACT (Испания). Рассматривая иммунно-патогенетические аспекты формирования тубулоинтерстициального поражения почек у детей с оксалатно-кальцевой кристаллурией, в нашем исследовании мы определяли в моче фактор некроза опухоли -α и циркулирующие иммунные комплексы C1q в крови. Уровни ФНО-α и ЦИК-C1q определялись методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург) и EUROIMMUN AG (Германия).

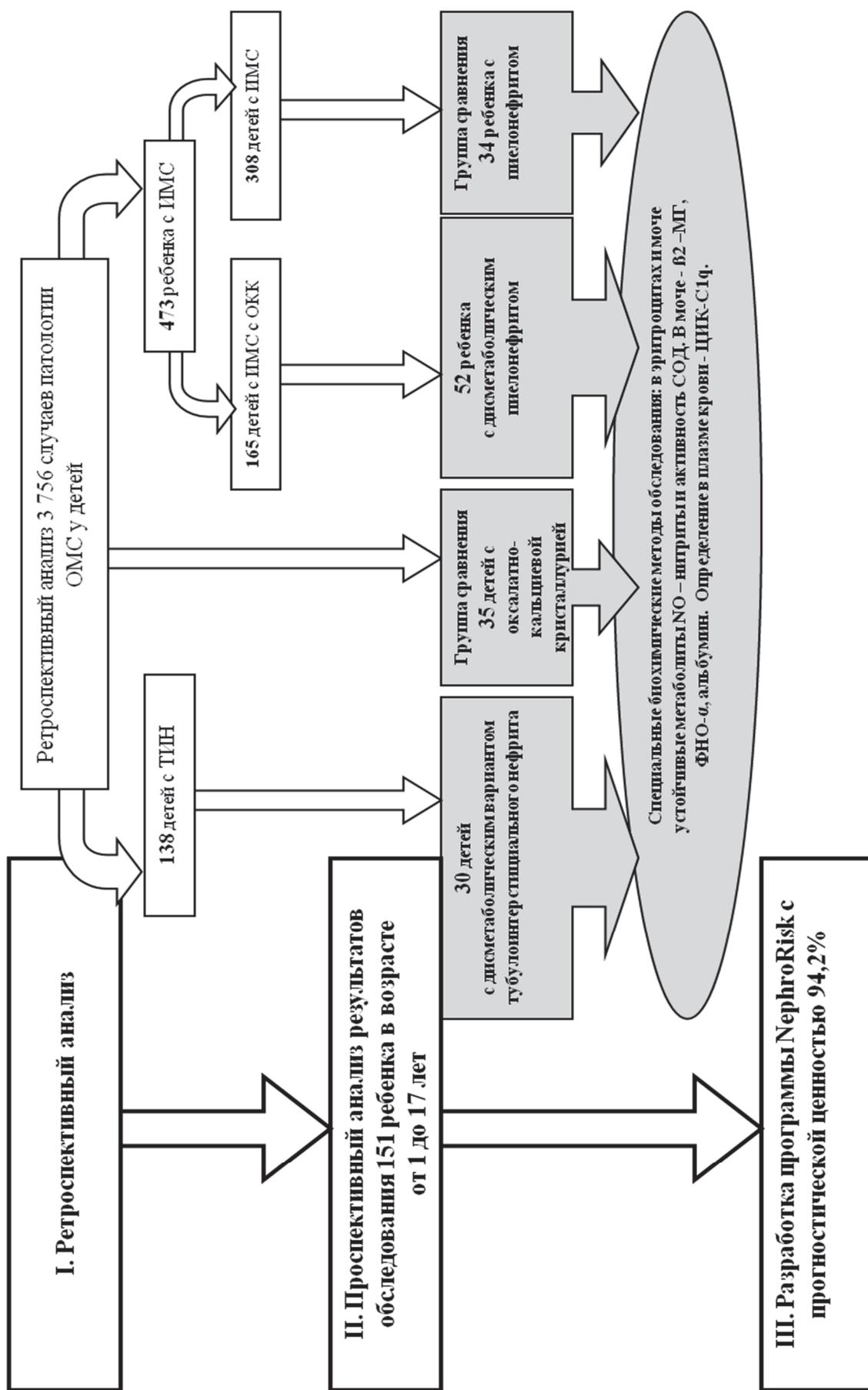


Рис. 1. Дизайн исследования

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. Для описания наличия и силы связи между переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). 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.

Различия между группами по качественным признакам оценивались с использованием таблиц сопряженности и вычислением критерия χ^2 (хи-квадрат) по Пирсону или точному критерию Фишера. Количественную оценку связи двух качественных признаков оценивали с помощью отношения шансов и его 95% доверительного интервала. Расчет отношения шансов осуществлялся на основе таблиц сопряженности. Для оценки влияния совокупности факторов с использованием бинарной логистической регрессии. 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. Для определения факторов, имеющих прогностическую значимость, для ранней диагностики тубулоинтерстициального нефрита у пациентов с оксалатно-кальциевой кристаллурией был использован обобщенный дискриминантный анализ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 (значение $p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение. В исследовании возраст дебюта ОКК 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 ОКК и дебюта ТИН у обследованных детей ($r=0,426$, $p=0,018$). Таким образом, чем раньше манифестирует оксалатно-кальциевая 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 ОКК у детей приводит к увеличению частоты рецидивов инфекции ОМС.

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 инфекции мочевой системы 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 [Иванов А. Н., 2014]. 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 [Lopez-Novaya J.M. et al., 2013; Dane M. J.C. et al., 2014].

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).

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). 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).

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.

В структуре сопутствующей патологии у 43,3% детей с ТИН преобладали заболевания мочеполовой системы (p=0,000). В 16,7% случаев зарегистрирована нейрогенная дисфункция мочевого пузыря и у 10% обследуемых девочек – неспецифический вульвит.

У детей с ПН в фазе ремиссии микробно-воспалительного процесса выявлены клинические симптомы обменных нарушений: наличие ОКК, микро-протеинурии,

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.

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 [Рычкова С. В., 2013; Юрьева Э.А. и соавт., 2016]. 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 раз ($OR=22,6$; 95% CI 2,73–188,55; $p=0,000$).

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.

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 систем на фоне обменных нарушений. Установлено, что концентрация нитритов в эритроцитах достоверно увеличена в сравнении с контрольной группой с ОКК ($p<0,05$), (рис. 2). В данном случае NO выступает маркером эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса у детей с дисметаболическим вариантом тубулоинтерстициального нефрита и пиелонефрита.

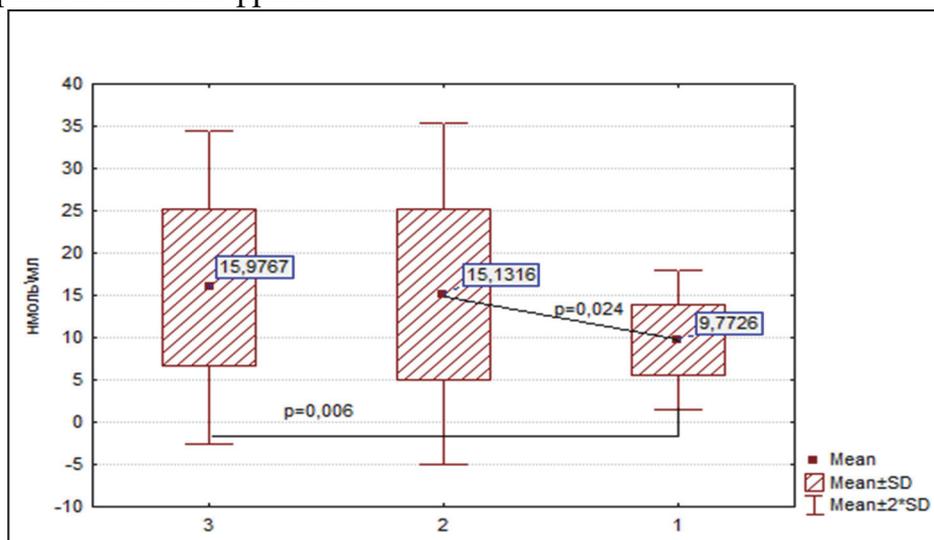


Рис. 2. Содержание нитритов в эритроцитах у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией, тубулоинтерстициальным нефритом, пиелонефритом

Примечание: 1 группа – дети с ОКК (N=35), 2 группа – дети с дисметаболическим ПН (N=52), 3 группа – дети с ТИН (N=30).

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 (рис.3).

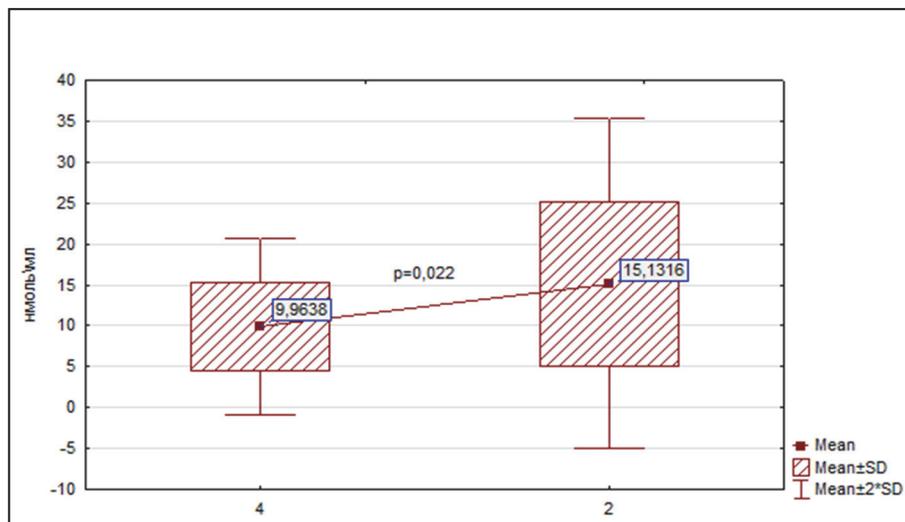


Рис. 3. Содержание нитритов в эритроцитах у детей с пиелонефритом
Примечание: 2 группа – дети с дисметаболическим ПН (N=52), 4 группа – дети с ПН без обменных нарушений (N=34).

В исследовании установлено, что концентрация оксида азота в моче достоверно увеличена у детей с дисметаболическим ПН (рис. 4). Высокий уровень NO в моче свидетельствует о его повреждающем действии на тонус эндотелия канальцевого аппарата почек, нарушении внутрипочечной гемодинамики и усугублении течения заболевания.

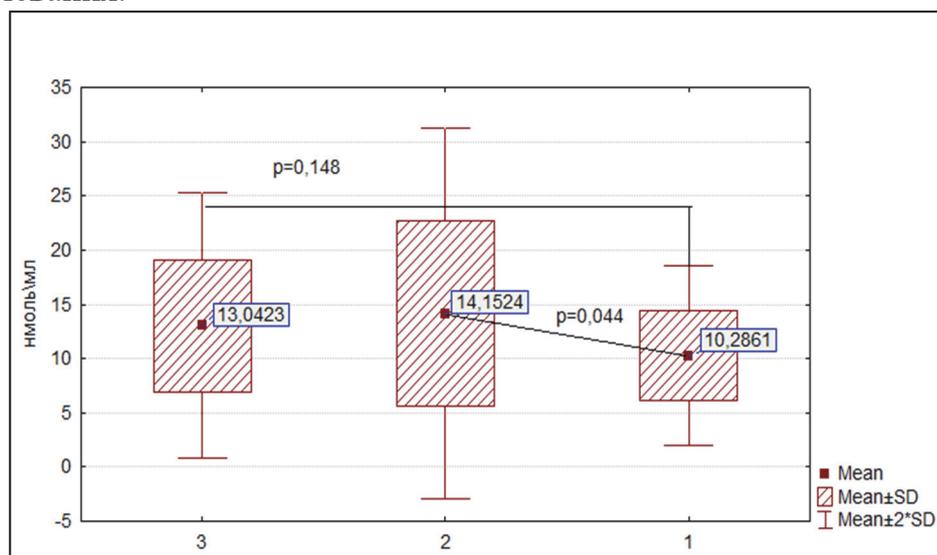


Рис. 4. Содержание нитритов в моче у детей с оксалатно-кальцевой кристаллурией, тубулоинтерстициальным нефритом, пиелонефритом
Примечание: 1 группа – дети с ОКК (N=35), 2 группа – дети с дисметаболическим ПН (N=52), 3 группа – дети с ТИН (N=30).

Известно, что при частом рецидивирующем течении инфекции мочевой системы, а именно пиелонефрита, увеличивается продукция медиаторов воспаления [Zelová H., Hošek J., 2013]. 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 инфилтративно-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 ферментативная 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 (рис.5). При этом между длительностью ТИН и уровнем фермента в моче прослеживалась отрицательная корреляционная связь умеренной силы ($r = -0,545$, при $p = 0,001$).

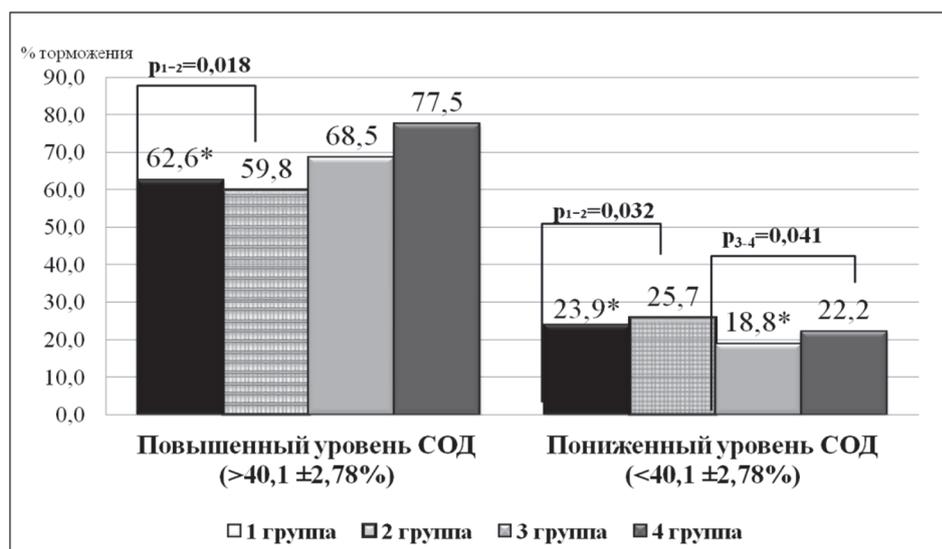


Рис. 5. Содержание супероксиддисмутазы в моче у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией, тубулоинтерстициальным нефритом, пиелонефритом

Примечание: – * $p < 0,05$, 1 группа – дети с ТИН (N=30), 2 группа – дети с ОКК (N=35), 3 группа – дети с дисметаболическим ПН (N=52), 4 группа – дети с ПН без обменных нарушений (N=34).

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 [Красников В.Е., 2008; Чеснокова Н.П. и соавт., 2012].

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 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 АОС, 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 [Zeng X. et al., 2014; Mise K. et al., 2016]. В настоящем 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-кальцевой кристаллурии с формированием тубулоинтерстициальных нарушений является альбуминурия. При сравнении трех групп с обменными нарушениями выявлено значимое увеличение уровня альбуминурии (рис.6). При этом показатель альбумина в моче у детей с ТИН повышен в 2 раза ($p<0,05$).

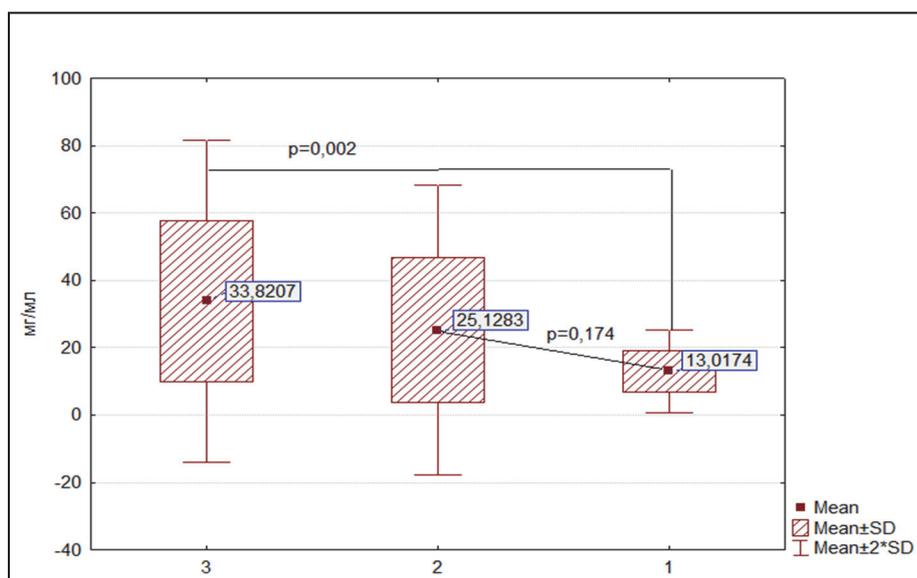


Рис. 6. Содержание альбумина в моче у детей с оксалатно-кальцевой кристаллурией, тубулоинтерстициальным нефритом, пиелонефритом
Примечание: 1 группа – дети с ОКК (N=35), 2 группа – дети с дисметаболическим ПН (N=52), 3 группа – дети с ТИН (N=30).

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.

Повышенный уровень альбумина в моче > 15 мг/л статистически значимо свидетельствовал о развитии ТИН: пациенты с ОКК и с альбуминурией формировали ТИН в 4,0 раза чаще, чем пациенты с показателями < 15 мг/л ($p=0,016$) (рис.7).

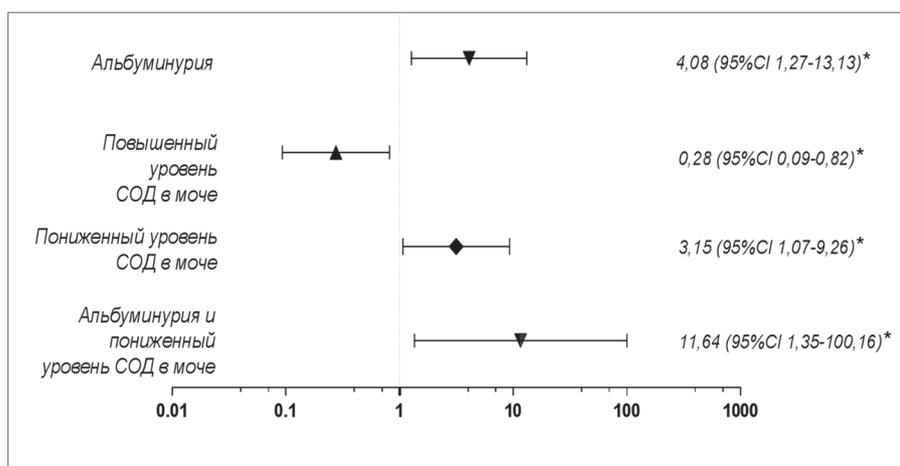


Рис. 7. Маркеры формирования тубулоинтерстициального нефрита у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией

Примечание: * – уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Анализируя показатели антиоксидантной системы у детей с ОКК, установлено, что пониженная активность СОД в моче ($<40,1 \pm 2,78\%$) увеличивала риск развития ТИН в 3 раза ($p=0,032$). 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 АОС.

При сочетании пониженной активности СОД в моче с альбуминурией шансы выявления у детей ТИН увеличивались в 11,6 раз (95% CI 1,35-100,16; $p=0,025$). Таким образом, альбуминурия свидетельствует об активности иммунного воспаления при ТИПН 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 (рис. 8). 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. При абактериальном процессе отклонения более выражены ($p < 0,05$) и клинически проявляются альбуминурией, умеренной гематурией, протеинурией более 1 г/л, абактериальной

лейкоцитурией. Необходимо отметить, что вероятность выявления тубулоинтерстициального нефрита повышается в 3 раза при альбуминурии (95% CI 1,05–7,69, $p=0,035$).

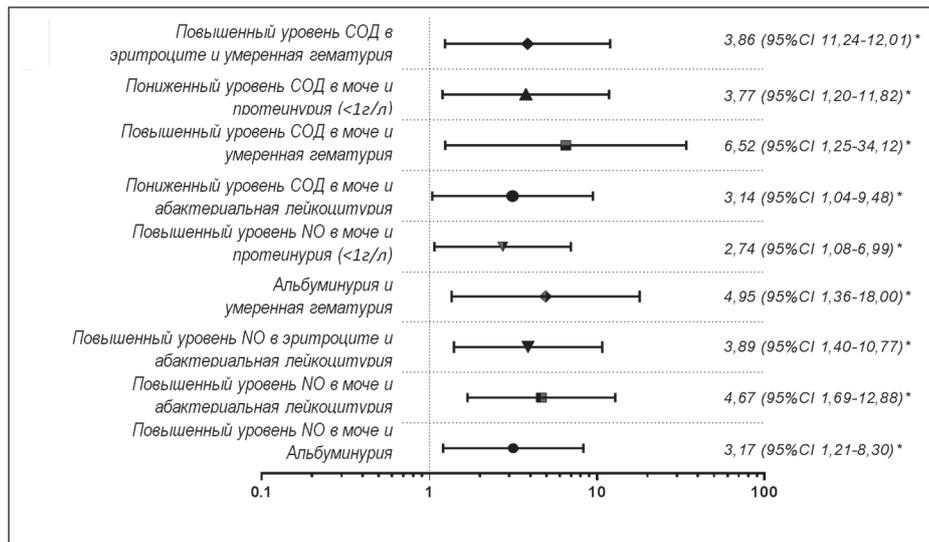


Рис. 8. Маркеры формирования тубулоинтерстициальных нарушений у детей с оксалатно-кальцевой кристаллурией

Примечание: * – уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Выявлена группа риска детей с оксалатно-кальцевой кристаллурией. Формирование дисметаболического варианта ТИН у детей с ОКК в большей степени ассоциировано с отягощенным семейным анамнезом по наличию МКБ у родственников 1-ой ($p=0,019$) и 2-ой степени родства ($p=0,005$), отягощенным перинатальным анамнезом – угроза прерывания беременности ($p=0,011$), отеки и протеинурия, вызванные беременностью ($p=0,010$), по данным УЗИ – гиперэхогенные включения без акустических теней в паренхиме почек у ребенка ($p=0,000$). В меньшей степени отмечалось влияние гипертонической болезни у родственников 2-ой степени родства ($p=0,039$) (рис. 9).

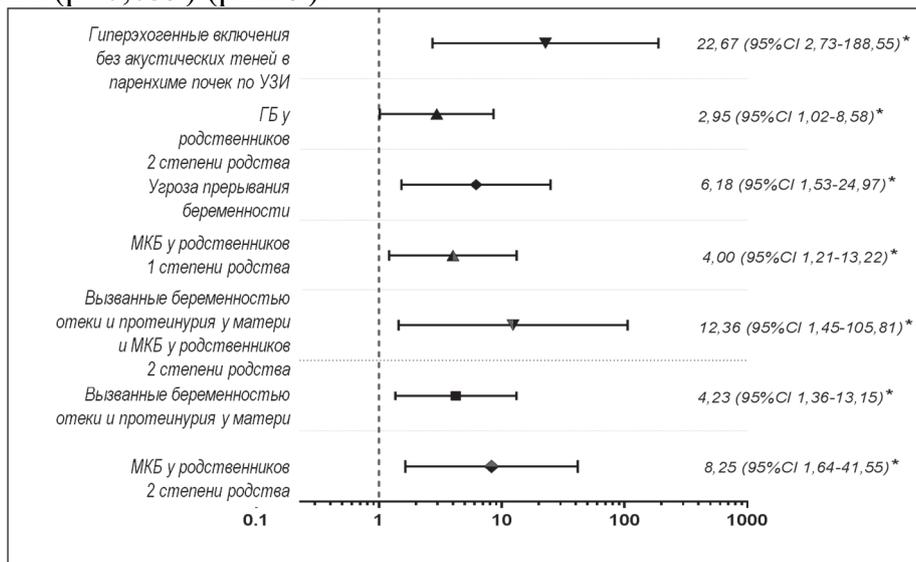


Рис. 9. Факторы риска формирования тубулоинтерстициального нефрита у детей с оксалатно-кальцевой кристаллурией

Примечание: * – уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Вероятность формирования дисметаболического ПН у детей с ОКК увеличивается при влиянии отягощенного генеалогического анамнеза 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 ($p=0,008$), при наличии у ребенка дискинезии желчевыводящих путей ($p=0,003$) и по данным УЗИ – гиперэхогенные включения без акустических теней в паренхиме почек у ребенка ($p=0,009$) (рис. 10).

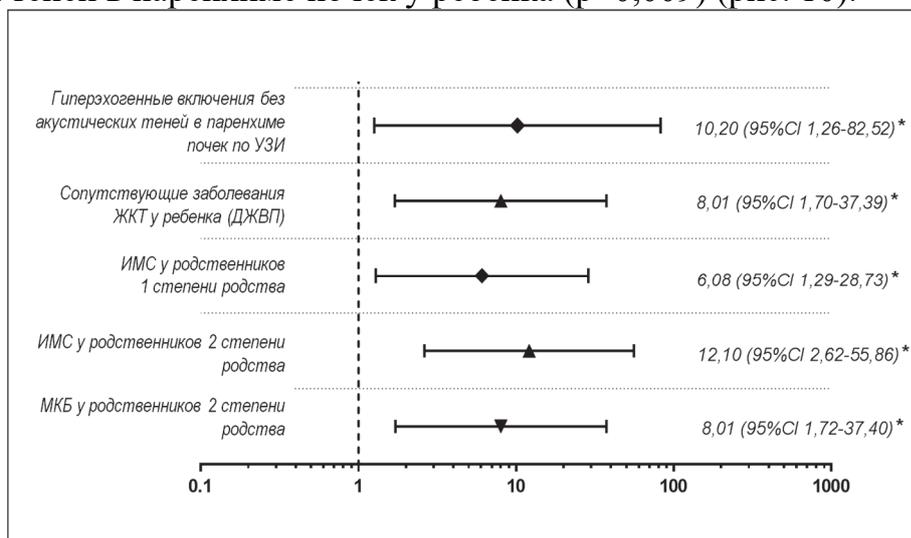


Рис. 10. Факторы риска формирования пиелонефрита у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией

Примечание: * – уровень статистической значимости $p < 0,05$.

При сравнительном анализе контрольной группы ТИН с группой детей с ОКК, определены факторы, имеющие прогностическую значимость в развитии тубулоинтерстициального нефрита. Для создания модели на основе дискриминантного анализа использованы следующие 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:

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

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 равно $1,208$. 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.

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).

Алгоритм включает данные анамнеза, клинико-лабораторные параметры и позволяет участковым врачам-педиатрам систематизировать динамическое наблюдение детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией и сформировать группу риска по развитию тубулоинтерстициальных поражений почек.

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 ($>15\text{мг/л}$) 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 $\beta 2$ -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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Попова, Е.В. Значение сопутствующих обменных нефропатий в развитии и прогрессировании инфекций мочевых путей у детей. / Е.В Попова, К.А Лебедева, Е.Б. Храмова, Е.Ю. Пушкарева // Сборник материалов XVII Съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». Москва. 2013. С.510.
2. Попова, Е.В. Экологически детерминированные факторы риска развития обменных заболеваний органов мочевой системы у детей города Тюмени. / Е.В Попова, С.М Удзиева // Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224–6150) 2013. Т. 3, № 3. С. 547–549; URL: <http://medconfer.com/node/2355> (дата обращения: 30.01.2013).
3. **Попова, Е. В. Инфекция мочевой системы у детей с дисметаболической нефропатией: оценка функционального состояния тубулоинтерстициального аппарата почек. / Е.В Попова, Е.Б. Храмова, К.А Лебедева, В.В. Крамаренко // Медицинская наука и образование Урала. – 2013. №3. С. 45–47.**
4. Попова, Е.В. Экологическая зависимость структуры патологии органов мочевой системы в детской популяции города Тюмени. / Е.В Попова, С.М. Удзиева, Е.Б. Храмова, К.А. Лебедева, Н.В. Казакевич // Сборник материалов VII Терапевтического форума «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов». Тюмень. 2013. С. 74–75.
5. **Попова, Е.В. «Autodoctor Nephrodiag» – компьютерная программа для врачей-педиатров по наблюдению детей с малыми аномалиями развития органов мочевой системы на педиатрическом участке. / Е.В. Попова, С.М. Саитова, Е.Б. Храмова, К.А. Лебедева, А.П. Комаров // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 4. 5 с.; URL: <http://www.science-education.ru/127–20753> (дата обращения: 24.07.2015).**
6. Попова, Е.В. Инновационные методики диспансерного наблюдения детей с заболеваниями органов мочевой системы на педиатрическом участке. / Е.В. Попова, С.М. Саитова // Педиатрическая фармакология. 2015. Т.12, № 2. С. 222–223.
7. База данных № 2017612308 Российской Федерации. Программа для ЭВМ «NephroRisk» / Попова Е.В.; правообладатель Попова Е.В. – № 2016664258; заявл. 26.12.2016; опубл. 20.02.2017. – 1 с.
8. Попова, Е.В. Алгоритм диагностики и прогнозирования исходов обменной нефропатии с оксалатно-кальциевой кристаллурией у детей. / Е.В. Попова, Е.Б. Храмова, К.А. Лебедева // Сборник материалов XXIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Москва. 2017. С. 61.
9. Попова, Е.В. Влияние обменных нефропатий на формирование тубулоин-

- терстициального нефрита у детей. / Е.В. Попова, Е.Б. Храмова, К.А. Лебедева // Сборник материалов XXIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Москва. 2017. С. 62.
10. Попова, Е.В. Эхографические маркеры формирования ренальных микролитов у детей с тубулоинтерстициальным нефритом с оксалатно-кальциевой кристаллурией. / Е.В. Попова, Е.Б. Храмова, К.А. Лебедева // Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции «Боткинские чтения» Санкт-Петербург. 2017. С. 215–216.
 11. **Попова, Е.В. «NephroRisk» – компьютерная программа прогнозирования тубулоинтерстициального нефрита и инфекции мочевой системы у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией. // Е.В Попова, Е.Б. Храмова, К.А Лебедева// Медицинская наука и образование Урала. – 2017. №2. С. 165–167.**
 12. **Попова, Е.В. Факторы риска и маркеры развития тубулоинтерстициального нефрита у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией. / Е.В. Попова, Е.Б. Храмова, К.А. Лебедева, Т.Д. Журавлева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017. Т. 62. №4. С. 25–31.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКОСМ	Антикристалообразующие свойства мочи
АОС	Антиоксидантная система
ДЖВП	Дискинезия желчевыводящих путей
ГБ	Гипертоническая болезнь
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ИМС	Инфекция мочевой системы
МКБ	Мочекаменная болезнь
ОКК	Оксалатно-кальциевая кристаллурия
ОМС	Органы мочевой системы
ПН	Пиелонефрит
ПОЛ	Перекисное окисление липидов
СОД	Супероксиддисмутаза
ССС	Сердечно-сосудистая система
ТИН	Тубулоинтерстициальный нефрит
ТИПП	Тубулоинтерстициальные поражения почек
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ФНО- α	Фактор некроза опухоли- α
ЦИК	Циркулирующие иммунные комплексы
β 2-МГ	β 2-микроглобулин
CI	Доверительный интервал
NO	Оксид азота
OR	Отношение шансов

Попова Екатерина Владимировна

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

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 09.01.2018 г.

Формат 60x84/16. Печ. Л. 1,0. Печать цифровая.

Тираж 100. Зак. № 8795

Типография ООО «Печатник», лицензия ПД № 17-0027

Тюмень, ул. Республики, 148 корп. ½.

Тел. (3452) 20-51-13, тел/факс (34520) 32-13-86