

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**Клинико-функциональные особенности хронического
гломерулонефрита
у детей в зависимости от наличия и степени выраженности ДСТ**

Монография

Ташкент – 2025

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

«Подтверждаю»

Министерство Здравоохранения

Председатель научно-технического совета

_____ **Ш.К.Атаджанов**

« _____ » _____ 2025-г.

Миррахимова М.Х., Нишанбаева Н.Ю.

**Клинико-функциональные особенности хронического
гломерулонефрита**

**у детей в зависимости от наличия и степени выраженности ДСТ
(Монография)**

Ташкент – 2025

УДК:611.013.395..616-092..616.611-002-053.2-036

Миррахимова Мактуба Хабибуллаевна – заведующая кафедрой детских болезней ТТА, профессор, доктор медицинских наук

Нишанбаева Нилуфар Юнусджонова-старший преподаватель кафедры детских болезней ТТА, доктор философии медицинских наук

Рецензенты:

Рахматова Л.К. - Доцент кафедры детских болезней семейной медицины ТТА, доктор медицинских наук

Ахмедова Н.Р. -Доцент кафедры госпитальной педиатрии 2-го Ташкентского педиатрического медицинского института, гематологии с основами нетрадиционного лечения, доктор медицинских наук

Монография была рассмотрена и утверждена на заседании проблемной комиссии ТТА « » протокол №2025

Монография была рассмотрена и утверждена на заседании Ученого совета ТТА, ноябрь 2025 г. протокол №.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПАТОГЕНЕЗА И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	11
1.1. Клинические проявления дисплазии соединительной ткани у детей с гломерулонефритом.....	11
1.2. Клинико-биохимическая характеристика состояния соединительной ткани при патологии почек и других внутренних органов.....	15
1.3 Клинико-биохимическая характеристика состояния соединительной ткани при патологии почек и других внутренних органов.....	53
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ, КЛИНИКО- ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА.....	68
2.1. Клинические проявления дисплазии соединительной ткани у детей с гломерулонефритом	79
2.2. Выраженность экскреции с мочой некоторых провоспалительных цитокинов у детей с гломерулонефритом.....	86
ГЛАВА 3. КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МОЧЕВОЙ ЭКСКРЕЦИИ ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ВАРИАНТАМИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА.....	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	99
ВЫВОДЫ.....	105

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	106
ЛИТЕРАТУРНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ.....	107

Список условных сокращений

АГ	-	артериальная гипертензия
АКОСМ	-	антикристаллообразующая среда мочи
АПФ2	-	ангиотензинпродуцирующий фермент
ТК	-	титрационная кислотность
ВП	-	воспалительный процесс
ЗПТ	-	заменное переливание тромбоцитов
ДНСГ	-	динамическая нефросцинтиграфия
ИЛ	-	Интерлейкин
ОДММЦ	-	Областной детский многопрофильный центр
ОКК	-	оксалатно – кальциевая кристаллурия
ОПН	-	острая почечная недостаточность
ОПП	-	острое почечное повреждение
ОМС	-	органы мочевыделительной системы
ОТИН	-	острый тубулоинтерстициальный нефрит
ПН	-	Пиелонефрит
ПЦР	-	полимеразная цепная реакция
СКФ	-	скорость клубочковой фильтрации
ТИИ	-	тубулоинтерстициальные изменения
ТИН	-	тубулоинтерстициальный нефрит
ТИПП	-	тубулоинтерстициальное повреждение почек
ТИТ	-	тубулоинтерстициальная ткань
УЗИ	-	ультразвуковое исследование
УП	-	угроза прерывания
ЦИК	-	циркулирующий иммунный комплекс
IFN γ	-	гамма-интерферон
ФНО- α	-	фактор некроза опухоли-альфа
ФСП	-	функциональное состояние почек
CRP	-	цитопротекторный рецептор
IFNAR	-	интерферон первого типа
MIS-C	-	мультисистемный воспалительный синдром
NGAL		липокалин-2 ассоциированный с нейтрофильной желатиной
P-ANCA	-	перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела
PDGF	-	фактор роста тромбоцитов
RT-PCR	-	Ретест-ПЦР

STAT1	-	белок-трансммиттер
TGF- β	-	трансформирующий фактор роста – бетта
TMPRSS2	-	Трансмембранная протеаза серин 2
TNF- α	-	фактор некротизации опухоли- α
VEGF	-	фактор роста эндотелия сосудов

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и востребованность темы диссертации.

Гломерулонефрит является многофакторным заболеванием и характеризуется высокими темпами роста заболеваемости и инвалидизации детского населения в современных популяциях [41, 43, 85, 88, 116, 165]. Несмотря на широкое изучение, развитие и прогрессирование хронического гломерулонефрита (ХГН) остается одной из ведущих проблем нефрологии.

На сегодняшний день многообразие форм ХГН обусловлено различными этиопатогенетическими причинами. Нефропатии у детей имеют, как правило, проградцентное течение [43, 112, 123]. Тяжелое течение ХГН, быстрое развитие осложнений обуславливают актуальность исследований, направленных на выяснение патогенетических механизмов заболевания.

Патоморфологической основой прогрессирования почечной недостаточности является склерозирование почечной ткани [149, 153, 162, 165]. При этом выраженность и длительность изменений определяет неблагоприятный прогноз у пациентов с различными формами гломерулонефрита [57, 130]. Определение механизмов развития хронических болезней почек необходимо для предупреждения прогрессирования нефропатии с целью максимальной отсрочки развития хронической почечной недостаточности (ХПН) [175].

Для решения вопросов диагностики и прогнозирования течения заболеваний почек ведется поиск маркеров активности патологического процесса. Для характеристики состояния почечной ткани проводятся исследования по мочевой протеомике: экскреции белков, энзимурии, активности металлопротеиназ, цитокинов и др. [26, 39, 75, 145].

В нашей Республике за последние несколько лет особое внимание уделяется детям, имеющим признаки системных изменений со стороны

различных органов, связанных с особенностями метаболизма и строения соединительной ткани, которые клинически проявляют себя комплексом признаков и обозначаются в литературе как дисплазия соединительной ткани (ДСТ) [49]. Остается нерешенным вопрос о роли соединительнотканной дисплазии в формировании резистентных к проводимой терапии форм гломерулонефрита.

Проблемы прогнозирования течения гломерулонефритов, необходимость мониторинга морфологических изменений почечной ткани обуславливают необходимость продолжения исследований, раскрывающих различные изменения в тканях почек.

В нашей Республике за последние несколько лет осуществляются масштабные реформы по развитию медицинской сферы, адаптации медицинских услуг к требованиям мировых стандартов, совершенствованию методов раннего выявления, лечения и профилактики заболеваний. Для перехода медицинского обслуживания населения на новый уровень, «...улучшения качества медицинской помощи оказываемой женщинам репродуктивного возраста беременным и детям...» и «...формирования современной инфраструктуры для оказания квалифицированной специализированной высокотехнологичной медицинской помощи женщинам и детям...»¹ определены приоритетные задачи. В связи с этим важной проблемой педиатрии является укрепление здоровья детей, уменьшение осложнений заболеваний за счет совершенствования методов диагностики и лечения, разработка эффективных методов профилактики.

В настоящее время недостаточно изучены взаимосвязи клинических и иммунологических показателей при хронических гломерулонефритах у детей с ДСТ. Актуальной является проблема диагностики и определения степени

¹ Постановление Президента Республики Узбекистан №PQ-4513 от 8 ноября 2019 года «О повышении качества и дальнейшем расширении объема медицинской помощи, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным женщинам и детям

активности воспалительного процесса, поиска малоинвазивных, альтернативных методов диагностики состояния почечной ткани.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Данная патология склонна к рецидивированию и прогрессированию с формированием нефросклероза и развитием острой почечной недостаточности, приводящих к инвалидизации детей и требующих экстраординарных вмешательств. По данным ряда авторов, в настоящее время установлено, что важным компонентом патогенеза ренальной патологии развившейся на фоне ДСТ является вирусное деструктивное поражение в ренальной интерстициальной ткани (Алботова Л.В., Агранович Н.В., Лихачева А.П., 2020).

В развитии ренальной патологии на фоне ДСТ у детей имеют значение поражение не только канальцевого аппарата, но и клубочков и всех сосудов ренальной интерстициальной ткани. Этот феномен вызывает деструктивный процесс мозгового слоя переходящий в интерстициальный фиброз с вовлечением в воспалительный процесс всего нефрона (Галкина О.В., 2016; Горшкова Е.Г., Кривич М.Б., 2017). Однако наблюдения ведущих нефрологов свидетельствует, что острое течение определяется у 30% пациентов, причем у 50% из них первый рецидив возникает в течение ближайших трех месяцев после первого эпизода (Кушнаренко Н.Н., Медведева Т.А., 2018). Вероятно, единая схема лечения, несмотря на все достоинства, не всегда определяет положительный результат лечения (Попова Е.В., 2017; Мухтаров Т.А., 2019). Эти данные свидетельствуют о необходимости применения новых методов лечения при ренальной патологии, развившейся на фоне ДСТ с учётом клинических особенностей этого заболевания (Попова Е.В., 2018; Смирнова Н.Н., 2019).

В Узбекистане оценка показателей функционального состояния почек, цитокинового профиля и NGAL у больных с ренальной патологией развившейся на фоне ДСТ изучены в основном у взрослых (людей старшего возраста), у детей полноценно не изучены (Зуфаров Ш.А. и соавт., 2017; Шарипов Т. А., 2019).

Вышеизложенное диктует необходимость проведения научных исследований, направленных на предупреждение развития острой почечной недостаточности путем ранней диагностики функционального состояния почек, изучения показателей цитокинового профиля и NGAL у детей, больных ХГН, развившимся на фоне ДСТ, а также повышение эффективности методов лечения.

Связь темы диссертационного исследования с планами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР Ташкентской медицинской академии №011800231 «Изучение особенностей течения заболеваний почек у детей и совершенствование методов диагностики и лечения» (2022-2024 гг.).

Цель исследования. Оценить характер обменных процессов в соединительной ткани у детей с различными вариантами течения гломерулонефрита и выявить взаимосвязь между клиническим течением заболевания, дисплазией соединительной ткани и активностью воспалительного процесса в почках.

Задачи исследования заключаются в следующем:

1. Оценить клиническую выраженность дисплазии соединительной ткани у детей с различными вариантами гломерулонефрита.
2. Определить интенсивность экскреции с мочой МСР-1 (моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и интерлейкина-8 (ИЛ-8) в крови) при различных вариантах гломерулонефрита у детей.
3. Методом корреляционного анализа оценить сопряженность

интенсивности мочевой экскреции моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и провоспалительных цитокинов (интерлейкина-8) в крови с активностью клинических проявлений гломерулонефрита.

4. Оценить диагностическую значимость синдрома дисплазии соединительной ткани, уровня мочевой экскреции моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и интерлейкина-8 в крови у пациентов с различными вариантами гломерулонефрита.

Объектом исследования были 90 детей с ГН, в возрасте от 7 до 12 лет, находившиеся в отделении нефрологии многопрофильной больницы Сурхандарьинской области. Контрольную группу составили 20 практически здоровые дети.

Предмет исследования истории болезни, амбулаторная карта, анализ мочи, периферическая кровь и сыворотка крови.

Методы исследования. Использовались общеклинические, лабораторные, инструментальные (эскреторная урография, УЗИ почек, рентгенография брюшной полости, измерение артериального давления), иммунологические, биохимические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

Впервые у детей с различными вариантами гломерулонефрита проведено исследование частоты встречаемости дисплазии соединительной ткани, выраженности мочевой экскреции провоспалительных цитокинов МСР-1 и ИЛ-6, ИЛ-8 в крови.

Выявлена высокая степень ассоциированности хронического гломерулонефрита у детей с дисплазией соединительной ткани.

Установлено, что, наряду с фенотипическими проявлениями, с высокой частотой обнаруживаются клинические признаки дисплазии соединительной ткани со стороны сердца, органов пищеварительного тракта, зрения.

Показана корреляционная зависимость интенсивности экскреции провоспалительных цитокинов моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 в моче и интерлейкина-6, 8 в крови с особенностями иммунного

ответа организма ребенка при различных клинических вариантах гломерулонефрита.

Новыми являются данные о том, что течение хронического гломерулонефрита с гормонрезистентным нефротическим синдромом сопровождается стабильно высокими уровнями экскреции с мочой МСР-1 и ИЛ-8 в крови, частой ассоциацией с тяжелой степенью дисплазии соединительной ткани; течение хронического гломерулонефрита с гормончувствительным нефротическим синдромом - низкими уровнями выделения с мочой МСР-1 и ИЛ-8; течение гематурической формы хронического гломерулонефрита сопровождается интенсивной экскрецией МСР-1 с мочой.

Практическая значимость. Определение интенсивности метаболизма соединительной ткани, экскреции МСР-1 в моче и ИЛ-8 в крови при гломерулонефрите у детей позволяет дать более детальную характеристику состояния больных, оценку эффективности проводимой терапии, прогнозирования хронизации патологического процесса. Оценка соотношений уровней провоспалительных цитокинов МСР-1 в моче и ИЛ-8 в крови у детей с хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом может быть использовано в качестве дополнительного тест-маркёра прогрессирования заболевания и развития гормонрезистентного варианта течения.

Достоверность результатов проведенных исследований определяется применением теоретических подходов, использованием данных достаточного числа пациентов, а также применёнными в исследовании современными взаимодополняющими клиническими, лабораторными, иммунологическими и статистическими методами исследования, полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Внедрение результатов исследования: Внедрение в практику результатов работы осуществлялось путём публикации методических рекомендаций для практических врачей и педиатров “Гломерулонефрит у

детей: факторы риска, течение, последствия”, это научное исследование было направлено на своевременную оценку состояния дисплазии соединительной ткани при гломерулонефрите у детей и предотвращение осложнений, а результаты исследования привели к точному прогнозированию развития гломерулонефрита у детей, увеличению времени ремиссии. (Заключение министерства Здравоохранения № 8н-р/188 от 31 января 2023 г.);

Апробация результатов исследования: Результаты данного исследования были обсуждены на 4 научно – практических конференциях, в том числе, на 2 международных.

Публикация результатов исследования: По теме диссертации опубликованы 7 научных работ. Из них 6 научных статей, в том числе 4 - в республиканских и 3 - в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций. Методические рекомендации “Гломерулонефрит у детей: факторы риска, течение, последствия”.

Структура и объем диссертации: Диссертация изложена на 110 страницах, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные проблемы патогенеза и прогрессирования хронического гломерулонефрита у детей

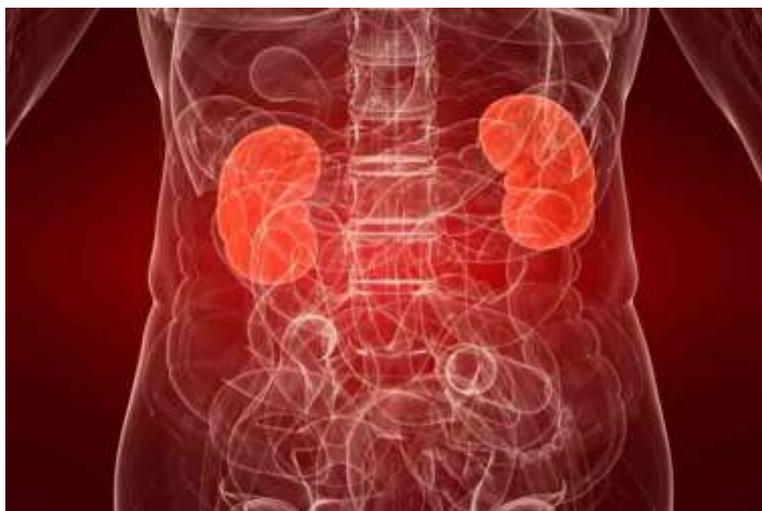
Согласно современным представлениям, недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) является результатом полигенно наследуемой предрасположенности к нарушению морфогенеза компонентов внеклеточного матрикса. НДСТ — конституционная особенность, влияющая на течение воспаления, состояние гемостаза, иммунитета [1, 5]. А. А. Богомолец писал о роли соединительной ткани (СТ) как «физиологической системы» и всесторонне рассмотрел связи СТ с реактивностью, конституцией, воспалением, иммунитетом, эндокринопатиями, регенерацией, раком и старением. А. А. Богомолец пришел к выводу, что именно функциональное состояние соединительной ткани определяет здоровье или болезнь человека и назвал СТ «корнем человека» [2].

Соединительная ткань — система, функционирующая как единое целое, несмотря на органные особенности, то есть дисплазия соединительной ткани (ДСТ) это — всегда системное состояние с разной степенью выраженности. Тот факт, что даже при дифференцированных моногенных вариантах ДСТ (синдром Марфана, Элерса – Данло и др.) повышена частота иммунопатологических расстройств, тромбо-, геморрагических осложнений, нарушения функций различных органов, подтверждает это положение. Что касается недифференцированных вариантов ДСТ, представляющих собой полигенно/мультифакторные состояния, то при них описаны функциональные расстройства со стороны практически всех органов, но это не отменяет главное: СТ является «конституциональной базой организма» [2].

В науке за последнее десятилетие сделан значимый шаг в изучении и понимании этиологии и патогенеза хронического гломерулонефрита (ХГН).

Механизмы формирования ХГН имеют достаточно сложный характер, этиопатогенез данного заболевания не до конца понятен и изучен, поэтому представляет определенный интерес среди исследователей [1, 2, 3, 4]. Этиопатогенез хронического гломерулонефрита условно может быть разделён на два компонента: иммунокомплексный и антительный [5, 6]. Иммунокомплексный механизм обеспечен за счёт отложения в клубочках иммунных комплексов, содержащих в своём составе антигены и антитела к ним [2]. Эти комплексы циркулируют в сосудистом русле, а затем откладываются на наружной поверхности базальной мембраны клубочковых капилляров и в мезангии клубочков. Образовавшиеся иммунные комплексы вызывают воспаление, вокруг них происходит скопление нейтрофилов и макрофагов, которые способны выделять вещества, способные повреждать структуру клубочков [7]. Антительный механизм развитие хронического гломерулонефрита определяется тем, что иммунокомпетентная система вырабатывает антитела, повреждающие базальную мембрану капилляров [2, 8]. Антигены базальной мембраны становятся чужеродными для организма, в результате чего вырабатываются аутоантитела. Комплимент оседает на мембране в зоне локализации комплекса аутоантиген – аутоантитело [8]. Затем происходит миграция нейтрофилов к базальной мембране, выделение ферментов, усиливающих повреждение мембраны. С тромбоцитами, находящимися в месте повреждения мембраны, связано выделение вазоактивных веществ, которые усиливают воспалительный процесс. Рассмотренные выше механизмы в развитии и прогрессировании ХГН относятся к иммунным, но следует упомянуть и о существовании так называемых неиммунных механизмах заболевания, это прежде всего повышение в крови концентрации кининов, серотонина, ренина, простагландинов, артериальную гипертензию, выпадение фибрина в клубочковых капиллярах, повреждающее действие протеинурии на клубочки и каналцы [1, 9]. Гемодинамические нарушения (как системная, так и внутренняя гипертензии) следует назвать в первую очередь среди

неиммунных механизмов развития и прогрессирования клубочковых поражений [10]. Пролиферация мезангиальных клеток и гиперпродукция мезангиального матрикса рассматриваются как следствия повышенного давления внутри клубочковых понентов плазмы проникают через базальную мембрану капилляров клубочков, откладываются в мезангии, подталкивая его к расширению, способствуют пролиферации мезангиальных клеток и гиперпродукции мезангиального матрикса, и как следствие – склероз клубочка. Следует отметить достаточно сложный характер взаимосвязи между состоянием почек и артериальной гипертензией (АГ), когда почки являются одновременно и причиной АГ, и органом-мишенью [11]. По мере снижения функций почек частота артериальной гипертензии резко возрастает, достигая почти до 90% в стадии почечной недостаточности независимо от нозологии почечного процесса [10]. К настоящему времени накоплены значительные научные данные о роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патогенезе почечной гипертензии [13, 14]. Активируясь, РААС приводит к повышению артериального давления за счёт возрастания объёма циркулирующей крови и увеличения активности других вазоконстрикторных факторов (ангиотензина I, ангиотензина II, ангиотензин-превращающего фермента и т. д.). Так, например, ангиотензин II приводит к повышению и поддержанию соответствующего уровня кровяного давления, увеличивает задержку почкой натрия и воды в организме, повышает сопротивление сосудов; увеличивает гипертрофию почечных структур [14].



Альдостерон является регулятором реабсорбции натрия в почках и, соответственно, регулятором объёма экстрацеллюлярной жидкости и метаболизма калия [15]. Повышенная секреция альдостерона приводит к развитию гипертензии во всех случаях активации РААС. Повышенная концентрация эндотелина-1, продуцируемого эндотелием сосудистой стенки, способна вызвать спазм сосудов, приводящий к повышению артериального давления [16]. Ещё одним фактором, ответственным за развитие артериальной гипертензии с выраженным увеличением почечного сосудистого сопротивления, возрастанием протеинурии и быстрым развитием склероза гломерулы, является оксид азота, Оксид азота регулирует почечный кровоток, высвобождение ренина [17]. Заметим, что этиопатогенез хронического гломерулонефрита имеет достаточно сложный характер и до конца не изучен, но значимую роль в развитии и прогрессировании данного заболевания играют патологические изменения со стороны сосудистой ткани почек, внутриклубочковая и системная гипертензии. Поэтому далее логично рассмотреть молекулярно-генетические маркеры, продукты экспрессии которых прямо или косвенно способны участвовать в развитии сосудистых реакций при данной патологии. Следует отметить, что наибольшую практическую ценность представляют исследования полиморфных маркеров генов-кандидатов заболевания [19, 20, 36]. Значительное количество молекулярно-генетических работ, посвящённых изучению роли генетических

факторов ХГН, связано с поиском ассоциаций полиморфизмов генов системы РААС с данным заболеванием [13, 19, 21, 25].

Samuelsson O. с соавторами (2000) установили, что маркер DD гена ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ) связан с более быстрым снижением почечных функции у мужчин с хронической почечной недостаточностью. Исследование, проведенное в 2001 году Lovati E. и его командой, выявило, что частоты генотипов (локусы ангиотензин-превращающего фермента – I/D АСЕ, ангиотензиногена – M235T AGT и цитохрома 11 В2 -344Т/С СYP11В2) не отличались между больными с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ТХПН) и контролем. Генотипы ТТ гена AGT и DD локуса АСЕ были маркерами прогрессирования потери почечной функции и развития ТХПН у больных гломерулонефритом. Работа Stratta P. и др. (2004) посвящена изучению роли генов рецептора ангиотензина-II первого типа АТ1R1 (-1166А/С), AGT (M235T), АСЕ (I/D) и эндотелиальной синтазы окиси азота eNOS (4a/4b) в формировании мембранозного гломерулонефрита. Установлено влияние парных сочетаний полиморфных маркеров на скорость прогрессирования гломерулонефрита таких как – 4a4b eNOS и аллеля D локуса АСЕ; 4a4b eNOS и аллеля Т гена AGT. В исследовании Шарновой Ж. П. и соавторов (2006) установлено, что частоты генотипов по локусам I/D АСЕ и T174M AGT не отличались между нефротическими больными и контролем. Показано достоверное преобладание DD генотипа в группе больных с хронической почечной недостаточностью, а также данный маркер может служить фактором риска прогрессирования нефротического синдрома до стадии хронической почечной недостаточности. Достоверное увеличение частоты аллеля 4a eNOS у больных с ТХПН по сравнению с контролем демонстрируют результаты работы Wang Y. и соавторов (1999), но у больных с диабетической нефропатией не выявлено ассоциаций заболевания с полиморфным маркером локуса 4a/4b eNOS. В работе Morita T. и соавторов (1999) показано, что у носителей аллеля 4aeNOS частота артериальной

гипертонии была достоверно выше по сравнению с гомозиготами 4a4b. Камышова Е. С. и соавторы (2005) выявили, что у больных ХГН носительство сочетаний аллеля 4a гена eNOS, аллеля D гена ACE и аллеля C гена CYP11B2 ассоциировалось с более частым нефротическим синдромом.



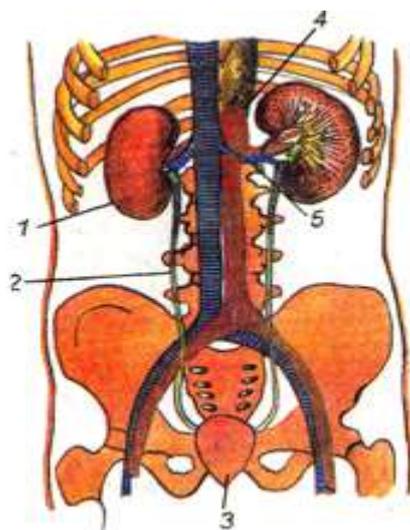
Таким образом, анализ литературных данных по молекулярным основам этиологии и патогенеза хронического гломерулонефрита позволяет заключить, что в основе развития и прогрессирования заболевания лежат достаточно сложные механизмы, но значимую роль играют патологические изменения со стороны сосудов почек, внутриклубочковая гипертензия.

1.2. Клинические проявления дисплазии соединительной ткани у детей с гломерулонефритом

Гломерулонефрит (ГН), являясь многофакторной патологией, характеризуется высокими темпами роста заболеваемости и инвалидизации детского населения в современных популяциях [43] и занимает ведущее место по частоте, тяжести течения, неблагоприятному прогнозу среди других болезней органов мочевой системы [42, 85, 89, 101].

Первичный гломерулонефрит — это гетерогенная группа первичных им-мунно-воспалительных заболеваний собственно клубочков почек с различной клинико-морфологической картиной, течением и исходом. Течение гломерулонефрита проявляется разными клиническим вариантами: нефритическим синдромом, нефротическим синдромом чистым или с

гематурией и/или артериальной гипертензией, изолированным мочевым синдромом, гематурией, гематурией с протеинурией, не достигающей уровня нефротического синдрома. По морфологическому варианту ГН классифицируется как: минимальные изменения, мембранозный, фокально-сегментарный гломерулосклероз, мезангио-пролиферативный, мембранозно-пролиферативный, экстракапиллярный с полулуниями. По характеру течения первичного гломерулонефрита выделяют: острый, быстро прогрессирующий, хронический [87, 101].

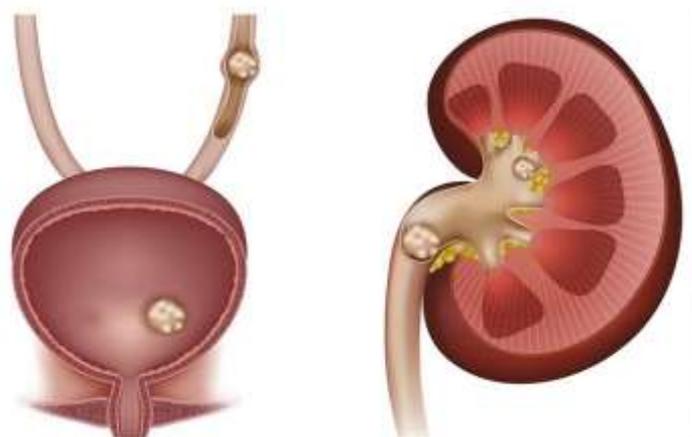


В развитии различных форм ГН установлено значение бактериальной инфекции, особенно нефритогенных штаммов **P**-гемолитического стрептококка группы А [41, 89], вирусов [34, 190], токсических воздействий (лекарственных средства, тяжелые металлы) и других экзогенных и эндогенных факторов. Показано, что бактериальные и вирусные агенты принимают участие в образовании иммунных комплексов, нередко выявляемых у больных ГН при проведении иммунофлюоресцентных исследований нефробиоптатов [33, 34].

Клиника, течение и прогрессирование ГН определяются его морфологическим субстратом [42, 76, 87, 101, 112]. На течение и исход заболевания влияет выраженность отдельных клинических симптомов.

Острый гломерулонефрит с нефритическим синдромом (ОГН) - острое диффузное иммуно-воспалительное поражение клубочков почек,

возникающее после бактериального, вирусного или паразитарного заболевания. Для острого постстрептококкового ГН характерны гематурия (моча цвета «мясных помоев»), различной степени выраженности протеинурия, не исключается (в отдельных случаях) кратковременная абактериальная лейкоцитурия, артериальная гипертензия, отеки. Отмечаются гиперводемические нарушения кровообращения, обусловленные повышенной водно-натриевой резорбцией канальцев. Дебют гематурической формы гломерулонефрита может не отличаться от острого постстрептококкового гломерулонефрита. В настоящее время сложно клинически дифференцировать манифестацию хронической формы и развитие острого гломерулонефрита [42,101].

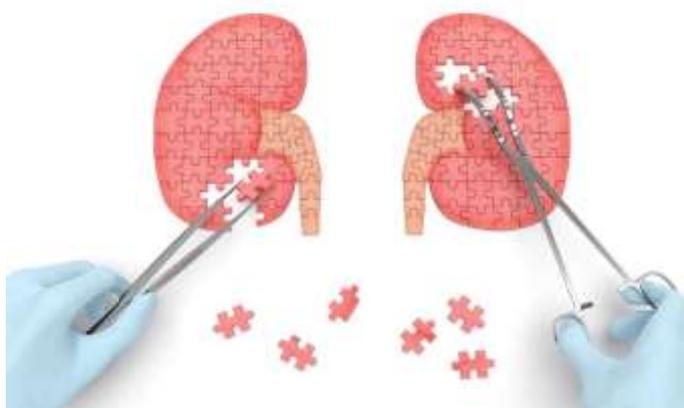


Мембранозный ГН характеризуется наличием субэпителиальных депозитов, утолщением гломерулярной базальной мембраны при отсутствии, как правило, значительной пролиферации эндотелиальных или мезангиальных клеток. Мембранозный гломерулонефрит характеризуется изолированной протеинурией, неполным нефротическим синдромом или нефротическим синдромом с микрогематурией, реже макрогематурией и/или артериальной гипертензией [183].

Гломерулонефрит с фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС) у детей и подростков диагностируют в 7–15% случаев как вариант первичного гломерулонефрита. В патогенезе играют роль иммунные, дисциркуляторные, метаболические нарушения. Важное значение имеет дисфункция

иммунитета в системе Т-лимфоцитов с гиперпродукцией интерлейкинов. Определенную роль в развитии и прогрессировании ФСГС отводится гиперлипидемии и липидурии, нарушению баланса между синтезом и деградацией внеклеточного гломерулярного матрикса, в частности повышенного синтеза компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Основным проявлением ФСГС является массивная протеинурия, приводящая к развитию симптомокомплекса нефротического синдрома. Бессимптомная протеинурия в 50% случаев является начальным проявлением ФСГС с развитием неполного нефротического синдрома в сочетании с гематурией (25–80%) и/или артериальной гипертензией (25–50%) [148; 150].

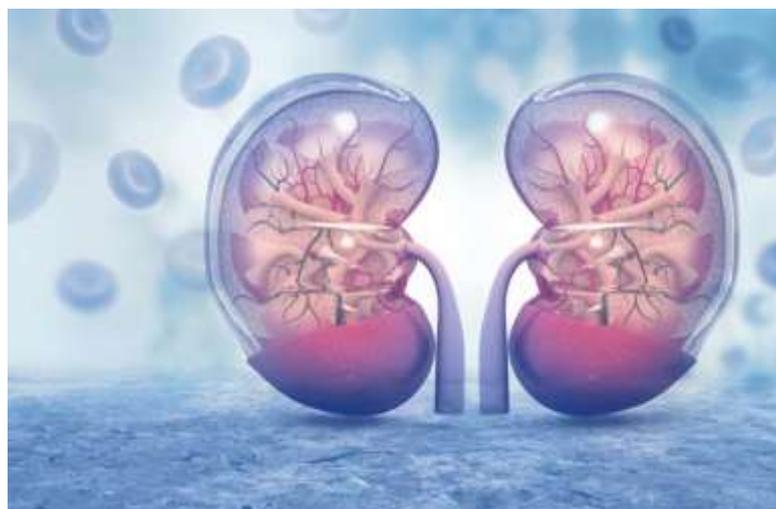
Мембранозно-пролиферативный ГН представляет собой вариант гломерулонефрита, характеризующегося нефротическим синдромом, гематурией и артериальной гипертензией или нефритическим синдромом со специфическими морфологическими изменениями. В патогенезе ведущая роль отводится циркулирующим и фиксированным иммунным комплексам с активацией системы комплемента по классическому или альтернативному путям, предполагается также роль аутоиммунных механизмов и наследственных дефектов системы комплемента [182].



Мезангиопролиферативный ГН характеризуется пролиферацией мезангиальных клеток, накоплением мезангиального матрикса, поражением сосудистой стенки, в первую очередь эндотелия и базальной мембраны капилляров, клубочков, а также канальцев и интерстициальной ткани.

Быстро прогрессирующий ГН проявляется клинико-морфологическим симптомокомплексом, представляющим собой сверхвысокую активность гломерулонефрита, быстро прогрессирующую почечную недостаточность с развитием терминальной уремии в сроки от нескольких недель до нескольких месяцев, морфологической картиной пролиферативного экстракапиллярного с эпителиальными и фибриноидными полулуниями [123].

ГН нередко имеет прогредиентное течение в связи с развитием форм резистентных к проводимой терапии [70, 151, 151]. При этом причины прогрессирования заболевания требуют изучения. Имеющиеся исследования направлены на изучение роли характера инфекции, состояния иммунной системы, сложных взаимодействий генетических факторов [44, 71]. В настоящее время состояние тубулоинтерстициальной ткани почек в прогрессировании гломерулонефрита считается первостепенным показателем [142].



В 20-х годах прошлого столетия известный физиолог А.А. Богомолец отметил, что состояние здоровья или болезни определяется во многом состоянием СТ, которая выполняет множество жизненно важных функций, обеспечивая структуру органов и тканей, тканевую проницаемость, водно-солевое равновесие, иммунологическую защиту. Учёный считал, что возраст организма во многом определяется состоянием и возрастом СТ, которая с годами теряет свою эластичность и вместе с ней постепенно утрачивают гибкость, уменьшают свои приспособительные возможности все функции

организма. А.А. Богомолец придавал настолько большое значение СТ, что считал необходимым учитывать её состояние в классификации конституций [27]. Им выделены четыре конституциональных типа: астенический, для которого типична тонкая, нежная СТ; фиброзный, отличающийся плотной волокнистой СТ; пастозный, для которого характерна рыхлая СТ, и липоматозный тип с преобладанием жировой ткани.

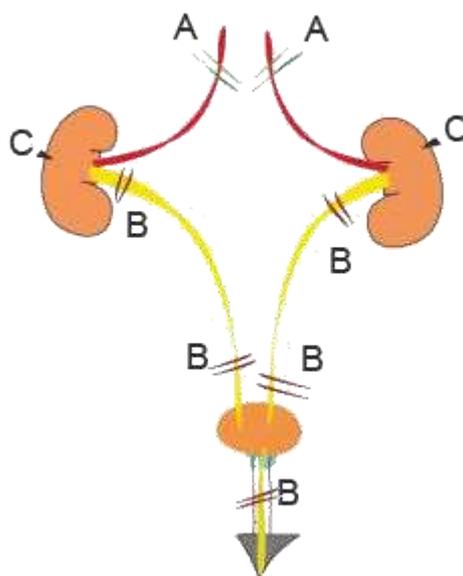
Возникновение патологии СТ чаще всего связывают с наследственными факторами. И здесь выделяют 2 основные формы несостоятельности СТ: наследственные нарушения СТ и дисплазию СТ. К первой относятся синдромы Марфана, Элерса-Данло, Стиклера, несовершенный остеогенез и др., обусловленные первичными моногенными дефектами и реализующиеся, в первую очередь, врожденными значительными нарушениями морфологии и метаболизма коллагена [10, 14, 69, 102, 105, 108, 130]. Ко второй относятся аномалии СТ в виде неполных, стертых, недифференцированных форм, не укладывающиеся ни в один из вышеуказанных вариантов. Именно о таких формах несостоятельности СТ – дисплазии СТ – пойдет речь в данной работе.

Определение и диагностика ДСТ

Дисплазия в широком смысле слова – это отклонение в формировании тканей и органов. На протяжении последних десятилетий ДСТ давалось множество определений. Так, Т. Милковска-Димитрова и А. Каркашов предлагали использовать название "врожденная неполноценность соединительной ткани", подразумевая под этим словосочетанием не заболевание, а особое состояние, при котором дети не имеют выраженных отклонений в физическом и психическом развитии от нормы, но отличаются от других детей повышенной гибкостью, пластичностью [122]. В этом определении изложена суть понятия диатеза, когда по наследству передается не болезнь, а предрасположенность к ней, которая в действительности 16

может быть реализована в большей или меньшей степени.

Сложные патогенетические механизмы возникновения ДСТ включены в следующее определение: это аномалия тканевой структуры, проявляющаяся в уменьшении содержания отдельных видов коллагена или нарушении их соотношения, что приводит к снижению прочности СТ многих органов и систем. Следствием этого является расстройство гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях, что сопровождается различными морфофункциональными нарушениями висцеральных и локомоторных систем с прогредиентным течением [110].



Другие авторы подчеркивают в определении ДСТ разные причины ее возникновения и обязательное вовлечение внутренних органов. В этом варианте определение ДСТ звучит как «самостоятельный синдром полигенно-мультифакториальной природы, проявляющийся внешними фенотипическими признаками в сочетании с диспластическими изменениями СТ и клинически значимой дисфункцией одного или нескольких внутренних органов» [52, 96].

По современным представлениям ДСТ определяют как гетерогенную группу заболеваний СТ полигенно-многофакторной природы, объединенных в фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков [108]. Таким образом, современное определение ДСТ отражает

представления о полигенно-мультифакториальной природе данного состояния и подчеркивает значимость оценки диспластических фенотипов.

Наряду с множеством определений мы сталкиваемся и с разнообразием терминологии. Так, M.J. Glesby и R.E. Pyertz предложили аббревиатуру «MASS»-фенотип (от английских слов Mitral valve, Aorta, Skeleton, Skin) для характеристики нозологических форм болезни, проявляющихся поражением сердца, скелета, кожи, и не имеющих соответствующего названия в МКБ [155]. Некоторые авторы использовали термин КСЧ-фенотип (кожа, сердце, череп) для описания пациентов с MASS-фенотипом с преимущественными изменениями костей черепа, а не всего скелета [146]. Э.В. Земцовский предлагает использовать термины классифицируемые и неклассифицируемые варианты ДСТ, а также «изолированная ДСТ», подразумевая под ним проявления ДСТ только в одной системе органов. Например, по мнению этого автора, стоит говорить об изолированной дисплазии сердца, почек или позвоночника [96].

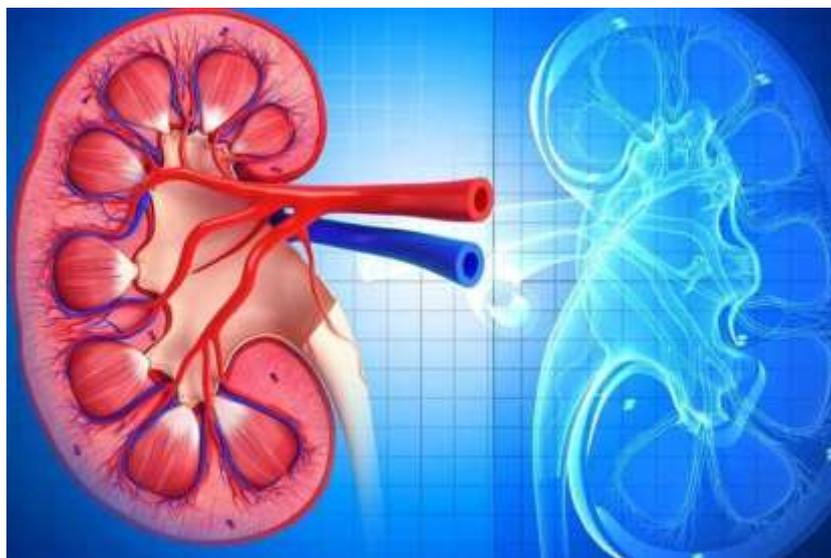
Т. Милковска-Димитрова и А. Каркашов рассматривают формы врожденной ДСТ также в зависимости от преимущественной локализации в той или иной системе. Ими выделены суставная, экхимозная, лаксационная, сердечно-сосудистая, пролапс митрального клапана, сколиозная, глазная, легочная, почечная, периодонтальная и абдоминальная формы ДСТ, что является довольно сложным набором для использования в повседневной практике [12].

Р.Р. Кильдиярова предлагает использовать термин «гастроинтестинальная форма ДСТ» в случае сочетания эрозивно-язвенных поражений верхних отделов пищеварительного тракта 1(ПТ) и наличии признаков ДСТ у ребенка [120].

В.В. Чемоданов и Е.Е. Краснова вносят понятие фибропластического диатеза, являющегося, по их мнению, полигенно наследуемой аномалией обмена веществ, суть которой заключается в нарушении формирования и созревания структур СТ организма вследствие генетически обусловленного

дефекта ферментативных систем, что приводит к развитию диспластических изменений тканей, готовности к возникновению заболеваний опорно-двигательного аппарата и внутренних органов [125].

Место ДСТ в МКБ-10 не определено, хотя большинство ее признаков представлено в разных рубриках классификации, как, например, пролапс митрального клапана (I34.1), гипермобильный синдром разболтанности (M35.7) и др.



Диагностика ДСТ проводится при исключении наследственных нарушения СТ, т.е. дифференцированных форм. Последние имеют четко определенные критерии (Гентские, Вилльфраншские и другие) и выявленные моногенные изменения. Так, ведущими проявлениями синдрома Марфана являются расширение аорты, эктопия хрусталика, разнообразные скелетные аномалии, обусловленные мутациями в 15 хромосоме. Синдром Элерса-Данло – гетерогенная группа заболеваний, для которых характерна гиперрастяжимость, хрупкость кожи и ГМС. Молекулярно-генетическое обследование выявляет у таких детей разнообразные мутации.

В настоящее время предложено множество методик для диагностики ДСТ, которые оперируют разными параметрами и, соответственно, затрудняют унификацию подходов к выявлению распространенности данного состояния как в популяции в целом, так и среди отдельных групп пациентов [45, 74, 120].

Для скрининг-диагностики ДСТ применимы критерии Т. Милковска-Димитровой и А. Каркашева. В соответствии с ними выделяются главные и второстепенные фенотипические признаки ДСТ в виде изменений со стороны костей, кожи, сосудов и органа зрения [122]. Ряд исследователей для выявления ДСТ используют фенотипическую карту Glesby M.J., которая, к сожалению, не учитывает степень выраженности данного синдрома [385]. Российские исследователи предлагают свои варианты оценочных таблиц для определения наличия и степени тяжести ДСТ [1, 6, 96, 109, 113, 114]. В основу варианта, предложенного Н.П. Шабаловым и В.Г. Арсентьевым, положена оценка наличия и выраженности около 100 признаков ДСТ; Л.Н. Аббакумовой – 40 [1, 6]. Т.И. Кадурина использует диагностические таблицы, включающие наряду с внешними также висцеральные маркеры ДСТ, рекомендует использовать биохимическое подтверждение нарушений обмена веществ [109].

По данным разных авторов, ДСТ встречается у 20-70% детей в популяции [1, 6, 113, 122, 151]. По другим данным, внешние признаки ДСТ встречаются у 10-15% детей в популяции 18 с повышением частоты с увеличением возраста ребёнка [125]. Степень тяжести ДСТ также коррелирует с возрастом детей: чем старше дети, тем более выражена степень дисплазии, что говорит о прогрессивном течении диспластического процесса [114]. Конституциональная ГМС определяется у 7-20% взрослого населения, т.е. разброс значений также достаточно высокий [107, 120, 122]. По мнению ряда авторов, диагноз ДСТ ставится значительно реже, чем патология на самом деле встречается в популяции [34, 150, 166].

Многие фенотипические проявления ДСТ считаются одновременно и стигмами дисэмбриогенеза. При обнаружении 6-8 и более стигм можно думать о наличии ДСТ [110, 111, 133]. Некоторые исследователи использовали понятие суммарной соединительнотканной «стигматизации», основанной на подсчете всех имеющихся у индивида ее проявлений. В результате такого варианта подсчета низкий уровень «стигматизации» (до 5

признаков, включая внешние и висцеральные проявления ДСТ, а также стигмы дизэмбриогенеза) был выявлен у 37% больных, средний (6-8 признаков) – у 32%, а высокий уровень (9 и более признаков) – у 31% детей с хроническим гастродуоденитом (ХГД) [104].

Огромный разброс всех этих цифр обусловлен различными подходами к сравнению (группы здоровых детей и больных с различной патологией, кроме того, оценивалась частота в разных возрастных группах), но в целом определяется четкая зависимость распространенности ДСТ от возраста детей и наличия заболеваний. Другой причиной для различий в данных по распространенности ДСТ является использование разных диагностических подходов.



Таким образом, в доступной литературе мы сталкиваемся с разными определениями и методами диагностики ДСТ. В настоящее время нет единого мнения о классификации и названии форм ДСТ у детей и взрослых, отсутствуют общепринятые диагностические критерии. Максимально точное современное определение ДСТ дано в Российских рекомендациях «Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей: алгоритмы диагностики, тактика ведения» [108]. Главным в современном подходе к данной проблеме является не просто оценка самого факта наличия особенностей структуры и функционирования СТ, оценки степени выраженности данных изменений, но и выявление клинических особенностей различных заболеваний в зависимости от диспластического фенотипа.

Этиопатогенез ДСТ

СТ является самой распространенной тканью в организме. Мезенхимальное происхождение имеют кровь, костная, хрящевая ткани и собственно СТ, которая также различается по структуре и функциям (рыхлая, плотная, жировая, другие). Основные структурные элементы СТ представлены на рисунке 1. Клетки рыхлой СТ – это в основном 19 фибробласты и мигрирующие клетки крови, плотной – остеобласты и хондробласты. Главным отличием рыхлой ткани от других видов является наличие выраженного межклеточного вещества. Многие функции СТ выполняются за счет наличия в межклеточном веществе коллагеновых и эластиновых волокон, протеогликанов и гликопротеинов. Коллагеновые волокна придают прочность и позволяют растягиваться, эластические волокна возвращают ткань в исходное положение после ее растяжения. Основу аморфного межклеточного вещества составляют ГАГ, связанные с большим или меньшим количеством белка.

Соединительная ткань

клетки межклеточное вещество

фибробласты, макрофаги, плазмоциты,

тканевые базофилы, адипоциты, пигментоциты,

клетки адвентиция, лейкоциты,

тучные клетки

волокна основное вещество

коллагеновые эластические ретикулярные вода белки липиды

полисахариды Mg Ca K Na

(28 видов

коллагена)

протеогликаны гликозаминогликаны

сульфатированные несulfатированные

гепаран-сульфат гиалуроновая кислота

хондроитин-4-сульфат

хондроитин-6-сульфат

кератан-сульфат

гепарин

Рисунок 1 – Структура соединительной ткани

Основные функции СТ – это биомеханическая, трофическая, барьерная, пластическая, морфогенетическая [65, 75, 133]. Сложность морфологии и многообразие функций обеспечивают центральное место СТ в жизнедеятельности организма и предполагают ключевое участие основных ее элементов в развитии многих видов патологии.



Определение ДСТ указывает на полигенно-мультифакториальный характер возникновения данного состояния, что подтверждается его высокой распространенностью, условностью границ между нормой и патологией, тесной связью с возрастом, полом, внешними влияниями [6, 151, 154].

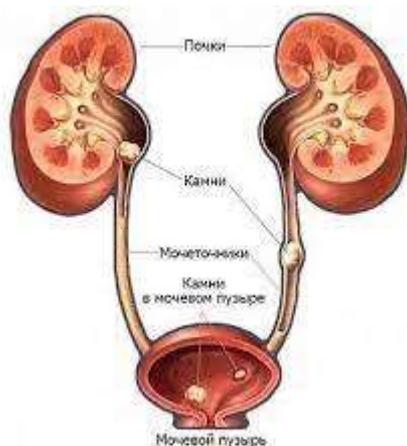
Многочисленные попытки установить причинно значимые гены ДСТ показали, что здесь нет какого-либо одного или нескольких генов, ответственных за возникновение изменений [14]. Предполагается, что некие мутации могут приводить к нарушению синтеза и пространственной организации коллагена, эластина, формирования компонентов экстрацеллюлярного матрикса, функционирования многочисленных ферментов, принимающих участие во внутри- и внеклеточном созревании коллагена и процессах фибриллогенеза [149]. Удлинение (инсерция) или укорочение (делеция) цепи коллагена, разнообразные точечные мутации, сопровождающиеся заменой даже одной аминокислоты, вызывают нарушение образования поперечных связей в молекуле коллагена,

уменьшение его термической стабильности, замедление спиралеобразования, изменение посттрансляционных модификаций и усиление внутриклеточной деградаци [164]. В патогенезе ДСТ играет роль дефицит различных кофакторов ферментов (меди, цинка, аскорбиновой кислоты, кислорода и др.), участвующих в образовании поперечных ковалентных связей, необходимых для стабилизации коллагеновых структур [84, 123, 156, 159].

Вполне логично предположить, что под маской ДСТ сегодня скрывается значительное количество генетически неоднородных моногенных наследственных нарушений СТ, обусловленных «мягкими» мутациями, протекающих со стертой клинической картиной, либо еще не диагностированные формы полигенной патологии [96, 101, 110]. Генетиков в дальнейшем ждет большая работа по выявлению многочисленных вариантов нарушений.

В настоящее время появились убедительные сведения о роли экзогенных факторов в развитии дезорганизации СТ. Разнообразие клинических проявлений ДСТ можно объяснить не только мутацией различных генов или вариабельной экспрессивностью одного из них, но и действием средовых факторов [33]. Диспластические изменения СТ могут быть обусловлены неблагоприятной экологической обстановкой, несбалансированным характером питания, стрессами, влиявшими на организм в процессе онтогенеза [110]. Многие признаки ДСТ совпадают с так называемыми стигмами дисэмбриогенеза, которые могут возникать под действием вирусов и бактерий, токсических воздействий и многих других причин. Разнообразные неблагоприятные факторы, воздействуя на плод во внутриутробный период, наслаиваются на генетическую предрасположенность и нарушают в различной степени его нормальный эмбриогенез. Результатом этого разнопланового воздействия становятся вышеуказанные изменения со стороны основных элементов СТ: волокон, ферментов, гликопротеинов и протеогликанов.

Таким образом, ДСТ представляет собой многоуровневый процесс, связанный как с количественными, так и с качественными изменениями основных структур СТ. В патогенез вовлекаются общие ферментные системы и различные структурные белки внеклеточного матрикса. Причинами ДСТ являются генетическая предрасположенность, обусловленная суммирующим действием полиморфных аллелей большого числа генов и провоцирующее действие различных внешних факторов [108]. Многочисленные попытки изучения проблемы не привели к полной ясности, исследования в данном направлении должны быть продолжены.



Проявления ДСТ со стороны кожи и костной системы

СТ очень широко распространена в организме, что обуславливает широкое разнообразие проявлений нарушения её развития и функционирования. Большинство из них представлено в виде фенотипических и висцеральных маркеров ДСТ. Проявления ДСТ могут быть обнаружены практически в любой системе органов.

Самыми частыми эктодермальными маркерами ДСТ считаются стрии и пятна, гиперрастяжимость кожи, тонкая бархатистая кожа с выраженной сосудистой сетью и очагами, похожими на «папиросную бумагу», кисты [14]. К фенотипическим проявлениям ДСТ относятся также голубые склеры, келоидные рубцы, тонкие, ломкие волосы и ногти, участки алопеции, грыжи [117, 147]. У детей с ДСТ нередко ушные раковины мягкие, сворачиваются в трубочку. Ряд исследователей обращают внимание на склонность пациентов с ДСТ к развитию атопического дерматита [116, 161, 166].

Фенотипические и органические проявления ДСТ зависят от того, какая СТ поражена в большей степени – плотная или рыхлая [106, 157]. Так, скелетные изменения являются результатом поражения, в первую очередь, плотной оформленной СТ и нарушением строения хряща. У больных с ДСТ нередко определяется задержка созревания эпифизарной зоны роста хряща, что клинически выражается удлинением трубчатых костей и высоким ростом [159]. Наиболее частыми проявлениями ДСТ со стороны костной системы являются воронкообразная или килевидная деформации грудной клетки, искривления позвоночника, носовой перегородки и костей конечностей, плоскостопие, ГМС. К маркерам ДСТ относятся изменения со стороны ротовой полости: готическое нёбо, аномалии прорезывания и скученность зубов, нарушения прикуса, др. [87, 145].

Классическим проявлением ДСТ считается ГМС. Она определяется как превышение объема движений в одном или нескольких суставах по сравнению со среднестатистической нормой. Хотя это состояние описано А. Черногубовым более 100 лет назад, вопрос о том, что принимать за норму объема движений и что относить к гипермобильности, окончательно не разрешен. Это особенно трудно определить у детей, поскольку для них характерна физиологическая ГМС, обусловленная незрелостью СТ.

Для объективной оценки подвижности суставов предложены различные диагностические критерии. Наиболее известны из них критерии С. Carter и J. Wilkinson в модификации Р. Beighton (1973). Они включают оценку способности человека выполнять 5 движений по сгибанию или переразгибанию в суставах конечностей.

Развитие ГМС связывают с изменением структуры и соотношения различных типов коллагена [159]. Изучение кожных биоптатов при ГМС выявило изменение соотношения коллагенов I и III типов в пользу III типа, который в норме преобладает на эмбриональном этапе развития. При электронном микроскопии отмечено значительное уменьшение количества «толстых» и увеличение «тонких» коллагеновых волокон, а также

повышение содержания основного вещества, эластина и фиброцитов в ретикулярной строме. Как следствие слабости связочного аппарата развивается гиперлаксация во всех или нескольких суставах, формируется неправильная осанка, кифоз, гиперлордоз, дископатия, сколиоз, плоскостопие, *genu recurvatum*, пр. [64, 96].



Причиной деформаций грудной клетки является неполноценность реберных хрящей, тенденция к остеопении [75, 95, 159]. В них обнаруживаются дистрофические изменения хондроцитов, нарушение формирования хондриновых волокон – отсутствие пучковости, появление продольных щелей, истончение. В основном веществе реберных хрящей выявлено нарушение сульфатирования ГАГ в виде снижения содержания хондроитин-4- и хондроитин-6-сульфатов, отчетливое возрастание количества гликопротеидов, избыток и перераспределение в клеточном матриксе коллагена V типа, появление коллагена III и IV типов, которые в норме в хряще не встречаются [100].

Повышенная подвижность в суставах у части пациентов сопровождается длительными (более 3 месяцев) болевыми ощущениями, в таком случае речь должна идти о синдроме ГМС. Последний рассматривается как наследственное системное невоспалительное заболевание СТ и относится к дифференцированным формам несостоятельности СТ. Синдром ГМС обусловлен мутациями в 30 различных

генах, и, как правило, носит семейный характер. По данным Т. Милковска-Димитровой, полиартралгии при синдроме ГМС отмечаются у 33% детей, чаще у девочек [132].

Разброс данных по распространенности ГМС в популяции достаточно широк: от 6,9% до 31,5% в зависимости от возраста, пола, нации, составляя в европейских странах в среднем 10%, в африканских и азиатских – 15-25% [20, 99, 107]. Так, при обследовании 1300 человек в возрасте 18-25 лет в Словакии ГМС выявлена почти у 30% обследованных молодых людей, генерализованная форма – у 0,7%. Соотношение лиц мужского и женского пола было одинаковым [123]. В других исследованиях среди лиц с ГМС преобладали женщины в различном соотношении с мужчинами – 6:1 и даже 8:1 [107].

Среди детей повышенная подвижность в суставах выявлена у 6,7% – 39,6% [222, 238, 240, 289, 383]. По данным литературы ГМС достигает максимума к 3 годам и встречается примерно у 50% детей этого возраста [20]. В дальнейшем происходит снижение ее частоты по мере созревания СТ. В г. Иваново у детей от 2 до 7 лет ГМС определялась в 22,8% случаев, соотношение мальчиков и девочек в этом возрасте составило 1,5:1 [34, 125]. В другом исследовании среди 100 учеников 16-17 лет ГМС выявлена у 52%, в том числе выраженная – у 16%. В этой группе девочки встречались почти в 3 раза чаще, чем мальчики [20]. ГМС выявляется намного чаще при ДСТ, чем в популяции. Считается, что она встречается более чем у половины лиц с ДСТ, варьируя в разных группах от 40 до 90% [20, 138, 119].

Таким образом, проявления ДСТ со стороны кожи, костной системы являются типичными. Некоторые разногласия среди исследователей встречаются при определении наиболее значимых, весомых признаков из данной группы маркеров. Оценка ГМС, выполненная в популяции и среди пациентов с различной патологией, выявила большой разброс результатов, что объясняется разными авторскими подходами и разными группами исследования.

ДСТ и сердечно-сосудистая система

При ДСТ широко распространены и весьма разнообразны сердечно-сосудистые изменения. В 1990 г. терапевты и кардиологи выделили диспластические изменения сердца в самостоятельную нозологическую форму [150]. Диспластическое сердце – сочетание конституциональных, топографических, анатомических и функциональных особенностей сердца у человека с ДСТ. Они включают пролапсы клапанов сердца, эктопически крепящиеся хорды (ЭКХ) левого желудочка, трабекулы, аневризмы межпредсердной перегородки и синусов Вальсальвы, расширение корня аорты и легочной артерии, бicuspidальную аорту, другие малые аномалии развития сердца (МАРС) [19, 104, 113]. Частота диспластического сердца составляет 86% среди лиц с ДСТ [38].



Довольно часто встречается пролапс митрального клапана (ПМК): у 22,5% в популяции детей в возрасте до 12 лет и чаще среди детей с ДСТ – в 45-68% случаев [21, 38, 59, 62, 98, 128]. Установлено, что для детей с ПМК характерны другие проявления ДСТ: в 2 раза чаще встречается ГМС, плоскостопие, изменения кожи, у 40% нарушения зрения [118]. И, наоборот, при ГМС выявлена высокая частота встречаемости ПМК (80%) и пролапса трикуспидального клапана (50%) [117].

Понятие ПМК включает разные состояния – от безобидного ДоЭхоКГ-феномена, возникающего из-за избыточной длины створок или их высокой эластичности у лиц молодого возраста и детей; МАРС, сопровождающих различные по генезу заболевания СТ, до моногенных вариантов ПМК

(семейный, миксоматозный ПМК). Последние варианты проявляются миксоматозной дегенерацией створок клапана, обусловленной нарушением метаболизма коллагена, прежде всего III типа, и относятся к наследственным нарушениям СТ [151, 165].

Изменения строения внутрисердечных структур и/или ритма сердца найдены у 84,5% женщин молодого возраста с ДСТ [145]. Этиопатогенез аритмий у них является многофакторным, ведущая роль в нем принадлежит дисфункции миокарда левого желудочка, а также гипоталамической недостаточности [85, 133]. Изменения ЭКГ выявлены у 99,1% обследованных детей с ДСТ (в среднем 2,2 ЭКГ-феномена на ребенка) [6, 12, 17, 53, 146]. Важнейшую роль в возникновении нарушений ритма играют ПМК и аномально расположенные трабекулы (АРТр) левого желудочка.

В литературе подчеркивается, что диспластические изменения сердца могут приводить к развитию таких осложнений, как нарушения ритма и проводимости, инфекционный эндокардит, тромбоэмболия различных сосудов и внезапная сердечная смерть [63, 83, 188].

Весьма частое клиническое проявление ДСТ – варикозное расширение вен нижних конечностей. При морфологическом исследовании таких вен в начальной стадии патологического процесса отмечается скопление фибронектина на внутренней оболочке сосуда. В дальнейшем повреждаются миоциты, эластические волокна, возрастает количество коллагена I типа с последующим исходом в фиброз [117, 161]. У пациентов с выраженной манифестацией признаков ДСТ высока частота нарушений кровотока магистральных артерий шеи и сосудов другой локализации [2, 6, 54, 57]. Стоматологами у них выявлены снижение кровотока в пародонте, локальная повышенная извитость вен и артерий [125].

Таким образом, изменения со стороны сердца и сосудов при ДСТ широко распространены, поэтому комплексное обследование пациента с ДСТ должно обязательно включать оценку состояния сердечно-сосудистой системы. Разброс данных о частоте встречаемости и клинической значимости

отдельных феноменов при ДСТ достаточно широк и требует дальнейшего исследования.

ДСТ и пищеварительный тракт

ПТ как один из наиболее богатых коллагеном органов при ДСТ неизбежно вовлекается в патологический процесс. Частое обнаружение диспластических признаков у детей с гастроэнтерологическими заболеваниями (от 30 до 72%) и, наоборот, высокая частота встречаемости патологии ПТ на фоне данного синдрома (57-88%) подтверждают их взаимосвязь [50, 146, 154, 162].

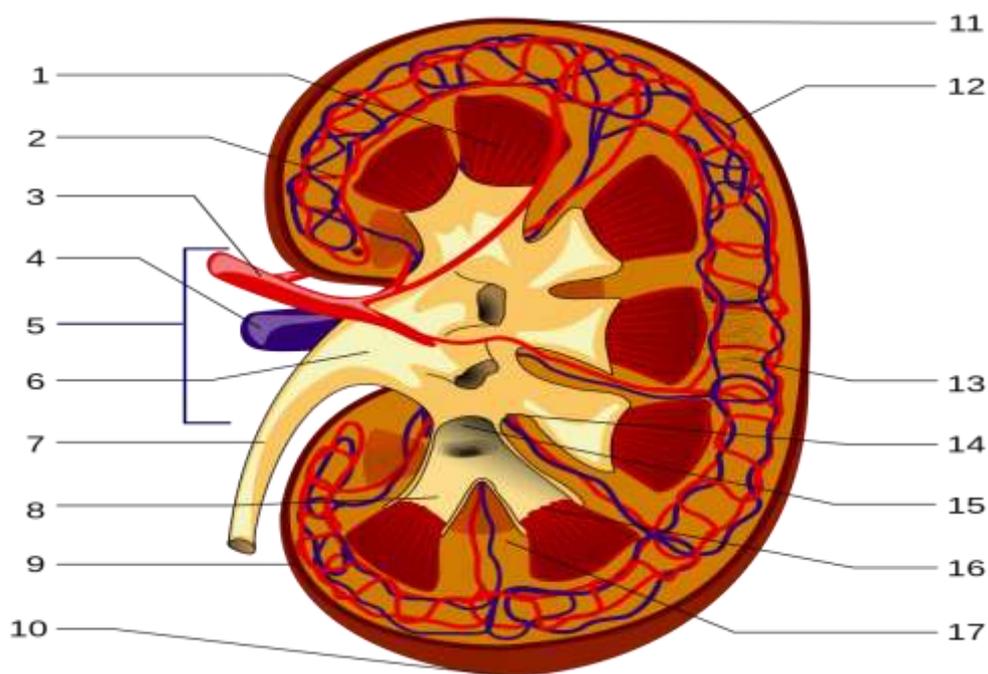
К числу диспластикозависимых изменений ПТ и гепатобилиарной системы относят недостаточность кардии, патологические рефлюксы, перегибы и деформацию желчного пузыря, птозы органов, микродивертикулез кишечника, долихосигму, нарушения эвакуационной функции различных отделов пищеварительной трубки [80, 92]. У пациентов с ДСТ зафиксирована также склонность к более редким вариантам забросов – из толстой кишки в тонкую через Баугиниеву заслонку [73, 129, 151].

Клиническая картина ХГД, ГЭРБ на фоне ДСТ у детей оценивается по-разному. Если большинство исследователей сходится во мнении, что заболевания дебютируют раньше (в среднем на 1,5, а по некоторым данным – на 4 года), нередко уже в возрасте 5-7 лет [149, 154], текут торпидно, длительно, со склонностью к ранней хронизации процесса, то яркость клинической картины оценивается притиворечиво. В одних работах говорится о более выраженных признаках абдоминального и диспепсического синдрома с тошнотой и сниженным аппетитом, о более выраженных воспалительных изменениях слизистой оболочки при гастродуодените [142, 154]. Другие авторы, наоборот, отмечают скудную клиническую симптоматику с минимальным болевым синдромом и признаками слабовыраженной желудочной диспепсии [50, 146, 152].

Склонность к деструктивным процессам в ПТ у детей на фоне ДСТ отмечена в нескольких работах [50, 121, 158, 166]. По данным одних авторов,

эрозии в желудке и двенадцатиперстной кишке встречались у 34-47% детей с ХГД и дисплазией, по данным других намного чаще – у 80-90% больных [3, 50, 121]. У детей с ДСТ воспалительные изменения верхних отделов ПТ иногда осложнялись перфорацией и кровотечением [7, 113].

Ряд авторов отмечают распространенный характер поражения ПТ у пациентов с ДСТ с развитием пангастрита, тотальным поражением двенадцатиперстной кишки (ДПК), вовлечением различных отделов ПТ [108]. У больных с диспластическим фоном чаще, чем без него, диагностируются кариез (86%), реактивные изменения поджелудочной железы (62%), аномалии строения желчного пузыря (42%), хронический колит (30%), функциональные нарушения кишечника [50, 135, 149]. Обращает на себя внимание большой разброс данных, которые мы встречаем у разных авторов, что, по всей видимости, связано с различными методическими подходами и неоднородными группами обследуемых пациентов.



Морфологическая картина слизистой оболочки верхних отделов ПТ демонстрирует более выраженные воспалительные изменения на макро- и микроскопическом уровне у детей с ДСТ с формированием лимфоидных фолликулов [16, 118, 142, 154]. На фоне дисплазии при эзофагите выявлена

выраженная инфильтрация эпителия пищевода нейтрофилами и подлежащей стромы мононуклеарами [16]. Морфометрия слизистой оболочки желудка у диспластиков показала противоречивые результаты: в одних работах указывается на снижение её толщины в антральном отделе желудка, не достигая степени атрофии [104, 136], в других – на атрофию слизистой в теле желудка и диффузную инфильтрацию в антральном отделе [114]. В биоптатах слизистой оболочки ДПК были зафиксированы явные признаки деструкции СТ в виде накопления ГАГ, изменения формы эластиновых волокон, а также скудной эозинофильной инфильтрация и гиалиноза сосудов [50,110]. Репаративные процессы у этих пациентов отличались преимущественным образованием коллагена III типа и атрофией слизистой оболочки [164].

ДСТ выступает в роли фактора, усугубляющего выраженность клинических симптомов при синдроме раздраженного кишечника. Указанное заболевание у диспластиков характеризуется большей степенью висцеральной гиперчувствительности и большей выраженностью вегетативной дисфункции, тревожностью [40, 67]. Частые обострения заболевания в течение года, появление спонтанных абдоминальных болей, возникающих обычно в вечернее время, перед дефекацией и при задержке стула более 2 суток, наличие нескольких зон пальпаторной абдоминальной боли одновременно – это особенности течения синдрома раздраженного кишечника на фоне ДСТ. Для детей дошкольного возраста, страдающих данной патологией, более типично развитие варианта поражения кишечника с преобладанием запоров, для детей подросткового возраста характерен вариант синдрома раздраженного кишечника с преобладанием болей и метеоризма [104, 106].

Предлагаются разные объяснения особенностей течения патологии ПТ на фоне ДСТ [14, 16, 26, 29]. Подчеркивается роль нарушения слизеобразования (уменьшение нейтральных гликопротеинов), что указывает на дисфункцию эпителиоцитов и может привести к снижению

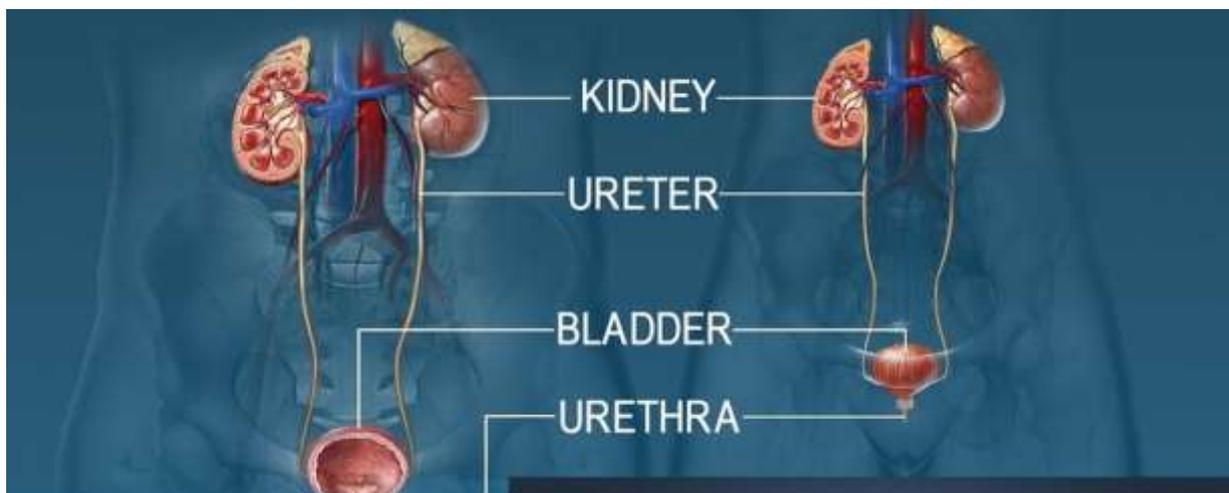
резистентности гастродуоденальной слизистой [124]. В других работах, наоборот, выявлена повышенная секреция слизи в биоптатах из желудка и ДПК у детей с эрозивным гастритом и ДСТ [121]. У них зарегистрировано увеличение соотношения сиалогликопротеинов к фукозогликопротеинам в желудочном соке, что обуславливает дестабилизацию защитных функций слизистых оболочек. Снижение уровня связанной с белками фукозы, метаболита гликопротеинов, на фоне увеличения белков у таких пациентов может свидетельствовать о возможности частичного распада гликопротеинов еще до выхода их в желудочный сок и выработки «незрелого» (бедного гликопротеинами) желудочного секрета [121, 130]. Еще одним механизмом развития патологии ПТ считается нарушение эпителиально-стромальных взаимоотношений при воспалении, которые регулируются в том числе и системой местного иммунитета [121, 130].

Рецидивирующий характер воспалительных заболеваний желудка и ДПК объясняется нарушениями в иммунной системе (недостаточностью клеточного, фагоцитарного и гуморального звеньев) [60, 151], высокой активностью свободно-радикального окисления мембранных липидов [51], а также недостаточностью фибробластов при ДСТ, отражающейся на выработке ГАГ, и дефиците определенных типов коллагена, что может приводить к замедленной регенерации и дестабилизации слизистой защиты [118, 121]. У ряда пациентов обнаруживаются антитела к коллагену, эластину, тканям тонкого и толстого кишечника, печени [155].

Некоторые гастроэнтерологи подчеркивают роль кишечного дисбиоза в развитии ДСТ. По их мнению, микроорганизмы, продуцирующие ферменты, участвуют в метаболизме СТ и ее деструкции, влияя таким образом на развитие диспластических изменений [72, 150, 163].

Были предприняты многочисленные попытки установить наиболее информативные маркеры, которые бы достоверно указывали на наличие того или иного варианта заболевания ПТ у детей [8]. Однако выяснилось, что эти признаки неспецифичны и встречаются при разных формах патологии. Тем

не менее, во многих работах подтверждена следующая закономерность: патология ПТ встречается чаще и протекает тяжелее при большем числе фенотипических маркеров ДСТ у ребенка [37].



Таким образом, у детей с ДСТ нередко возникают патологические изменения в ПТ. Это проявляется предрасположенностью к возникновению эрозивно-язвенных процессов, рефлюксов в различных отделах ПТ и других нарушений моторики. Характер и причины этих изменений, по данным разных авторов, различны, данные порою противоречивы. Отсутствуют сведения об особенностях течения заболеваний ПТ у пациентов с разными диспластическими фенотипами. С учетом высокой распространенности патологии ПТ в детской популяции, хронизации многих заболеваний, их влиянии на качество жизни, в том числе во взрослом состоянии эта проблема является, безусловно, актуальной и требует дальнейшего исследования.

ДСТ и мочевыделительная система

Значительное количество СТ содержится в структурах МВС. ДСТ довольно часто сочетается с патологией почек [41, 96, 110, 147]. По данным разных авторов ДСТ встречается у 23-80% таких пациентов [6, 52, 353]. И, наоборот, в группе детей, имеющих признаки ДСТ, распространенность патологии МВС также высока и составляет 38-80% [42, 103, 110].

Шальнова С.Н. выявила фенотипические различия проявлений ДСТ у детей с разной патологией почек. Так, при пиелонефрите и

тубулоинтерстициальном нефрите чаще встречались астеническое телосложение, долихостеномелия, ГМС, тонкая растяжимая кожа. В отличие от них для детей с гломерулонефритом больше характерны нормостеническое и гиперстеническое телосложение, гипотелоризм глаз, низкий рост волос на лбу, ямка на подбородке. При пиелонефрите чаще встречались изменения со стороны костной системы: деформация позвоночника, арахнодактилия, плоскостопие. Общими симптомами для всех заболеваний являлись высокое небо, сандалевидная щель, гипертелоризм сосков, деформация ушных раковин [106]. Висцеральными маркерами ДСТ со стороны МВС считаются следующие признаки: нефроптоз, атония чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), дисметаболическая нефропатия (ДМН), ПМР [110].

Как же протекают различные заболевания МВС у детей на фоне ДСТ и при её отсутствии? Целый ряд исследований посвящен сравнению особенностей хронического пиелонефрита (ХрПН), их выводы нередко противоречивы. По данным ряда авторов дебют заболевания возникал позднее у детей с ДСТ (11,9±0,96 лет), что объясняется постепенным нарастанием мезенхимальной недостаточности в пре- и пубертатном периодах [133, 145]. Нередко первое проявление пиелонефрита было спровоцировано физическими нагрузками. В то же время другие исследователи зарегистрировали более раннее начало заболевания у детей с тяжелой степенью ДСТ по сравнению с детьми без ДСТ [115]. По мнению ряда авторов у детей с ДСТ в более ранние сроки формируется ХрПН и хроническая болезнь почек [48, 101], чаще возникает камнеобразование в мочевых путях [115]. ХрПН у больных с ДСТ в 75% случаев протекает на фоне аномалий структуры и расположения почек, уменьшения объема почки и увеличения объема лоханки.

Большинство авторов отмечают часто рецидивирующее течение ХрПН у детей с ДСТ [48,102, 114]. При тяжелой степени дисплазии обострения могут наблюдаться до 4-6 раз в год [114]. О.В. Сидорович и соавт. выявили

хроническое рецидивирующее течение у большинства детей с обструктивным пиелонефритом (81%) и лишь у части (29%) – латентное [96, 112]. Н.В. Вьюшкова обратила внимание на формирование неполной клиничко-лабораторной ремиссии у лиц молодого возраста (18-35 лет) при ХрПН, что объясняется сниженным иммунным ответом на инфекционное воздействие у пациентов с ДСТ [48]. По данным других авторов вторичный пиелонефрит (обструктивный и дисметаболический) на фоне ДСТ даже в период клиничко-лабораторной ремиссии характеризуется высоким процентом уродинамических и функциональных нарушений [90, 104, 114].

Степень выраженности клинических проявлений ХрПН у диспластиков разными авторами оцениваются по-разному. Так, одни считают, что он протекает малосимптомно, латентно, проявляется, как правило, лишь мочевым синдромом, характеризуется двусторонним поражением [42, 48]. По результатам других исследований клинические признаки при обострении ХрПН не отличались у детей обеих групп [105]. В то же время многие авторы отмечают, что у детей с ДСТ активность воспалительного процесса во время обострений была выше, чем у пациентов группы сравнения [114, 123, 133]. По данным литературы у больных ХрПН на фоне ДСТ лабораторные изменения обычно носят умеренно выраженный характер. При сравнении с пациентами с пиелонефритом без ДСТ чаще выявляются микрогематурия (73% и 20% соответственно) [26], маркеры повреждения почек в виде микроальбуминурии и лейкоцитурии, коррелирующие с прогностической значимостью ДСТ, наличием аномалий почек и нарушениями почечной гемодинамики. У лиц молодого возраста с ХрПН и ДСТ выявлена скрытая дисфункция клубочков и канальцев, снижение скорости клубочковой фильтрации и функционального почечного резерва [42]. При тяжелой степени ДСТ диагностированы парциальные нарушения тубулярных функций почек в виде снижения концентрационной функции, никтурии, нарушения секреции и экскреции радиофармпрепарата по данным динамической реносцинтиграфии [114].

Ряд исследователей выявили изменения показателей доплерографии сосудов почек, в том числе повышение скоростных показателей в почечных артериях [6, 42, 48]. Интересно, что, по мнению одних авторов, доминируют изменения в крупных почечных артериях (в основной почечной и интратренальных) [48, 105], по мнению других, – в средних и мелких (сегментарных и междолевых) [114, 118]. Третья группа авторов обращает внимание на множественные крупные аневризмы почечных сосудов с высоким риском развития вазоренальной гипертензии [48.]. В других работах изменение гемодинамики, напротив, характеризуется снижением скоростных показателей и индексов периферического сопротивления на уровне стволовых почечных артерий и сосудов среднего калибра. На уровне артерий мелкого калибра у детей с ДСТ выявлено снижение максимальной систолической скорости кровотока. Эти изменения прямо соотносятся со степенью тяжести ДСТ [115, 125].

Литературные данные свидетельствуют о влиянии ДСТ на течение не только пиелонефрита, но и других заболеваний почек [104, 106, 127, 150, 152, 165]. Установлена высокая частота ДСТ у детей с разными формами гломерулонефрита [162]. У таких пациентов заболевание нередко является резистентным к терапии, неблагоприятный прогноз является следствием поражения не только почек, но и сердца [103].

Проявления ДСТ у детей с оксалатными нефропатиями изучено О.А. Игнатовой и соавт. Связь данного исследования с проблемой ДСТ обусловлена тем, что щавелевая кислота является конечным продуктом обмена ряда веществ, участвующих в обмене СТ (аминокислоты глицин, серин, гидроксипролин). По результатам работы у детей с ДМН диспластические изменения встречались чаще, чем у здоровых в контрольной группе. В то же время проявления ДСТ были более выраженными у детей с ХрПН по сравнению с пациентами с ДМН [104, 127]. И.Н. Захарова и соавт. показали, что у большинства детей с интерстициальным нефритом также имеются многочисленные признаки

дисэмбриогенеза СТ, которые характеризуются, в том числе, аномалиями развития мочевой системы [95]. Диспластические изменения могут касаться и мочеточников. По данным литературы при врожденном мегауретере в стенке мочеточника имеет место гиперплазия СТ вплоть до тотального замещения всех слоев стенки мочеточника, гиперплазия коллагеновых и эластических волокон, фрагментация и дискоординация мышечных волокон, сегментарная гипоплазия мышечного слоя, что приводит к функциональной обструкции в дистальном сегменте мочеточника [65, 98].

Хронический цистит у детей с ДСТ имеет ранний дебют заболевания, более длительное малосимптомное течение с частыми обострениями, встречаются более тяжелые формы (гранулярная и буллезная). Цистит нередко протекает на фоне нейрогенной дисфункции мочевого пузыря преимущественно по гипорефлекторному типу, имеет осложненное течение, высокий процент выявления ПМР, ХрПН, рефлюкс-нефропатии и врожденных аномалий развития почек [14, 19].

Таким образом, многочисленные работы доказали, что ДСТ является фактором, способствующим формированию патологии МВС у детей. В то же время результаты исследований не однозначны, порою противоречат друг другу. Отсутствуют информация об особенностях заболеваний МВС у пациентов с разными диспластическими фенотипами и разной степенью выраженности несостоятельности СТ. В ряде работ предпринята попытка изучения механизмов реализации влияния ДСТ на развитие патологии МВС у детей, но они не до конца установлены.

ДСТ и другие системы органов

СТ находится практически во всех органах и структурах, поэтому проявления её несостоятельности также распространены в организме с большей или меньшей степенью выраженности.

Так, со стороны дыхательной системы к признакам ДСТ относятся бронхоэктазы, спонтанный пневмоторакс, кисты и гипоплазия легких [10, 28, 32, 35, 100]. У детей с признаками ДСТ в 2,5 раза чаще, чем в группе

сравнения, встречаются аномалии ветвления бронхов [51], деструкция межальвеолярных перегородок и апикальные буллы, трахеобронхомегалия и трахеобронхомаляция, вызванные патологией обмена СТ [111, 150].

У пациентов с ДСТ тяжелее протекают заболевания дыхательной системы, нередко возникают осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы [139, 140, 151]. Типично присоединение бронхиальной обструкции при пневмониях. Для бронхиальной астмы на фоне ДСТ характерны более ранний дебют заболевания (в 5 и 6,5 лет соответственно), меньшая устойчивость к эмоциональным и физическим нагрузкам, нетипичное и более тяжелое течение, высокий процент сопутствующих заболеваний [34, 43, 137, 292]. При лечении таких пациентов требовалось длительное применение бронхолитической и кортикостероидной терапии [51, 92]. По данным одних авторов, наследственность по аллергическим заболеваниям отягощена лишь у 27% детей с бронхиальной астмой и ДСТ, тогда как в группе сравнения этот показатель составил 85% [51]. По данным других, у детей-диспластиков, наоборот, чаще отмечается отягощенная наследственность и повышенный уровень Ig E [33, 137].

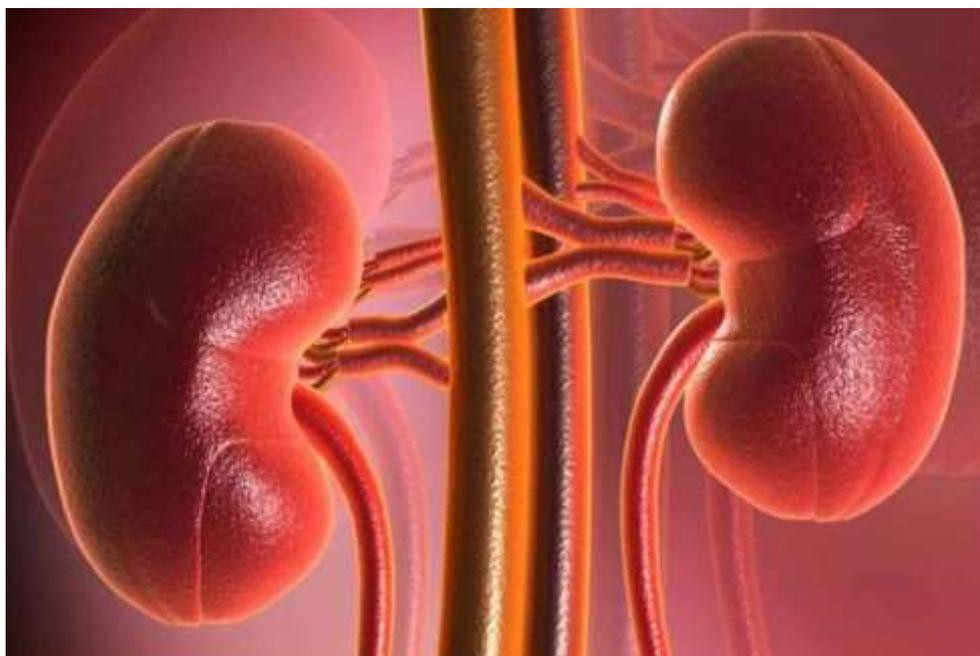
Клетки крови и кроветворная ткань эмбриогенетически имеют мезенхимальное происхождение и являются разновидностью СТ. Для детей с ДСТ характерны экхимозы, повторные носовые кровотечения, повышенная кровоточивость десен, длительные и/или обильные менструации, длительные кровотечения при порезах [18, 110].

В литературе приводятся данные о нарушениях в различных звеньях системы гемостаза при этом синдроме: тромбоцитопатии, снижение активности факторов свертывающей системы, нарушение конечного этапа свертывания крови [6, 15, 58]. В целом эти симптомы свидетельствуют о нарушениях сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев системы гемостаза при ДСТ [15, 153].

Интересно, что в разных исследованиях по изучению агрегационной способности тромбоцитов получены отличающиеся результаты. Так, в одних

работах выявлено снижение агрегационной функции тромбоцитов [5, 19], в других, наоборот, – повышение, а также активация коагуляционного звена гемостаза в виде гиперкоагуляции и тромбинемии [76]. Противоречивые данные получены в других исследованиях, где у одних и тех же пациентов с ДСТ выявлено одновременно повышение агрегации тромбоцитов и эритроцитов, снижение деформируемости красных клеток крови, увеличивающие риск тромбообразования, и снижение фибринолиза, факторов свертывания крови, ведущие к гипокоагуляции [24, 58, 119]. Даже в Российских рекомендациях приводятся данные о разнонаправленных изменениях в системе крови у детей с ДСТ, а именно снижение или увеличение агрегационной функции тромбоцитов; увеличение или снижение фибриногена; увеличение или снижение уровня антигена фактора Виллебранда или его ингибитора [108]. В ряде работ у детей с ДСТ продемонстрированы изменения эритрона [104, 141].

«Гематомезенхимальные дисплазии – пестрая и не до конца ещё расшифрованная палитра нарушений гемостаза», – писал З.С. Баркаган [15]. Пожалуй, эта фраза наилучшим образом объясняет современное состояние проблемы.



Наряду с нарушениями в системе гемостаза у девушек с ДСТ обнаружены отклонения менструальной функции, проблемы с течением

беременности и родов [134, 138, 155]. Показано, что ДСТ отягощает течение эндокринной патологии [144]. Повышенная частота образования аневризм сосудов, кист головного мозга – еще одна особенность пациентов с ДСТ [91, 154]. Со стороны нервной системы, по мнению ряда авторов, у детей с ДСТ наблюдаются различного рода астено-невротические проявления [1, 40, 88, 132, 146, 156]. К этому можно добавить высокие показатели личностной тревожности, завышенный уровень нейротизма и низкие показатели самооценки детей с выраженными признаками ДСТ [112]. Возможно, изменения личности носят вторичный характер и связаны с формированием «комплекса неполноценности» у лиц, имеющих те или иные физические дефекты [130, 135, 137]. Исходным фоном для формирования вегетососудистой дистонии (ВСД) при ДСТ являются слабость субэндотелиального слоя сосудов, аномалии развития и ослабление связочного аппарата позвонков [40, 112, 150].

При ДСТ чрезвычайно распространена патология органов зрения. К фенотипическим маркерам ДСТ принято относить голубые склеры, миопию, гиперметропию, астигматизм, ангиопатию и отслойку сетчатки, подвывих хрусталика, косоглазие, увеличение длины глазного яблока, плоскую роговицу [4, 11, 77,]. Большинство исследователей отмечают сочетаемость патологии зрения и признаков ДСТ у детей с разной соматической патологией, статистически значимо превышающее средние популяционные данные [51, 77].

Многие авторы акцентируют внимание на полиорганном характере диспластических проявлений у детей с ДСТ [6, 89, 147]. Так, сочетание поражения 7 систем встречалось у 25% детей с бронхолегочной патологией и ДСТ [51, 136], 3 систем – у 2/3 пациентов с ХрПН и ДСТ [114]. В другой работе многочисленные признаки ДСТ сердца выявлены у 70-74% детей с пиелонефритом и гломерулонефритом [52].

По данным В.Г. Арсентьева в среднем у ребенка с ДСТ обнаруживается более 8 маркеров (4 со стороны сердца, 1,3 со стороны органов брюшной

полости, 3,2 со стороны шейных позвонков и сосудов). Некоторые из них можно отнести к функциональным (изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), наличие асимметрий кровотока при ультразвуковом исследовании (УЗИ), нестабильность шейного отдела позвоночника, деформации желчного пузыря), другие носят морфологический характер (гипоплазия и подвывих шейных позвонков, малые аномалии сердца) [6]. Сочетание ДСТ с полиорганными нарушениями, по мнению автора, диагностируется более чем в 50% случаев.

И аналогичных примеров в литературе можно найти великое множество [89, 132, 134]. Высокая частота ДСТ при различных заболеваниях свидетельствует о системности поражения, что связано с «вездесущностью» СТ, составляющей строму всех органов и тканей. Одним из объяснений данного факта является совпадение сроков дифференцировки соединительнотканых структур сердца, сосудов, кожи, почек, позвоночника в период внутриутробного развития [52, 78]. Воздействие экзо- и эндогенных неблагоприятных факторов в это время приводит к возникновению сложных патологических нарушений и полисистемности поражения [49, 56].

«Можно полагать, что предрасположенность к определенным болезням или к их хронизации может быть обусловлена врожденной неполноценностью СТ. В связи с этим следует, что ее выявление имеет большое значение не только для оценки общего состояния здоровья ребенка, но и для профилактики возможных заболеваний, дифференциальной диагностики, рационального лечения, предупреждения хронизации процесса», – пишет Т.И. Кадурина [110].

Таким образом, в большинстве исследований рассматриваются проявления ДСТ отдельно со стороны какой-то одной системы органов, в то время как организм – это единая система. Проблема ДСТ комплексная, требующая целостного подхода.

Биохимические изменения, характерные для ДСТ

В диагностике ДСТ имеют значение биохимические методы исследования, позволяющие оценить состояние обмена веществ СТ, уточнить диагноз, прогнозировать течение заболевания и судить об эффективности реабилитационной терапии [58]. Процессы синтеза и распада элементов СТ у детей обычно идут одновременно. По интенсивности выделения оксипролина, главной аминокислоты коллагена, и других аминокислот можно судить об активности его катаболизма. Генетические дефекты синтеза коллагена приводят к уменьшению его поперечных связей и возрастанию количества легкорастворимых фракций. Именно поэтому при разных формах ДСТ отмечается увеличение оксипролина в сыворотке крови и в суточной моче прямо пропорционально тяжести патологического процесса [22, 65]. В то же время в другой работе показано, что оксипролин в суточной моче и магний в ротовой жидкости не изменялись у молодых людей с ГМС [126]. В ряде работ уточняется, что о деструкции коллагена свидетельствует уровень свободного оксипролина, а пептидосвязанная фракция и коэффициент свободный/пептидосвязанный оксипролин отражают процесс образования коллагена [121, 137].

О катаболизме межклеточного вещества судят по величине экскреции ГАГ [60, 110, 132]. У больных с различными клиническими вариантами болезней СТ наблюдается их повышенное выведение с мочой, изменение соотношения разных фракций (снижение кератан-сульфатов, ГАГ III вида в структуре общих ГАГ) [1, 22, 146]. Ряд авторов в качестве информативных лабораторных маркеров состояния СТ предлагают определять уроновые кислоты и гексозы сульфатированных и суммарных ГАГ, фибронектин сыворотки крови [45, 164].

Показано, что оксипролин и ГАГ в суточной моче превышали возрастную норму практически у всех детей с врожденным мегауретером. При этом нарушения метаболизма легкой степени (показатели не превышали 50% от нормы) отмечались у 23% обследованных детей, нарушения средней

степени тяжести (превышение показателей составляло 50-100%) – у 43%, тяжелые нарушения метаболизма (показатели более 100% от нормы) – у 31% пациентов [150, 165].

Интересные биохимические исследования проведены в Ижевске. У детей с ДСТ и ХГД выявили повышение содержания ФНО- α и различных показателей обмена коллагена (свободного, пептидносвязанного и белоксвязанного оксипролина). В большей степени изменения были выражены при *Helicobacter pylori*-ассоциированном варианте гастрита. По мнению авторов, под влиянием повреждающих факторов эпителиальные клетки желудка способны синтезировать ФНО- α . Он, в свою очередь, действуя как паракринная или аутокринная субстанция, вызывает мезангиальную пролиферацию, синтез простагландина E₂, секрецию коллагеназы и продукцию коллагена IV типа. Все это приводит к изменению показателей обмена коллагена у детей с ХГД [105, 121, 130]. Выявлено увеличение свободного гидроксипролина и снижение соотношения его пептидносвязанной фракции к свободной в крови при обострении ХГД и в большей степени при язвенной болезни. По мнению авторов, это свидетельствует не только о нарушении динамического равновесия между деструкцией и биосинтезом коллагена в сторону относительного превалирования процессов его деградации, но и подтверждает наличие ДСТ [121, 123].

Чаще всего в указанных работах использовались биохимические методики. Они приемлемы для определения веществ, содержащихся в биологических жидкостях в больших и средних количествах, но не являются точными для оценки следовых показателей. Кроме того, некоторые аминокислоты, например, гидроксипролин, не только составляют 12-14% аминокислотных остатков коллагена, но и содержатся в С1-субкомпоненте комплемента (5% от общего состава аминокислот), в таком же количестве в пропептидах проколлагена и в меньшем количестве в эластине и ацетилхолинэстеразе. Это, в известной степени, может исказить получаемые

результаты, тем более что тест дает представление об обмене коллагенов в целом без учета их типоспецифической принадлежности [110, 150].

Предприняты попытки выявления других биохимических маркеров ДСТ, в первую очередь, аминокислот с использованием жидкостной тандемной хроматомасс-спектрометрии. Косвенным маркером активного распада коллагена считается повышенное содержание гидроксипролина, лизина и пролина в крови, возрастание уровня которых, по данным ряда авторов, коррелирует с повышением количества оксипролина в суточной моче [44, 110]. У детей с ДСТ выявлено увеличение содержания глютаминовой аминокислоты, треонина, метионина и снижение уровней цистина, тирозина, 3-метилгистидина [137].

У детей с ДСТ оценивались и другие маркеры состояния СТ, в том числе СТТ коллагена I типа сыворотки крови – продукт распада коллагена I типа. Последний составляет более 90% органического матрикса кости. СТТ служит прямым маркером костной резорбции, которая у детей обычно идет одновременно с процессом восстановления данной ткани.

Остеокальцин – белок костного матрикса, не относящийся к группе коллагена, синтезируется остеобластами. Основная его часть входит в состав внеклеточного матрикса костной ткани, который затем минерализуется с образованием новой кости, а оставшаяся часть попадает в кровоток. Его уровень в крови считается маркером активности метаболизма костной ткани, отражая как процессы её синтеза, так и остеомалации.

Доказано участие трансформирующего фактора роста бета 1 (TFR β 1) в продукции белков экстрацеллюлярного матрикса (фибронектина, коллагенов I-IV типов, эластина, протеогликанов, гиалуроновой кислоты и др.). Это достигается его сложным взаимодействием с другими цитокинами и фактором роста СТ (GF СТ) [93, 154]. У взрослых пациентов с ДСТ выявлено нарушение процессов межклеточного взаимодействия в виде повышения уровня межклеточных и сосудистых молекул адгезии (E-селектина, ICAM-1, VCAM-1, др.) в плазме крови [149]. В литературе встречается серия работ, в

которых у лиц с ДСТ проводилось определение N-терминального пропептида коллагена III типа (pN-III) в сыворотке крови, экскретируемых коллагеновых пептидов в моче, но пока данные методики не нашли широкого применения на практике [110, 115].

Современные достижения в биохимии открыли для ученых новый спектр ферментов, активно участвующих в метаболизме СТ, – коллагеназы, ММП. Это семейство из более 20 внеклеточных цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса [39, 65, 79, 124]. К ним относится интерстициальная коллагеназа ММП-1, гидролизующая спиральную область коллагена I, II, III типов. ММП-9 является желатиназой В, деградирует коллаген V и IV типов, формирующие интерстициальную ткань и базальную пластину. ММП-1 и 9 участвуют также в расщеплении энтактина и других неколлагеновых белков соединительнотканного матрикса.

По данным литературы изменения, характерные для ДСТ, – это нарушение созревания клеточных элементов, стимуляция цитокинами гиперпродукции компонентов экстрацеллюлярного матрикса, снижение активности ММП, разрушающих коллаген. Есть данные, что активность ММП находится под влиянием ионов магния, дефицит которого, вероятно, приводит к повышению активности коллагеназ и более низкой активности эластаз. При ПМР у детей с ДСТ обнаружено снижение активности ММП 2 и 9 типов и увеличение ингибиторов ММП 1 и 2 типов, что указывает на доминирование фиброзирующих процессов [33, 45]. Большинство авторов считает, что активность многих видов ММП повышена у детей с ДСТ [124, 166]. Работы по изучению ММП у детей с ДСТ немногочисленны, проведены на группах пациентов с разной патологией, полученные данные часто противоречивы.

У детей с ДСТ в некоторых работах оценивались другие показатели. Щелочная фосфатаза (ЩФ) – группа цинк-содержащих ферментов, находящихся в большинстве тканей организма. Их активность связана с

клеточными мембранами. Поступление ЩФ в кровь происходит преимущественно из печени и костной ткани, обуславливая разные фракции данного фермента. Повышение ЩФ в крови чаще всего связывают с активизацией обменных процессов в костной ткани или холестаза. Комплексная оценка уровня ЩФ вместе с клиническими проявлениями патологии и определением других маркеров холестаза (ГГТП, билирубин и пр.) позволяет дифференцировать эти состояния. Костная фракция ЩФ (остаза) синтезируется делящимися остеобластами в костной ткани. Это мембранный белок, который находится в больших количествах на апикальной (секреторной) поверхности активных остеобластов. По данным литературы в группе детей с ДСТ определялись более высокая, чем в группе сравнения, активность общей ЩФ, хотя и в пределах нормальных значений, сниженные уровни холестерина, а также электролитов – общего кальция и фосфора [6, 108]. Информация по содержанию фракций ЩФ у пациентов с ДСТ скудная.

Ряд работ посвящены роли магния в патогенезе ДСТ [71]. Предполагается, что при дефиците магния в СТ замедляется синтез всех структурных молекул (протеогликанов, ГАГ, коллагена и эластина). В результате механические свойства СТ ухудшаются. Кроме того, дефицит магния может приводить к снижению активности гиалуронансинтетаз (синтезируют основу гелеобразной среды гиалуронан) и повышению активности гиалуронидаз, что приводит к частичной деградации геля, составляющего основу экстрацеллюлярного матрикса [7]. Низкое содержание магния в питательной среде увеличивает долю клеток, экспрессирующих маркер клеточного старения бета-галактозидазу, экскрецию СТТ коллагена 1 типа с мочой, значительно ускоряет старение фибробластов и в целом СТ [99]. Увеличение концентрации магния в сыворотке крови в эксперименте уменьшает уровни коллагеназы ММП-1 и секрецию коллагеназы ММП-2 [91].

У большинства детей с ДСТ наблюдается нарушение макро- и микроэлементного статуса: снижение уровня кремния (100%), селена (95,6%), калия (83,5%), кальция (64,1%), меди (58,7%), марганца (53,8%), магния (47,8%) и железа (46,7%) [1, 18, 39]. Все указанные макроэлементы принимают активное участие в минерализации костной ткани, синтезе и созревании коллагена. У детей с ДСТ выявлен недостаток пиридоксина [98].

Современным трендом в изучении проблемы ДСТ является определение показателей внутриклеточного энергетического обмена. Данный вид обмена – это комплекс процессов, включающий химические и физико-химические реакции как в организме в целом, так и на уровне отдельной клетки. Последнее происходит, в первую очередь, в митохондриях. Интенсивность синтеза АТФ зависит от поступления жирных кислот внутрь данных органелл, ключевым участником этого процесса является L-карнитин. Он обеспечивает транспорт длинноцепочечных жирных кислот в виде сложных эфиров (ацилкарнитинов) из цитоплазмы в митохондрии, где происходит их окисление с образованием ацетил-КоА – участника цикла Кребса. Карнитин участвует в регуляции не только жирового, но и белкового, углеводного обмена, повышает чувствительность тканей к инсулину [31].

По данным литературы у пациентов с ДСТ нередко выявляются вторичный энергодефицит, признаки окислительного стресса и гипоксии [31, 123, 130]. Все это способствует прогрессированию основной симптоматики. Изменения газотранспортной функции проявляются в увеличении уровня 2,3-дифосфоглицерата, что является сигналом о недостаточной оксигенации. Наряду с этим отмечено снижение уровня пировиноградной кислоты, что отражает срыв адаптационных возможностей эритроцитов в обеспечении тканей адекватным содержанием кислорода. У детей с ДСТ отмечается повышение уровня лактата (нередко с развитием лактацидоза), лактатдегидрогеназы, снижение сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов [31, 98]. Развитие окислительного стресса у детей с ДСТ подтверждается снижением

резистентности мембран эритроцитов, увеличением содержания ТБК-активных продуктов в сыворотке крови [156].

В ряде работ оценивалось состояние иммунитета у пациентов с ДСТ. Иммунная система больных с ДСТ характеризуется иммунодефицитом, который на клиническом уровне проявляется рецидивирующими и хроническими воспалительными процессами в верхних дыхательных путях, ЛОР-органах, легких, почках и кожных покровах [47, 60].

Возникающий при метаболизме коллагена иммунный ответ в виде циркулирующих антител к этому белку – физиологический процесс, отображающий элиминацию продуктов жизнедеятельности коллагеновых волокон. Он может характеризовать уровень активности иммунной системы, косвенно указывая на вовлеченность в процесс отдельных типов коллагена. Содержание антител к коллагену I и II типа у детей с ДСТ умеренно повышено, причем наиболее достоверны изменения уровня антител к коллагену II типа [136].

Не смотря на то, что генетикам пока не удалось выявить причинно значимые для ДСТ гены, имеются результаты определения важных для разных групп пациентов антигенов гистосовместимости [5, 30]. Так, HLA-B35, HLA-B12 обнаружены у детей и с ПМК, и с ГМС [60]. Кроме того, при синдроме ДСТ сердца обнаружена повышенная частота и других антигенов гистосовместимости (HLA A3, B12, B27) [108]. При врожденной патологии СТ на мембранах лейкоцитов определяется повышенное представительство HLA A28, B35, Cw5, Cw52, сниженное – A2, B12, Cw3 [60]. Считается, что повышенная экспрессия HLA-B35 приводит к нарушению метаболизма коллагена вследствие низкого содержания внутритканевого магния [13, 17]. Анализ G-T полиморфизма генов коллагена I типа COL1a1 проведен у 35 детей с ДСТ, у 13 (37,1%) из них выявлено наличие функционально неполноценного аллеля s, что не отличается от частоты в популяции [6]. Большинство генетиков подчеркивает, что основные открытия и решения в области ДСТ предстоит сделать в будущем.

Таким образом, для уточнения состояния СТ используется широкий спектр маркеров, отражающих как процессы биосинтеза, так и деградации отдельных компонентов СТ. Клиническое значение и патогенетическая роль многих из них не до конца ясна. В разных исследованиях иногда получены противоречивые результаты, что может быть объяснено, в том числе, разными объектами исследования и используемыми методиками. Существуют огромные различия в причинах нарушений и особенностях обмена веществ СТ при моногенно обусловленных наследственных нарушениях СТ и мультифакторных формах ДСТ. В доступной литературе нам не встретились данные об особенностях обмена веществ у детей с ДСТ и различными диспластическими фенотипами, этот вопрос требует изучения.

Ведение детей с ДСТ

Современные подходы к ведению детей с ДСТ изложены в Российских рекомендациях «Наследственные и многофакторные нарушения СТ у детей: алгоритмы диагностики, тактика ведения» [108]. Желательны максимально ранняя диагностика данного состояния и постоянное медицинское наблюдение за детьми, контакт с их семьями. «Предупрежден, – значит, вооружен», – эта известная фраза как нельзя лучше подходит пациентам с ДСТ.

Основные принципы ведения пациентов с патологией обмена СТ включают немедикаментозную терапию (адекватный режим, лечебную физкультуру, физиотерапию, психотерапию), диетотерапию (пищу, богатую белком, аминокислотами, микроэлементами), медикаментозную терапию [36, 44, 61, 86, 122]. «ДСТ – это образ жизни!» – основной лозунг ведения пациентов.

Режим детей с ДСТ при отсутствии значимых заболеваний общий с правильным чередованием труда и отдыха. Он должен включать адекватные физические нагрузки без риска травматизации, поэтому показаны плавание, ходьба, велосипед, ушу, лечебная физкультура; противопоказаны борьба, тяжелая атлетика, другие силовые виды спорта. Повышенная гибкость детей с

ДСТ позволяет им достигать успехов в гимнастике, акробатике, балете и т.п., но и риск травматизации у них при этом выше, чем у других спортсменов, поэтому, в первую очередь, для них полезны дозированные физические нагрузки без стремления к спорту высоких достижений. Детям с ДСТ рекомендуется массаж, физиотерапия для улучшения трофики тканей, проводят мероприятия, способствующие укреплению мышечно-связочного аппарата, коррекцию осанки, плоскостопия [126].

Медикаментозная терапия назначается с целью стимуляции коллагенообразования, коррекции нарушений синтеза и катаболизма ГАГ, стабилизации минерального обмена, коррекции уровня свободных аминокислот крови, улучшения биоэнергетического состояния организма [9, 12, 167]. Коллагенообразование стимулируют лизин, пролин, L-карнитин, кофакторами его синтеза и созревания служат витамины С, Е, В, макро- и микроэлементы. Для коррекции нарушений синтеза и катаболизма ГАГ назначают с заместительной целью препараты, содержащие хондроитинсульфат, в т.ч. с диметилсульфоксидом, глюкозаминсульфат, хондрамин, ГАГ. Улучшают состояние минерального обмена витамин Д, препараты магния, кальция, биоэнергетики – кудевита, кудесан, L-карнитин, др. [66].

Конечно, очень сложно дать единые рекомендации детям с различной патологией, поэтому, в первую очередь, при ведении пациентов с ДСТ следует оказывать помощь с учетом общепринятых стандартов и используя индивидуальный подход, учитывающий диспластическое состояние СТ, которое у каждого отдельного пациента может проявляться по-разному. Тем не менее, разработка практических рекомендаций по ведению детей с конкретной патологией является актуальной. Ведение детей с особенностями развития СТ подразумевает не их полную нормализацию, а профилактику развития различных диспластикозависимых состояний и заболеваний, их осложнений, поддержание качества жизни пациентов на должном уровне.

Таким образом, проявления ДСТ можно найти со стороны практически всех систем и органов, нередко они сочетаются в разных вариантах, становясь наиболее значимыми при выраженной ДСТ. Наличие неблагоприятного диспластического фона влияет на возникновение и течение многих соматических заболеваний, патологии зрения, костной системы и пр. К сожалению, характер и степень влияния ДСТ разными исследователями оценивается по-разному, иногда противоречиво. Причины этого кроются, в том числе, в сравнении детей с разной нозологией, разного возраста, использовании разных методов оценки ГМС и выраженности проявлений ДСТ. В связи с этим актуальной является продолжение работы в данном направлении с использованием комплексного подхода и учетом современного тренда – оценки диспластических фенотипов.

1.3 Клинико-биохимическая характеристика состояния соединительной ткани при патологии почек и других внутренних органов

Гломерулонефрит – одна из наиболее тяжелых форм почечной патологии у детей, при которой в процесс вовлекаются многие органы, системы и практически все виды обмена. При ГН происходит поражение в первую очередь эндотелия и базальной мембраны, мезангиальных клеток и мезангиального матрикса капилляров клубочков, а также канальцев и интерстициальной ткани почек [1, 2]. В воспалительный процесс вовлекается интерстициальная ткань, содержащая компоненты соединительной ткани – коллаген, гликозаминогликаны. По данным ряда авторов, определение концентрации оксипролина в биологических жидкостях может быть использовано для диагностики и прогноза течения болезни [3–6], в частности, для ранней диагностики нефросклероза [7].

Цитокины, регулирующие специфические иммунные реакции – ИЛ-2 и ИЛ-4, трансформирующий фактор роста (ТФР) -бета белки участвуют в

активации, росте и дифференцировке зрелых лимфоцитов. Цитокины, регулирующие воспалительные реакции, развивающиеся в процессе специфического иммунного ответа – интерферон- γ , который играет роль в адапционном и врожденном иммунитете, лимфотоксин, ИЛ-5, ИЛ-10 и др. Их основная функция – активация неспецифических эффекторных клеток: цитотоксических макрофагов и естественных киллеров [8]. ИЛ-10 ингибирует активацию и дифференцировку антигенстимулирующих клеток, таких как дендритные клетки и макрофаги, а также подавляет экспрессию основного комплекса гистосовместимости класса II и уменьшает секрецию провоспалительных цитокинов, таких как ФНО альфа, ИЛ-12, интерлейкин- 1β и др. ИЛ-10, кроме того, регулирует рост и дифференцировку В-клеток, НК-клеток (CD8), цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-хелперов, тучных клеток, кератиноцитов и эндотелиальных и мезангиальных клеток. В почках ИЛ-10 секретируется главным образом мезангиальными и эндотелиальными клетками и участвует в регуляции и поддержании нормальной функции почек в норме и при патологии, в том числе при прогрессировании хронической почечной недостаточности [9]. Важно отметить, что защитная роль провоспалительных цитокинов проявляется в случае, если эти медиаторы работают локально, в очаге воспаления, однако избыточная и генерализованная продукция провоспалительных цитокинов приводит к органным дисфункциям. Во избежание избыточных проявлений воспалительного процесса в организме включаются механизмы негативного контроля, опосредованные продукцией противовоспалительных цитокинов и растворимых ингибиторов провоспалительных цитокинов [10]. По мнению А.Н. Маянского [11] (2003), цитокины действуют как многофакторный, полифункциональный механизм, обеспечивающий межклеточные коммуникации, необходимые для индукции и реализации иммунного ответа, регуляции гемопоэза, воспалительных и репаративных процессов. Сбалансированная продукция цитокинов имеет большое физиологическое значение, а перекосы в цитокиновом балансе вносят существенный вклад в

патологию. В связи с актуальностью изучения интерлейкинов анализу цитокинового потенциала при хронической болезни почек у детей посвящена серия работ отечественных и зарубежных авторов. Так, в работах И.В. Зорина и А.А. Вялковой (2015, 2019) при обследовании детей с тубулоинтерстициальным поражением почек показано, что прогрессирование процесса характеризовалось постадийным увеличением экскреции с мочой провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, провоспалительного ФНО-альфа, просклеротического ТФР-бета с одновременным постадийным снижением экскреции с мочой противовоспалительного ИЛ-10, что свидетельствует о превалировании процесса фиброгенеза по мере прогрессирования тубулоинтерстициального поражения почек [12, 13]. Каскад реакций, вызванных изменениями цитокинового профиля, разнообразен. Цитокины редко действуют в одиночку. Ответ, как правило, отражает суммарный эффект нескольких цитокинов, каждый из которых влияет на чувствительность клеток к другим факторам [11]. По данным С.С. Пауновой (2011) [14], определение суточной экскреции с мочой цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) и факторов роста (ФНО-альфа, ТФР-бета) информативно для прогнозирования течения тубулоинтерстициальной болезни почек у детей, ассоциированной с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Под влиянием воспалительных факторов (ФНО-альфа, ИЛ-1, 6 и т. д.) активированные фибробласты, миоциты, эндотелиоциты вырабатывают цитокины и факторы роста, оказывающие мощное хемоаттрактивное действие и большое влияние на усиление и продление воспалительной реакции [15]. Анализ экскреции с мочой цитокинов и трансформирующего фактора роста доказывает преобладание процесса фиброгенеза над воспалением по мере формирования и прогрессирования хронической болезни почек у детей. Для восстановления структуры и функционирования ткани и органа в целом необходимо равновесие про- и противовоспалительных цитокинов, способных, своевременно и полноценно

взаимодействуя друг с другом, завершить воспалительный процесс, направив его в сторону репарации [14, 16].

Установлено, что любое повреждение клеток паренхимы почек приводит к продукции ими медиаторов воспаления [8–10]. Под воздействием провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β и ФНО- α , стимулируется продукция моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1). MCP-1 является хемокином, обеспечивающим миграцию мононуклеарных клеток в очаг воспаления, и медиатором воспаления, активирующим резидентные клетки. Установлено вовлечение MCP-1 в процессы интерстициального фиброза и гломерулосклероза [11, 12]. При исследовании мочи больных с ГН выявлено повышение уровня MCP-1, коррелирующее со степенью активности тубулоинтерстициального повреждения и фиброза [1, 8, 9]. Другим мощным медиатором воспаления, участвующим в опосредовании воспалительного ответа, является ИЛ-8. Продуцируется под воздействием цитокинов (главным образом, под действием ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-3) и бактериальных эндотоксинов. ИЛ-8 выступает в качестве хемоаттрактанта для нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, эозинофилов [13]. В настоящее время недостаточно изученной остается система взаимосвязей между различными клинико-лабораторными показателями при прогрессировании ГН у детей, в частности взаимосвязи между активностью воспалительного процесса и метаболизмом соединительной ткани. Изучение механизмов тубулоинтерстициального фиброза имеет важное значение для определения стадии болезни, оценки эффективности проводимой терапии, что обусловило актуальность исследования обмена коллагена, экскреции гликозаминогликанов, цитокинов MCP-1 и ИЛ-8 при различных вариантах ГН у детей.

В патогенезе ХГН особую роль играют иммунные механизмы поражения почек [179]. После начального повреждения почек происходят активация инфильтрирующих иммунных и резидентных клеток ткани органа и выделение большого количества медиаторов воспаления [54, 57, 175].

Наблюдается активация комплемента, синтез хемокинов, различных цитокинов и факторов роста, привлечение циркулирующих лейкоцитов, выделение протеолитических ферментов, активация каскада свертывания крови, образование липидных медиаторных субстанций. Активация резидентных клеток в почках ведет к дальнейшему усилению деструктивных изменений и синтезу компонентов внеклеточного матрикса. Ремоделированию клубочков и интерстициального матрикса способствуют гемодинамические факторы - адаптивная внутригломерулярная гипертензия и гиперфльтрация, нефротоксическое действие протеинурии, нарушенный апоптоз. При длительном воспалении развивается гломерулосклероз и интерстициальный фиброз, лежащие в основе прогрессирования почечной недостаточности [106].

Иммунно-воспалительные процессы, по современным представлениям, имеют ведущее значение и в прогрессировании ХГН. При длительном повреждении ткани происходит накопление в крови агрессивных элементов (про-и противовоспалительных, просклеротических и проапоптотических медиаторов [56]), которые оказывают непосредственное влияние на клетки-мишени. В почке они представлены мезангиальными, проксимальными тубулярными клетками, макрофагами (моноцитами), фибробластами и миофибробластами. В дальнейшем важную роль приобретают медиаторы воспаления и неиммунные механизмы - гемодинамические и метаболические, артериальная гипертензия, гиперфльтрация [123].

В развитии гломерулярного повреждения важную роль играют клеточные элементы крови - макрофаги-моноциты, нейтрофилы и тромбоциты, которые, благодаря адгезивным молекулам, проникают после активации в очаг гломерулярного воспаления, взаимодействуют с эндотелием капилляров и с другими структурами клубочка [127].

В связи с потерей клубочков при прогрессировании заболевания отмечается развитие гиперфльтрации в сохранившихся гломерулах. Следствием этого является повышение внутриклубочкового давления, в

результате чего все больше повреждается функционирующая почечная паренхима. При развитии гиперфльтрации в оставшихся неповрежденных нефронах (с постепенным их выходом из строя) нарастает протеинурия, способствующая усиленной выработке агрессивных противовоспалительных цито- и хемокинов, потеря функции подоцитов, а также ишемические изменения в почке. Центральным фактором происходящих изменений является ангиотензин II (АТ II), обладающий выраженными провоспалительными и просклеротическими свойствами [151].

АТ II, обладая просклеротическим действием, участвует в регуляции синтеза хемоаттрактивных факторов, таких как моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 (MCP-1). Просклеротическим эффектом обладают также факторы роста фибробластов, соединительнотканый фактор роста, трансформирующий фактор роста β , инсулиноподобный фактор роста 1 [7, 20]. Немаловажное значение имеет ингибитор плазминогена [165]. АТ II увеличивает экспрессию и синтез белков экстрацеллюлярного матрикса, таких как фибронектин, ламинин и коллаген. Под влиянием АТ II фибробласты, превращаясь в миофибробласты, занимают перигломерулярные и перитубулярные пространства, способствуют экспансии матрикса в тубулоинтерстициальную зону.

Важную роль в прогрессировании нефропатий играет протеинурия [164, 166]. Повышенное проникновение белка в канальцевый эпителий вызывает увеличенную продукцию медиаторов воспаления, таких как эндотелин-1, MCP-1, хемотаксического цитокина для моноцитов RANTES и остеопонтин [119]. Увеличение протеинурии отражается на состоянии подоцитов, так как кумуляция белка в них оказывает токсическое влияние на их функциональное состояние [102]. При накоплении белка в подоцитах происходит потеря акти-нассоциированной молекулы синаптоподина, что ведет к потере дифференцировки клетки [42]. В настоящее время появляется все больше работ, показывающих, что снижение уровня клубочковой фильтрации коррелирует, главным образом, со степенью

тубулоинтерстициальных повреждений, при этом выраженность и длительность этих изменений определяет неблагоприятный прогноз у пациентов с различными формами гломерулонефрита [149, 162, 164]. Патогенез развития тубулоинтерстициальных изменений в почках складывается из целого ряда механизмов, таких как протеинурия, тубулярная ишемия, гипоксия, влияние белковых и ферментных факторов, цитокинов, ростовых факторов и др. [163]. Во многих работах показано, что первостепенное повреждающее воздействие на тубулярные эпителиальные клетки оказывает, прежде всего, высокая протеинурия, часто сопровождающая гломерулярные заболевания [73, 56, 131, 164, 166].

Особую роль в развитии и прогрессировании хронического гломерулонефрита играют цитокины, в частности интерлейкины [50, 61, 112, 114]. Интерлейкины - полипотентные вещества белковой природы, обладающие множественными биологическими эффектами. Являясь начальным звеном активации иммунного ответа, они определяют эффективность и тип иммунного реагирования на инфекционные и неинфекционные агенты, принимают непосредственное участие в регуляции иммунологической защиты [93, 105]. Установлено, что любое повреждение клеток паренхимы почек, в том числе компонентами протеинурии, приводит к продукции ими медиаторов воспаления [60, 126]. Под воздействием провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β и ФНО- α , стимулируется продукция моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), который обеспечивает приток лейкоцитов и моноцитов в область повреждения и формирование воспалительного инфильтрата [119]. Основными источниками MCP-1 в моче считаются клетки тубулярного эпителия. Этот хемокин экспрессируется также мононуклеарами и эндотелиальными клетками сосудов [55]. MCP-1 является хемоат-трактантом, обеспечивающим миграцию мононуклеарных клеток в очаг воспаления, и медиатором воспаления, активирующим резидентные клетки. В культуре клеток MCP-1 изменяет фенотип париетальных

эпителиальных клеток, мезангиальных клеток клубочка (активирует их), интерстициальных фибробластов (стимулирует синтез коллагена), а также тубулярных клеток (индуцирует трансдифференциацию в миофибробласты) [158]. Под воздействием MCP-1 происходит пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, секреция ими про-воспалительных цитокинов, способствующих прогрессированию почечного заболевания за счет сосудистого повреждения [114, 115]. Установлено вовлечение MCP-1 в процессы интерстициального фиброза и гломерулосклероза [55], путем его воздействия на выработку тубулярными эпителиальными клетками трансформирующего фактора роста (3-основного профиброгенного цитокина [130, 158]. Показана роль MCP-1 в атерогенезе [72].

При исследовании мочи больных гломерулонефритом выявлено повышение уровня MCP-1, коррелирующее со степенью активности тубулоинтер-стициального повреждения и фиброза [130]. Исследована роль MCP-1 при врожденной обструктивной нефропатии [110], при почечных васкулитах [114].

Однако роль MCP-1 в прогрессировании заболеваний почек у детей остается недостаточно изученной. При этом актуальность уточнения роли MCP-1 в патогенезе гломерулонефрита обусловлены возможностью разработки новых лечебных препаратов-ингибиторов MCP-1 [111].

Еще 1986 г. работами Т. Mosmann и соавт. продемонстрировано, что CD4+ Т-лимфоциты могут подразделяться на два независимых подкласса: Т-хелперы (Th) 1-го типа, вырабатывающие интерлейкин (ИЛ)-2, фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и интерферон γ , Th 2-го типа, и позже в 1993 г. идентифицированы Th17, продуцирующие ИЛ-17 [4]. До конца 1990-х годов важную роль в повреждении при различных иммуновоспалительных заболеваниях отводили Th1, однако позднее установлено не менее важное участие Th17-клеток, продуцирующих ИЛ-17 [5]. Роль Th17 в настоящее время лучше изучена при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, бронхиальной астме, воспалительных заболеваниях кишечника,

псориазическом артрите [6–10]. Менее известно о значении ИЛ-17 при ХГН и его соотношении с факторами защиты при прогрессировании заболевания.

Th0 дифференцируются в Th17-лимфоциты под влиянием ИЛ-1b, ИЛ-6 и ИЛ-23, обозначаемые как Th17-ассоциированные цитокины [11–13]. ИЛ-17, в свою очередь, индуцирует экспрессию других провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые усиливают приток различных субпопуляций лейкоцитов в очаг воспаления, вызывая тяжелое повреждение [3, 14–16]. Не менее важную роль в патогенезе иммунного воспаления играют Т-регуляторные (Т-рег) клетки, продуцирующие противовоспалительный цитокин ИЛ-10 и ограничивающие повреждение [17–19]. Результаты некоторых экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что дисбаланс Th17, Th1 и Т-рег клеток может лежать в основе тяжелого гломерулонефрита (ГН) с НС, в том числе фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС), патогенез которого до конца не расшифрован [20, 21].

Другим мощным медиатором воспаления является ИЛ-8, относящимся к группе хемокинов. Продуцируется под воздействием бактериальных эндотоксинов и цитокинов, главным образом под действием фактора некроза опухолей (ФНО) и ИЛ-1, а также ИЛ-3. Клетками-продуцентами ИЛ-8 являются макрофаги, лимфоциты, эпителиальные клетки, фибробласты, клетки эпидермиса. Он участвует в создании градиента для хемотаксиса фагоцитирующих клеток, а также вызывает появление в клетках эндотелия специфических рецепторов, которые реагируют с моноцитами и нейтрофилами и останавливают эти клетки в капиллярах, расположенных в районе воспаления. Основная функция ИЛ-8 — это выступать в качестве хемоаттрактанта для нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, эозинофилов. Помимо этого биологического действия, ИЛ-8 усиливает адгезивные свойства нейтрофилов, изменяя экспрессию интегринов и других соединений с адгезивными свойствами к эндотелиальным клеткам и субэндотелиальным

матричным белкам, что свидетельствует о его основной роли в опосредовании воспалительного ответа [2].

Повышенный уровень ИЛ-8 ассоциируется с острыми и хроническими воспалительными состояниями. Наиболее изучено участие цитокина ИЛ-8 в развитии инфекционно-воспалительных процессов. При остром инфаркте миокарда ИЛ-8, наряду с ИЛ-6, является одним из главных медиаторов острой фазы ответа. ИЛ-8 является важным медиатором воспалительного процесса в лёгких, потенциальным маркером бактериемической пневмонии. Одновременное исследование уровня ИЛ-8 и С-реактивного белка (СРБ) при первичном обследовании новорожденных сделало возможным снижение частоты нерациональной антибактериальной терапии [144, 151].

ИЛ-8 играет важную роль в заживлении ран, росте опухолей и при ревматоидном артрите, особенно высокие цифры отмечаются в период обострения. Повышенный уровень ИЛ-8 в крови определяется при гепатоцеллюлярной карциноме [93]. Обсуждается возможное значение ИЛ-8 как маркера аутоиммунного поражения [107].

Имеются отдельные публикации о повышении уровня ИЛ-8 в крови больных с системными воспалениями, в том числе бронхиальной астмой [113], первично прогрессирующим рассеянным склерозом, болезнью Бехчета. Повышение уровня ИЛ-8 в периферической крови человека часто предшествует развитию атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, а также сахарного диабета типа II. ИЛ-8 опосредует активацию и миграцию нейтрофилов, а также инициирует воспалительный процесс, вызванный попаданием в организм чужеродного белка - аллергена. Изучался уровень ИЛ-8 при микробно-воспалительных заболеваниях мочевыводящих путей [109], при хроническом простатите [28], исследование уровня ИЛ-8 применялось для оценки активности пиелонефрита [148; 157], определения состояния почечной ткани при пузырно-мочеточниковом рефлюксе [113]. ИЛ-8 играет важную роль в регуляции местного иммунитета слизистых оболочек, в частности слизистой мочевого пузыря [13]. При исследовании

цитокинового профиля у пациентов с хронической почечной недостаточностью были обнаружены значительное увеличение уровней интерлейкина 8, фактор некроза опухоли α и трансформирующего фактора роста β [110].

По мнению Н.Б. Захаровой и соавт. (2013) [27], к одной из наиболее значимых характеристик поражения паренхимы почек у больных коралловидным нефролитиазом и пиелонефритом может быть отнесено увеличение содержания основной группы провоспалительных цитокинов в моче. Сопоставление данных количественного определения провоспалительных цитокинов в моче с результатами морфологического и морфометрического исследования биоптатов больных коралловидным нефролитиазом показало, что подъем уровня этих цитокинов можно считать одной из характеристик воспалительного процесса в мочевыводящих путях. Рост содержания в моче провоспалительных цитокинов у больных с обострением калькулезного пиелонефрита сопровождался увеличением количества воспалительных инфильтратов в паренхиме почек и степени повреждения эпителиальной выстилки мочевых канальцев. Подъем уровня провоспалительных цитокинов в моче можно считать следствием усиления их образования тубулярным эпителием. Внедрение патогенных микроорганизмов в мочевыводящие пути приводит к развитию иммунного ответа на уровне эпителиальной выстилки мочевыводящих путей. Его проявлением становится выброс таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8. Они вызывают инфильтрацию тканевых структур, окружающих мочевыводящие пути, макрофагами и лейкоцитами и становятся одними из активаторов дальнейшего развития тубулоинтерстициального воспаления [28]. В работе А. В. Булатовой и соавт. (2010) [28] установлено, что при обострении хронического пиелонефрита у детей отмечаются сдвиги в соотношении экскретируемых цитокинов, связанные преимущественно с увеличением концентрации цитокинов с провоспалительной активностью (ФНО альфа и ИЛ-8). Причем более

тяжелые формы обструктивного пиелонефрита характеризуются более высоким уровнем провоспалительных цитокинов. Эти сдвиги в цитокиновой архитектонике при различных вариантах течения пиелонефрита говорят не только о дисбалансе в цитокиновой сети, но и о высоком риске развития нового или обострения уже имеющегося хронического пиелонефрита [28]. По данным Е.И. Слободян и соавт. (2017) [29], изменения концентрации ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-12 и ИЛ-17 в моче, проявляющиеся повышением про- и снижением противовоспалительных цитокинов, подтверждают наличие у больных с хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии состояния латентного воспалительного процесса (не выявляемого с помощью традиционных методов обследования) с сохраняющимся активным фиброгенезом как основы дальнейшего прогрессирования дисфункции почек. По данным различных исследований цитокинового профиля при заболеваниях почек, авторы сходятся во мнении, что интерлейкины можно использовать как биомаркер повреждения почечной ткани. Так, по мнению R. Yakubov и соавт. (2013) [30], ИЛ-8 может служить прогностическим биомаркером рубцевания почек после острого эпизода пиелонефрита. С точки зрения K. Liries и соавт. (2018) [31], ИЛ-6 можно использовать как биомаркер хронического повреждения почек после острой фазы гемолитикоуремического синдрома. В свою очередь L.M. Karzakova и соавт. (2019) [32], исследуя цитокиновый статус у больных с хроническим гломерулонефритом в зависимости от патоморфологического варианта, пришли к выводу, что наиболее значительный дисбаланс цитокинов в сыворотке крови характерен для больных с мембранопролиферативным гломерулонефритом. Авторы подчеркивают, что полученные данные свидетельствуют о наличии особенностей иммунопатогенеза различных вариантов хронического гломерулонефрита и дают основание для поиска новых путей лечения этого заболевания [32]. По мнению Р. О. Беглярова (2017) [33], регуляция местных защитных реакций во многом зависит от состояния цитокинового профиля мочи. При обследовании детей с

различными клиническими вариантами хронического гломерулонефрита выявлен дисбаланс в сыворотке крови в сторону преобладания провоспалительных цитокинов. При этом наиболее существенные различия установлены в содержании ИЛ-1 β и ФНО -альфа не только в фазе обострения, но и в фазе ремиссии. Такие результаты согласуются с данными литературы и других источников [34]. В частности, у детей с различными клиническими вариантами хронического гломерулонефрита также отмечен дисбаланс с преобладанием провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Наиболее значимые различия выявлены в содержании ИЛ-1 β и ФНО альфа, что указывает на наличие активного воспалительного процесса [35]. Н.А. Anders (2016) [36] отводит ключевую роль ИЛ-1 α и И-1 β как основным показателям воспаления почек: указанные интерлейкины содержатся почти на всех клетках почки, дополнительно усиливая высвобождение цитокинов и хемокинов. Н. Н. Корякова (2005) [37], исследуя содержание интерлейкинов в сыворотке крови при хроническом гломерулонефрите, выявила не только важную роль цитокиновых взаимодействий в патогенезе этого заболевания, но и различия цитокинового профиля при разных клинико-морфологических вариантах болезни. Наиболее значительный дисбаланс цитокинов установлен у больных с мембранопролиферативным гломерулонефритом. Полученные данные, по мнению автора, свидетельствуют о наличии особенностей иммунопатогенеза различных вариантов хронического гломерулонефрита и дают основание для поиска новых путей лечения. По мнению М. Kolesnyk и соавт. (2013) [38], изменения цитокинового профиля в виде преобладания провоспалительных цитокинов над противовоспалительными при хроническом гломерулонефрите могут быть использованы и в качестве прогнозирования результатов иммуносупрессивной терапии. По данным Н. Ф. Латифовой и соавт. (2019) [39], анализ цитокинового потенциала у больных с хронической болезнью почек выявил, что независимо от основного иммунного механизма начало повреждения гломерулярного аппарата характеризуется продукцией медиаторов воспаления, таких как

цитокины, хемокины и антимикробные пептиды, которые активируют лейкоциты, макрофаги и собственные клубочковые клетки. Увеличение синтеза цитокинов и антимикробных пептидов приводит к усилению воспалительного ответа лимфоцитами и макрофагами. Одновременно происходит активация мезангиальных клеток, которые модифицируют превращение фибробластов, способных синтезировать интерлейкины. При обследовании больных с хронической почечной недостаточностью независимо от этиологии отмечен дисбаланс в сторону увеличения концентрации провоспалительных цитокинов в крови по сравнению с контрольной группой. У больных с хроническим гломерулонефритом на фоне воспалительного процесса наблюдается наиболее высокое содержание ИЛ-8. На основании полученных результатов авторы делают заключение о важной роли цитокинов и антимикробных пептидов в патогенезе воспаления при хронических болезнях почек и обоснованности их использования в качестве раннего маркера хронического повреждения почек [39].

Учитывая постоянное расширение спектра биологических препаратов, направленных на отдельные цитокины, изучение цитокинового профиля при ХГН является актуальным для разработки новых подходов к терапии.

Таким образом, цитокиновая регуляция имеет огромное значение в норме и при патологических процессах, в частности при прогрессировании хронической болезни почек у детей. Многообразие свойств цитокиновых медиаторов служит основным функциям – защите от инфекционных агентов и восстановлению тканей. В первую очередь цитокины регулируют развитие местных защитных процессов, происходит формирование воспалительной реакции. Логично предположить, что содержание про- и противовоспалительных цитокинов, их соотношение могут считаться наиболее объективными показателями тяжести обострения воспалительного процесса и фиброза. Дисбаланс в системе цитокинов также может использоваться в качестве прогностического биомаркера хронизации заболевания его дальнейшего течения и эффективности терапии. Анализ

данных литературы указывает на научную и практическую значимость исследований цитокинового статуса при хронических заболеваниях почек.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ, КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

В исследование включены 90 ребенка, больных гломерулонефритом. На основании клинических вариантов гломерулонефрита пациенты были разделены на следующие группы: хронический гломерулонефрит

нефротическая форма, гормончувствительный вариант (ГЧНС) - 26 детей, хронический гломерулонефрит нефротическая форма, гормонрезистентный вариант (ГРНС) - 11 детей, хронический гломерулонефрит гематурическая форма (ГФ ХГН) - 33 ребенка, острый гломерулонефрит с нефритическим синдромом (ОГН) - 20 детей.

В группу контроля вошли 20 практически здоровых детей. Критериями включения в контрольную группу явились:

- возраст от 7 до 12 лет;
- отсутствие жалоб на нарушения состояния здоровья в момент осмотра;
- эпизоды вирусных заболеваний не более 4 раз в год;
- отсутствие заболеваний мочевыделительной системы, признаков аллергии и другой хронической патологии.

Больные с ГЧНС поступили в отделение нефрологии РДКБ в результате рецидива заболевания при общей длительности гломерулонефрита от 1 до 4 лет. Основными причинами возникновения рецидивов у пациентов с ГЧНС были: снижение дозы глюкокортикоидов, острые респираторные инфекции, а также обострения сопутствующих заболеваний, как правило, аллергической природы. Все пациенты этой группы на момент обследования получали гормональную терапию в дозе от 1 до 2 мг/кг в течение не менее трех недель, а 3 пациента - цитостатическую терапию циклоспорином А в сопровождении гормональной терапии преднизолоном в дозе 1 мг/кг/48 часов. Длительность заболевания у детей с ГРНС составляла от 3 до 6 лет.

Основным проявлением гематурической формы хронического гломерулонефрита являлась гематурия с эпизодами макрогематурии при болезни Берже. Длительность заболевания у больных с ГФ ХГН колебалась от 2 до 6 лет. Большинство пациентов с ГФ ХГН (27 детей, 82%) поступили в

клинику для продолжения лечения. У 6 пациентов было обострение заболевания, этим детям проведен иммунологический мониторинг.

У большинства обследованных детей с ГФ ХГН (60,6%) отмечалось наличие минимальных патологических изменений в виде микрогематурии и микропротеинурии в моче еще задолго до развития гломерулонефрита. У 14 детей (42,4%) начало заболевания было острым с клиническими проявлениями в виде макрогематурии, артериальной гипертензии, отеков. Кроме того, были обследованы 20 пациентов с диагнозом «острый гломерулонефрит с нефритическим синдромом» (ОГН), развившимся после перенесенных острых респираторных заболеваний, ангин, стрептодермий. У детей с ОГН осуществлялся мониторинг МСР-1. Течение заболевания, как правило, характеризовалось внезапно возникшей макрогематурией, олигурией, артериальной гипертензией, пастозностью лица, голеней. Учитывая этиопатогенетическую роль инфекционного фактора в развитии данного варианта ОГН, всем пациентам проводилась антибактериальная терапия.

Отмечено преобладание отягощенного перинатального анамнеза (специфические и хронические неспецифические болезни гениталий) у 27,7% (18) матерей больных детей, как фактор риска развития ГН. Отягощенный акушерский анамнез проявлялся угрозой прерывания беременности (УП) у 13,8% (9), ранним гестозом у 27,7% (18) детей.

В анамнезе 26,6% (8) больных с ОГН и 34,2% детей (12) с ХГН, получали искусственное вскармливание, у 50% (15) и 71,4% (25) пациентов отмечены частые рецидивирующие респираторные вирусные инфекции, у 33,3% (10) и у 82,8% (29) детей соответственно, в анамнезе встречались дисбактериоз и острые кишечные инфекции; у 66,6% (20) и 40% (14) детей соответственно, имелись очаги хронической инфекции.

У 70% (21) больных основной группы и у 51,4% (18) детей группы сравнения констатирована отягощённая наследственность в семье по

обменным нарушениям и заболеваниями мочевой системы. У 36,6% (11) и у 45,7% (16) детей соответственно, обнаружен отягощённый аллергологический анамнез.

Различные вирусные инфекции у 65% (13) детей основной группы и у 100% (35) детей группы сравнения; переохлаждение в 16,6% (5) и в 22,8% (8) случаях также являлись провоцирующими факторами.

У наших пациентов нередко определялись сопутствующие болезни, которые отягощают течение ГН у детей, тем самым, способствуя уменьшению иммунной активности организма (табл.2.4).

Таблица 2.4

Частота сопутствующих заболеваний у детей с острым тубулоинтерстициальным нефритом

Сопутствующие заболевания	Основная группа n=70	Группа сравнения n=20	Всего
Анемия	70 (100%)	20 (100%)	90 (100%)
ОРВИ	13 (37,1%)	-	13 (19,4%)
COVID-19	-	20 (100%)	32 (47,7%)
Хр. гастродуоденит	1 (2,8%)	13 (40,6%)	14 (20,8%)
Ангина	7 (20%)	3 (9,3%)	10 (14,9%)
Острый бронхит	5 (14,2%)	3 (9,3%)	8 (11,9%)
Глистная инвазия (лямблиоз, острицы)	3 (8,5%)	5 (15,6%)	8 (11,9%)
Кардит	2 (5,7%)	5 (15,6%)	7 (10,4%)
Пневмония	1 (2,8%)	2 (6,25%)	3 (4,4%)
Вирусный гепатит В	1 (2,8%)	2 (6,25%)	3 (4,4%)
Хр. бронхит	-	1 (3,1%)	1 (1,49%)
Холецистит	-	1 (3,1%)	1 (1,49%)

Результаты проведенных лабораторных методов обследования пациентов представлены в таблицах 3-9.

Показатели общего анализа крови характеризуются в отдельных группах обследованных детей с гломерулонефритом некоторыми особенностями (табл. 3).

В группе детей с ГЧНС по сравнению с контрольной группой

отмечался повышенный уровень лейкоцитов крови ($p < 0,005$). В группе ГРНС значимого повышения лейкоцитов не выявлено, однако в этой группе СОЭ выше уровня контрольных значений. У пациентов с ГФ ХГН определялось ускоренное СОЭ (по сравнению с группой здоровых детей) ($p < 0,005$).

При определении уровня гемоглобина выявлено его снижение по сравнению с контрольной группой у пациентов с ОГН ($p < 0,005$), что объясняется, скорее всего, массивной макрогематурией, характерной для клинической картины ОГН с нефритическим синдромом.

При определении уровня гемоглобина выявлено его снижение по сравнению с контрольной группой у пациентов с ОГН ($p < 0,005$), что объясняется, скорее всего, массивной макрогематурией, характерной для клинической картины ОГН с нефритическим синдромом.

Таблица

**Показатели общего анализа крови у пациентов
с различными вариантами гломерулонефрита, Me [25%; 75%]**

Группы пациентов	Эритроциты $\times 10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты $\times 10^9/л$	Тромбоциты $\times 10^9/л$	СОЭ, мм/час
Контрольная группа (1-я), n=20	4,5 [4,19;4,81]	120 [123,5; 138,8]	6,5 [5,73; 7,27]	300 [269;331]	10 [8,5; 11,5]
ГЧНС (2-я) n=26	4,34 [4,050-4,680] p=0,3332882	129,000 [119,0-137,0] p=0,606528	8,300 [6,400-11,5] p=0,002042	286,0 [239,0-310,0] p=0,199108	9,0 [7,0; 15,0] p=0,248042
ГРНС (3-я) n=11	4,14 [3,740-4,830] p=0,907481	124,000 [109,0-139,5] p=0,032402	7,950 [6,3-10,05] p=0,051384	320,000 [268,5-407,0] p=0,379645	18,0 [9,0; 31,0] p=0,037264

	p,=0,5464	p,=0,4455	p 1=0,6210	Pi=0,0807	P)=0,0279
	4,260	130,000	7,300	246,0	8,0
ХГН ГФ	[3,900-4,440]	[119,0-134,0]	[5,900-8,700]	[211,0-284,0]	[6,0; 10,0]
(4-я)	p=0,090377	p=0,731495	p=0,092092	p=0,002335	p=0,011184
n=33	Pi=0,1983 p ₂ =0,8194	pi=0,7670 p ₂ =0,4197	pi=0,06801 p ₂ =0,3298	Pi=0,0215 p ₂ =0,0030	Pi=0,1443 p ₂ =0,0028
	3,650	102,5	6,9	271,0	17,5
ОГН	[3,305-3,800]	[96,0-110,5]	[6,050-7,7]	[250,5-310,0]	[8,5; 39,5]
(5-я)	p=0,059435	p=0,002214	p=0,614840	p=0,158977	p=0,246962
n=20	Pi=0,0006 p ₂ =0,0338 p ₃ =0,0019	Pi=0,0012 p ₂ =0,0446 P ₃ =0,0012	Pi=0,0676 p ₂ =0,1887 p ₃ =0,5820	Pi=0,9722 p ₂ =0,3159 p ₃ =0,0989	Pi=0,1030 p ₂ =0,8768 P ₃ =0,0167

Примечание: В этой и последующих таблицах p - различия с контрольной группой, pi _с группой ГЧНС, p₂ - с группой ГРНС, p₃ - с ГФ ХГН.

Результаты исследования биохимических показателей в сыворотке крови обследованных больных приведены в таблице 4.

Таблица 4

Показатели биохимического анализа крови у пациентов с различными вариантами гломерулонефрита, Me [25%; 75%]

Группы пациентов	Общий белок, г/л	Альбумин, г/л	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л	Билирубин, ммоль/л	Холестерин, ммоль/л
Контрольная группа (1-я) n=20	70,000 [66,914-73,086]	40,000 [38,457-41,543]	82,500 [72,47-92,53]	5,600 [4,798-6,402]	12,750 [10,358-15,142]	3,750 [3,21-4,29]
ГЧНС (2-я)	63,400 [55,6-67,0]	39,000 [32,0-42,1]	49,500 [40,0-62,9]	3,700 [2,8-4,0]	6,900 [3,7-10,1]	6,040 [4,81-8,58]

п-26	p=0,000028	p=0,159723	p=0,00000]	p-0,000001	pH,000089	p=0,000001
ГРНС	58,350	31,900	62,800	5,300	6,300	8,245
(3-я)	[54,850-62,350	29,050-36,200]	[48,700-79,500	[4,4006,800]	[5,09,6]	[6^75-9,195]
п=11	p=0,000004 pi=0,107866	И),000005 Pi=0,032832	pH,003716 pH,071131	pH,465053 pH,000370	p=0,000003 pH,756492	pH,000002 pH,045534
ХГН	72,200	43,800	78,900	4,300	11,850	3,870
ГФ	[67,3-74,2]	[39,8-46,7]	[64,0-3,20]	[3,5-5,2]	[8,2-13,4]	[3,07-5,15]
(4-я)	p=0,330638	pH,006989	pH,194946	pH,000648	pH343030	pH,483405
п=33	pi=0,000005	pH,000389	pH,000001	pH,008368	pH,001388	PiH,000009
	p2=0,000003	pH,000009	pH,029792	pH),068721	pH,002492	pH,000009
ОГН	75,950	39,700	67,450	5,900	6,800	4,185
(5-я)	[68,8-79,55]	[37,1-41,1]	[57,5-80,2]	[4,5-6,5]	[5,40-8,05]	[3,875-4,96]
п=20	pH,049778	pH,475842	pH,044202	p=0,959880	pH,000625	pH,118894
	p,=0,000363	pH,783692	Pi=0,01351 5	Pi-0,001067	pH,958380	FhH,003112
	p2—0,000213	pH,020120	pH,45391	pH,620141	pH,710088	pH,000687
	p3=0,146002	Pз=O,05292 1	pH223238	pH,027641	pH,006119	pH,431994

У детей с ГЧНС при сравнении с контрольными значениями отмечалось снижение показателей общего белка, креатинина, мочевины, билирубина и повышение уровня холестерина ($p < 0,005$). У пациентов с ГРНС выявлено снижение показателей общего белка, альбумина, креатинина, билирубина и повышение уровня холестерина ($p < 0,005$).

Уровень общего белка был снижен в группе пациентов с нефротическим синдромом, как при ГЧНС, так и при ГРНС, что является характерным проявлением нефротического синдрома, содержание альбумина статистически значимо меньше лишь в группе больных с ГРНС.

Пациенты группы ГФ ХГН характеризовались нормальным уровнем

общего белка крови. Повышение холестерина, свойственное нефротическому синдрому, статистически значимым было в группах ГРНС и ГЧНС.

В таблице 5 представлены показатели, характеризующие состояние гуморального звена системы иммунитета.

Таблица 5

Показатели гуморального звена иммунитета у пациентов с различными вариантами гломерулонефрита, Me [25%; 75%].

Группы пациентов	IgA, г/л	IgM, г/л	IgG, г/л	комплемент	ЦИК
1	2	3	4	5	6
Контрольная группа (1-я) n=20	1,950 [1,550-2,350]	1,150 [0,996-1,304]	11,500 [10366-12,734]	0,058 [0,057-0,060]	20,000 [13,828-26,172]
ГЧНС (2-я) n=26	0,870 [0,730-1,010] p=0,000038	1,200 [0,970-1,640] p=0,476535	5,400 [3300-6,800] p=0,000001	0,064 [0,053-0,064] p=0,263558	14,000 [11,000-21,000]
ГРНС (3-я) n=11	1,070 [0,880-1,675] p=0,026728 p1=0,098022	2,005 [1,460-2,365] p=0,000382 p1=0,013979	4,900 [3,800-7,400] p=0,000002 p1=0,670225	0,064 [0,016-0,064] p=0,743870 P!=0,695416	22,000 [11,000-25,000] p=0,503107
ХГН ГФ (4-я) n=33	1,990 [1,400-3,050] p=0,772697 P!=0,000074 PГ=0,036358	1,490 [0,920-2,280] p=0,209313 Pi=0,555154 p2=0,284094	13,200 [7,000-15,800] p=0,664817 pi=0,00002 p2=0,000190	0,064 [0,053-0,064] p=0,490910 pi=0,855533 P2=0,486201	23,000 [8,000-33,000] p=0,643928 P1=0,186838 p2=0,631963
ОГН (5-я)	1,395 [1,060-2,020] p=0,020668 p1=0,027628	1,695 [1,365-2,025] p=0,008901 p1=0,61727	16,300 [15,200-23,000] p=0,000292 P1=0,000017	0,064 [0,047-0,064] p=0,349572 pj=0,854689	47,000 [29,500-72,000] p=0,001816 P1=0,000413

n=20	P2=0,396066 p3=0,159227	p2=0,35454 p3=0,91632	P2=0,000209 p3=0,016617	P3=0,458700 p3=0,91914	p2=0,013203 P3=0,005109
------	----------------------------	--------------------------	----------------------------	---------------------------	----------------------------

При ГРНС и ГЧНС отмечалось снижение уровня иммуноглобулинов классов А и G при сравнении с показателями контрольной группы ($p < 0,005$). Особенностью больных ГРНС являлось повышение значений IgM ($p < 0,005$), что может указывать на некупированный воспалительный процесс у детей данной группы. По данным литературы, снижение показателя IgG, установленное в группе с нефротическим синдромом ($p < 0,005$), характерно для течения данной формы гломерулонефрита [116]. При сопоставлении значений IgG между группами детей с ГФ ХГН и ОГН были получены статистически значимые отличия. Необходимо отметить, что при ГФ ХГН регистрируется нормальный уровень IgG. Состояние гуморального звена иммунитета у детей с ОГН характеризовалось (по сравнению с контролем) снижением содержания IgA, повышением иммуноглобулинов классов M и G, уровня ЦИК ($p < 0,005$).

Результаты исследования некоторых показателей коагулограммы (табл. 6) выявили повышение уровня фибриногена у пациентов с ГРНС и ГЧНС ($p < 0,005$), что может быть связано с гиповолемией и гиперкоагуляцией, являющихся проявлениями нефротического синдрома. При остром гломерулонефрите выявлено повышение АПТВ по сравнению с группой контроля ($p < 0,005$). Показатели АПТВ у детей с нефротическим синдромом статистически значимо не отличались от показателей у детей с ОГН, однако были несколько ниже.

Таблица 6

**Показатели коагулограммы у пациентов
с различными вариантами гломерулонефрита, Me [25%; 75%]**

Группы пациентов	ПТИ	АПТВ	Тромбиновое время	Фибриноген
Контрольная группа (1-я), n=20	92,500 [90,185-94,815]	34,000 [32,148-35,852]	17,500 [16,420-18,580]	3,000 [2,691-3,309]
ГЧНС (2-я) n=26	102,000 84,500-108,000] p=0,109118	34,060 [30,500-40,100] p=0,913304	17,150 [16,150-17,950] p=0,533808	3,815 [3,270-4,485] p=0,000190
ГРНС (3-я) n=11	113,500 90,000-114,000] p=0,182521 Pt=0,184021	36,700 [34,400-38,000] p=0,225647 pi=0,658163	17,600 17,200-18,400] p=0,069145 pi=0,318939	4,845 [4,310-5,670] p=0,001323 P!=0,089875
ХГН ГФ (4-я) n=33	90,000 84,000-102,000] p=0,231058 Pi=0,255591 p2=0,117693	39,000 [35,900-43,400] p=0,000205 pi=0,057379 p2=0,131669	16,800 [16,600-17,900] p=0,951451 pi=0,089687 p2=0,246605	3,040 [2,490-3,410] p=0,670024 Pi=0,004899 p2=0,004865
ОГН (5-я) n=20	94,000 [91,000-99,000] p=0,059435 Pi=0,018003 p2=0,095582 p3=0,046867	41,200 [39,500-44,200] p=0,000123 pi=0,089687 p2=0,738883 P3=0,833746	18,200 [16,200-19,700] p=0,090377 pi=0,003985 p2=0,493786 P3=0,325152	3,810 [2,910-4,500] p=0,731495 pi=0,007649 p2=0,043190 P3=0,080182

Для характеристики функционального состояния почек проводились определение скорости клубочковой фильтрации (табл. 7) и проба Зимницкого. Суточные колебания значений относительной плотности мочи в дневное и ночное время у всех детей с ХГН и с ОГН оставались в допустимых пределах (1,005-1,024).

Таблица 7

**Показатели скорости клубочковой фильтрации у пациентов
с различными вариантами гломерулонефрита, Me [25%; 75%]**

Группы пациентов	Контрольная группа (1-я), n=20	ГЧНС (2-я) n=26	ГРНС (3-я) n=11	ХГН ГФ (4-я) n=33	ОГН (5-я) n=20
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	92,5 [85,6-99,4]	66,0 [59,0-75,0] p=0,007231	140,0 [123,0-147,0] p=0,032435	88,0 [0,0-148,5] p=0,77928	111,0 [91,0-121,5] p=0,670024

При сравнении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с контрольной группой получены статистически значимые различия в группах с ГРНС и ГЧНС. При ГЧНС выявлено некоторое снижение СКФ, при ГРНС - повышение (гиперфильтрация). Пациенты этих групп характеризовались длительным течением заболевания, при этом у детей с ГРНС заболевание было непрерывно- рецидивирующим. Основные показатели общего анализа мочи представлены в таблице 8.

У детей с ГЧНС протеинурия составила 0,75 г/л, что свидетельствует о частичной ремиссии на фоне глюкокортикостероидной терапии. У детей с ГРНС протеинурия составила 3,5 г/л. При ГФ ХГН протеинурия не превышала 0,25 г/л и не отличалась от значений в контрольной группе (p<0,005). Микрогематурия не была характерна для ГЧНС и была минимальной при ГРНС. Лейкоцитурия была непостоянной, отмечалось небольшое количество лейкоцитов в пределах от 25/мкл до 50 /мкл.

Таблица 8

Показатели общего анализа мочи у пациентов

с различными вариантами гломерулонефрита, Me [25%; 75%]

Группы пациентов	Удельный вес	Протеинурия, mg/dl	Гематурия /ц	Лейкоцитурия /ц
Контрольная группа (1-я), n=20	1017,500 [1015,185-1019,815]	0,000 [0,000-0,000]	0,000 [0,000-0,000]	0,000 [0,000-0,000]
ГЧНС (2-я) n=26	1015,000 [1010,000-1020,000] p=0,648704	75,000 [0,000-500,000] p=0,001063	0,000 [0,000-0,000] p=1,000000	25,000 [0,000-250,000] p=0,772697
ГРНС (3-я) n=11	1015,000 [1010-1020] p=0,125576 p1=0,731359	500,0 [50,000-325,000] p=0,0267728 p1=0,137842	30,0 [0,000-200,0] p=0,421451 P1=0,012284	50,0 [0,000-75,000] p=0,0676893 p1=0,518060
ХГН ГФ (4-я) n=33	1020,000 [1013,000-1020,000] p=0,548593 p=0,417753 p2=0,301372	25,0 [0,000-75,000] p=0,0789654 p1=0,947097 p2=0,014154	250,000 [150,000-250,000] p=0,000005 Pi=0,0000000 p2=0,006725	25,000 [0,000-75,000] p=0,0702965 p=0,641073 p2=0,115911
ОГН (5-я) n=20	1013,500 [1010,000-1017,500] p=0,291909 p1=0,482323 p2=0,810782 p3=0,143116	25,0 [0,000-50,000] p=0,702956 p=0,663431 p2=0,033099 p3=0,528364	250,000 [250,000-250,000] p=0,000021 pi=0,0000000 p2=0,008783 p3=0,207647	150,0 [50,000-250,000] p=0,005105 p1=0,028702 p2=0,008033 P3=0,068821

Значимой бактериурии ($>10^5$ микробных тел в 1 мл) ни у одного

ребенка выявлено не было, однако у 3-х детей с ГРНС и 15 детей с ГФ ХГН бактериурия составила от 6×10^3 до 1×10^4 микробных тел в мл.

Таким образом, клинические проявления и результаты клинико-лабораторных анализов свидетельствуют о типичном течении заболевания у обследованных детей в соответствии с клинико-морфологическим вариантом гломерулонефрита.

2.1 Клинические проявления дисплазии соединительной ткани у детей с гломерулонефритом

Литературные данные свидетельствуют о нередком сочетании синдрома ДСТ с патологией почек [92, 97, 124, 125]. В этой связи было предпринято изучение распространенности ДСТ у обследуемых нами детей, тем более что при наличии более 5 стигм дизэмбриогенеза у любого ребенка необходимо обследовать пациента с целью выявления синдрома дисплазии соединительной ткани (ДСТ) [40, 49].

Оценка физического развития пациентов выявила, что средние антропометрические показатели (мезосоматотип) имели 42 ребенка (17 детей с гематурической формой гломерулонефрита, 14 с ГЧНС, 3 с ГРНС, 8 с ОГН), что составляет 50,6% всех пациентов с гломерулонефритами. Физическое развитие было дисгармоничным у 36 детей (43,4%), резко дисгармоничным у 20 детей (24%). Резко дисгармоничные типы конституции могут быть обусловлены, в частности, синдромом Иценко-Кушинга, развивающимся у детей с хроническими формами гломерулонефрита (особенно нефротической его формой) в связи с длительно получаемой терапией кортикостероидными препаратами [42, 116].

Фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани встречались у всех детей с гломерулонефритом (100%). Частота выявления

синдрома ДСТ в контрольной группе составила 20% и соответствует его распространенности в популяции (20-25%) [40].

Астенический тип телосложения был выявлен у 42 пациентов (50,6%), преобладали дети с гематурической формой гломерулонефрита (20 детей, 24,1%). По данным Бугаевой И.В. (2010) в общей популяции астенический тип телосложения встречается лишь в 15,6% случаев [10].

Синдром гипермобильности суставов диагностирован у 46 детей (55,4%), что почти в 2 раза превышает частоту в популяции (25-30% по данным Пономаренко Ю.В., 2007 [106]).

Нарушения осанки выявлены у 75 обследованных детей (90,4%). Полученные данные сопоставимы с распространенностью патологии осанки в популяции: у детей школьного возраста, по литературным данным, различные варианты патологии осанки составляют 89,7% [37].

Деформации грудной клетки килевидные определялись у 11 пациентов (13,3%), вдавления грудной клетки - у 15 детей (18,1%). В популяции деформации грудной клетки встречаются с частотой 2-7% [14, 38].

Признаки дисплазии соединительной ткани сердца (ДСТС) выявлены при обследовании сердечно-сосудистой системы у 60 детей (72,3%) с различными формами гломерулонефритов (табл. 9), что соответствует литературным данным [17, 40]. У 54 детей (65,1%) обнаружена дополнительная хорда левого желудочка (ДХЛЖ), у 27 из них (32,5%) ДХЛЖ сочетались с пролапсом митрального клапана I-II степени. Пролапс митрального клапана (ПМК) с митральной регургитацией I-II степени выявлен у 48 обследованных (57,8%), что значительно выше показателей в популяции - 16-20% случаев [23]. Клинически у 12 детей (14,5%) с ПМК II степени выслушивался митральный щелчок. У 2 детей (2,4%) был обнаружен пролапс клапана легочной артерии в сочетании с ДХЛЖ. У одного ребенка было констатировано удлинение створки трикуспидального клапана в

сочетании с «порхающей хордой» и митральной регургитацией I степени, у двоих (2,4%) - утолщение митрального клапана и митральная регургитация I степени. У 4 детей (4,8%) было выявлено открытое овальное окно малого диаметра (1-3 мм).

**Частота выявленных признаков дисплазии соединительной
ткани сердца у детей с гломерулонефритом**

Признаки ДСТС	Количество детей
ДХЛЖ	54 (70%)
Сочетание ДХЛЖ с ПМК I—II степени.	27 (35,1%)
ПМК с митральной регургитацией I—II степени	48 (62%)
Пролапс клапана легочной артерии в сочетании с ДХЛЖ	2 (2,6%)
Удлинение створки трикуспидального клапана в сочетании с «порхающей хордой» и митральной регургитацией I степени	1 (1,3%)
Утолщение митрального клапана и митральная регургитация I степени	2 (2,6%)
Открытое овальное окно малого диаметра (1-3 мм).	4 (5,2%)

Синдром соединительно-тканной дисплазии сердца при нефротической форме ХГН встречался в 65,7% случаев, при ХГН ГФ - в 48,4%, при ОГН - в 30% случаев. На ЭКГ изменения со стороны функции сердца у детей с гломерулонефритом проявлялись нарушением процессов реполяризации в 31 случае (37,3%), неполной блокадой правой ножки пучка Гиса - в 17 (20,5%).

При обследовании состояния органов желудочно-кишечного тракта выявлялись признаки ДСТ (табл. 10). У большинства детей с гломерулонефритами отмечались жалобы на периодические или постоянные

боли в животе, плохой аппетит, тошноту до или после еды, отрыжку, изжогу, неустойчивый характер стула. У 23 (27,7%) человек при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости были выявлены перегибы желчного пузыря, у двоих - S-образный желчный пузырь (2,4%). По литературным данным, у детей частота встречаемости аномалий желчного пузыря составляет от 12 до 35%. У 25 (30%) пациентов с гломерулонефритом отмечались клинические проявления дискинезии желчевыводящих путей (из них у 17 детей с гематурической формой гломерулонефрита, у 8 - с нефротической формой), в популяции дискинезия желчевыводящих путей встречается у 11 % детей [68].

По результатам ФЭГДС косвенные признаки ДЖВП выявлены у 23 детей. Дуоденогастральный рефлюкс был обнаружен у 16 (19,2%) детей (у 13 — I степени, у 3 - II степени), у 6 (7,2%) - грыжа пищеводного отверстия диафрагмы 1 степени. Кроме того, у 56 пациентов (67%) был выявлен гиперпластический гастродуоденит (гиперпластический гастрит, фолликулярный бульбит), у 40 (48,1%) — поверхностный гастродуоденит.

**Признаки дисплазии соединительной ткани,
выявленные при обследовании желудочно-кишечного тракта
детей с гломерулонефритами**

Признаки ДСТ	Количество детей
Перегибы желчного пузыря	23 (30%)
S-образный желчный пузырь	2 (2,6%)
Дуоденогастральный рефлюкс I-II степени	16(20,1%) (у 13-1 степени, у 3 - II степени)
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы 1 степени	6 (7,8%)

При обследовании мочевыделительной системы у детей, больных гломерулонефритами, были выявлены такие признаки дисплазии соединительной ткани как: нефроптоз - у 15 пациентов (18%), пиелэктазия (одно- или двусторонняя) - у 18 детей (22%), пузырно-мочеточниковый рефлюкс - у 3 детей (3,6%). В детской популяции нефроптоз встречается в у 2,1% детей, пиелэктазия - у 4,8% [77], пузырно-мочеточниковый рефлюкс при обследовании практически здоровых детей диагностируется в 1⁴ % случаев [77].

У 45 (54,2%) детей были выявлены изменения со стороны органов зрения. Миопия различной степени диагностирована у 23 детей (27,7%), что соответствует данным распространенности миопии в популяции. У 13 пациентов (из них 9 с нефротической формой, 4 с гематурической) выявлена гормональная катаракта на фоне приема кортикостероидных препаратов (15,7%).

Таким образом, наиболее часто у детей с ХГН отмечались: соединительнотканная дисплазия сердца (86%), проявлявшаяся дополнительной хордой левого желудочка, пролапсом митрального клапана, регургитацией митрального клапана I-II степени, а также патология органов пищеварительного тракта (65%), патология органов зрения (38,6%). Частыми проявлениями соединительнотканной дисплазии у детей с ХГН являлись синдром гипермобильности суставов (55,4%), нестабильность шейного отдела позвоночника (45%), нарушения осанки (35%), деформации грудной клетки (31,4%), дискинезия желчевыводящих путей (30%), голубые склеры (22%), повышенная подвижность почек (18%). Характерными для детей с ХГН были сочетания таких признаков как: дополнительная хорда левого желудочка, синдром гипермобильности суставов, нарушения осанки, миопия, перегибы желчного пузыря, пиелэктазия одно- или двусторонняя, голубые склеры.

При сравнении частоты встречаемости признаков ДСТ в группах детей с гормонрезистентным вариантом гломерулонефрита и гормончувствительным выявлено, что в первой группе у всех 6 детей встречалось от 7 до 12 признаков ДСТ (100%), в то время как во второй группе только трое имели такое же количество признаков (11,5%). У остальных 29 пациентов обнаруживалось от 5 до 7 признаков дисплазии.

Для оценки степени выраженности дисплазии соединительной ткани (ДСТ) у обследуемых детей использована оценочная таблица Фоминой Л.Н. (2000). При сумме баллов меньше 12 степень дисплазии оценивается как легкая и представляет собой вариант нормы, от 12 до 23 - как средняя, более 23 - как тяжелая. Обнаружено, что синдром ДСТ различной степени тяжести диагностируется у всех детей с гломерулонефритами. В контрольной группе синдром ДСТ средней степени установлен у 5 пациентов (20%). Остальные 20 пациентов имели малое количество признаков, при этом большей частью они были признаками с низкой диагностической значимостью (что отражается согласно таблице для оценки степени ДСТ низкой балльной оценкой).

При обследовании выяснено, что в группе с ГЧНС 14 детей имели легкую степень ДСТ, что составило 43,8% от количества всех детей в группе, 13 пациентов (40,6%) - среднюю степень дисплазии, 5 пациентов - тяжелую (15,6%).

В группе с ГРНС тяжелой и средней степенью дисплазии выявлено по 3 ребенка (по 50%). Детей с легкой степенью дисплазии (вариантом нормы) в данной группе не было.

Среди обследованных 33 пациентов с гематурической формой гломерулонефрита легкую степень дисплазии соединительной ткани имели 8 детей (24,2%), 16 детей (48,5%) - среднюю, 9 человек (27,2%) - тяжелую степени дисплазии.

В группе сравнения детей с ОГН в 60% случаев выявлена легкая степень синдрома ДСТ (вариант нормы), в 25% случаев (3 ребенка) - средняя, в одном случае (12,5%) - тяжелая.

Синдром дисплазии соединительной ткани средней степени тяжести у детей с гематурической формой хронического гломерулонефрита (48,5%) и с нефротическим синдромом (40,6%) выявлялся с одинаковой частотой и статистически значимо чаще по сравнению с контрольной группой (20%) ($p < 0,005$).

В целом, в группе детей с гематурической формой хронического гломерулонефрита отмечается преобладание детей со средней степенью тяжести дисплазии соединительной ткани ($p < 0,005$), тогда как в группе детей с нефротическим синдромом количество детей с легкой и средней степенями ДСТ почти не отличалось ($p < 0,005$).

2.2. Выраженность экскреции с мочой некоторых провоспалительных цитокинов у детей с гломерулонефритом

Для оценки активности воспалительного процесса в почечной ткани проведено определение концентрации в моче провоспалительного цитокина MCP-1.

Для определения уровня физиологических колебаний экскреции MCP-1 с мочой обследовано 20 практически здоровых детей. Среднее значение уровня мочевой экскреции изучаемого цитокина в группе контроля составило $184,5 \pm 34,7$ пикограмм/миллилитр (пг/мл). В контрольной группе распределение показателя MCP-1 подчиняется закону нормального распределения. Для проведения корректного сравнительного анализа данный показатель был оценен также с помощью непараметрических методов статистики [21]. При этом были определены медиана и 25-75 перцентили, которые составили 178 пг/мл и 150-210 пг/мл соответственно (табл. 14).

У всех обследованных детей с гломерулонефритом уровни мочевой экскреции МСР-1 статистически значимо отличаются от показателей в контрольной группе ($p < 0,005$). Данные отражены в таблице 14.

Таблица 14

**Уровень мочевой экскреции МСР-1 (пг/мл) у детей
с гломерулонефритом, Ме [25%; 75%]**

Контрольная группа (1-я), n=20	ГЧНС (2-я), n=26	ГРНС (3-я), n=11	ГФ ХГН (4-я), n=33	ОГН (5-я), n=20	
				в дебюте	через 3 недели
178 [150-210]	95 [56-168] p=0,0013	671 [530-1320] p=0,0002	626 [209-707] p=0,0002	631 [554-822] p=0,0017	201 [148-257] p=0,8791

Примечание: p - достоверность различия с группой контроля

У пациентов с гормончувствительным нефротическим синдромом колебания изучаемого показателя составили от 15 до 385 пг/мл, медиана 95 [56— 158] пг/мл. В целом, при сравнении с контрольной группой у детей с ГЧНС отмечается достоверно более низкая экскреция МСР-1 ($p < 0,005$) (табл. 14).

У больных с ГРНС колебания уровня МСР-1 в моче составили от 327 до 1876 пг/мл, выявлено существенное, по сравнению с контрольной группой, повышение медианы МСР-1: 671 [530-1320] пг/мл ($p < 0,005$) (табл. 14).

В группе детей с ГФ ХГН при сравнении с контрольной группой также выявляется значительное повышение концентрации МСР-1 в моче, при этом медиана исследуемого показателя в этой группе составляет 626 [209707]) пг/мл, уровень МСР-1 в моче колебался от 125 до 2048 пг/мл. При сравнении с детьми с ОГН и контрольной группой у детей с ГФ ХГН были установлены самые высокие значения МСР-1 ($p < 0,005$).

У пациентов с ОГН определение уровня исследуемого цитокина прово-

дилось дважды: в дебюте и с интервалом в 3-4 недели. В дебюте установлено повышение медианы МСР-1 в моче до 631 [554-822] пг/мл по сравнению с контрольной группой (178 [150-210]), ($p < 0,005$). После начала лечения через 3-4 недели выявлено статистически значимое снижение уровня мочевого экскреции цитокина до 201 [148-257] пг/мл.

В одном случае (больная К., 15 лет, диагноз: острый гломерулонефрит с нефритическим синдромом, период начальных проявлений) мы наблюдали сохранявшийся в течение месяца стабильно высокий уровень МСР-1 в моче. При этом у ребенка выявлялось множество признаков ДСТ, степень тяжести синдрома ДСТ соответствовала средней, а клиническая картина заболевания характеризовалась затяжным течением, сопровождавшимся длительной гематурией, протеинурией, гипертензионным синдромом.

Таким образом, в ходе исследования было показано, что при обострении гломерулонефрита отмечается повышение экскреции МСР-1 с мочой. Самые высокие значения МСР-1 в моче были установлены у пациентов с обострением ГФ ХГН и у больных с ГРНС, характеризующихся, несмотря на проводимую противовоспалительную и иммуносупрессивную терапию, длительным непрерывно-рецидивирующим течением заболевания. Следовательно, можно предполагать, что степень и длительность повышения МСР-1 указывают на прогрессирующее течение хронического гломерулонефрита и риск развития неблагоприятных исходов.

Для характеристики воспалительного процесса в почечной ткани проведено определение концентрации в моче провоспалительного цитокина интерлейкина-8.

Среднее значение уровня мочевого экскреции изучаемого цитокина у здоровых детей составило $5,26 \pm 1,32$ пикограмм/миллилитр (пг/мл). В контрольной группе распределение показателя ИЛ-8 подчиняется закону нормального распределения. Для проведения корректного сравнительного

анализа данный показатель был оценен с помощью непараметрических методов статистики [21]. В таблице 15 приведены медиана и 25-75 перцентили, которые составили 3,2 пг/мл и 1,1-7,7 пг/мл соответственно.

Таблица 15

**Уровень мочевой экскреции ИЛ-8 (пг/мл)
у детей с гломерулонефритом, Ме [25%; 75%]**

Контрольная группа (1-я), n=20	ГЧНС (2-я), n=26	ГРНС (3-я), n=11	ГФ ХГН (4-я), n=33	ОГН (5-я), n=20
3,20 [1,1-7,700]	0,65 [0,0-21,4] p=0,0043	19,80 [2,6-43,3] p=0,0034	4,10 [0,55-14,0] p=0,0044	6,85 [0,0-42,0] p=0,0035

Примечание: p - достоверность различия с группой контроля.

У пациентов с ГЧНС колебания изучаемого показателя составили от 0 до 224 пг/мл, медиана 0,65 [0-21,4] пг/мл. При сравнении с контрольной группой у детей с ГЧНС отмечался широкий размах значений экскреции ИЛ-8. Были выявлены следующие особенности: у трех детей (18% случаев) отмечались экстремально высокие показатели (224, 214,8, 104,8 пг/мл), в то время как у 11 пациентов (65%) установлена низкая концентрация ИЛ-8 в моче (до 1 пг/мл). Дети с высокими показателями характеризовались наличием множества фенотипических признаков дисплазии, двое имели тяжелую степень выраженности синдрома дисплазии, один - среднюю.

У больных с ГРНС выявлено значительное повышение медианы ИЛ-8 по сравнению с контрольной группой: 19,8 [2,6—43,3] пг/мл (p<0,005) (табл. 15).

В группе детей с ГФ ХГН уровень ИЛ-8 в моче колебался от 0 до 51 пг/мл, при этом медиана исследуемого показателя в этой группе составила 4,1 [0,55-14,0] пг/мл, что выше значений в контрольной группе (p<0,005).

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено,

что концентрация цитокина ИЛ-8 в моче различается в зависимости от варианта гломерулонефрита. Во всех обследованных группах, за исключением больных ГЧНС, обнаружено повышение содержания ИЛ-8 по сравнению с контрольными значениями. Наиболее высокий уровень ИЛ-8 был выявлен у больных ГРНС, характеризующихся длительным и торпидным к лечению течением болезни. Снижение уровня ИЛ-8, также как и МСР-1, установлено в группе ГЧНС. Уровень ИЛ-8 повышался в случае острого воспалительного процесса, которым характеризуются пациенты с ОГН, более чем в 2 раза ($p < 0,005$).

Клинический пример. Больная Ф., 12 лет (дата рождения 22.06.2013). Впервые поступила в нефрологическое отделение в май 2020 года с жалобами на боли в животе с 4.05.20, изменения в анализах мочи в виде протеинурии до 5 г/л.

При обследовании в отделении в анализах мочи выявлена протеинурия до 5 г/л. В биохимическом анализе крови, ОАК, коагулограмме - без отклонений от нормальных значений. Было проведено рентгенурологическое обследование, в результате которого выявлен левосторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс I степени. С целью проведения нефробиопсии повторно госпитализирована 17.06.20. При поступлении впервые появились изменения в биохимическом анализе крови в виде гипопроteinемии (39,5 г/л), гипоальбуминемии (19,7 г/л), гиперхолестеринемии (20,47 ммоль/л). Был выставлен д-з: Острый гломерулонефрит с нефротическим синдромом, период начальных проявлений (неполная нефротическая форма). Начато лечение: гормональная терапия - преднизолон в дозе 2 мг/кг в течение 4 недель, затем была переведена на прием через день, затем доза была снижена на 1 таблетку. Была выписана 21.08.20 с улучшением (в ОАМ белок отрицательный) на дозе преднизолона 55 мг/сут (11 таблеток) через день. Через три дня 24.08.20 в ОАМ появился белок (0,198 г/л), далее протеинурия

возросла до 5 г/л.

В связи с развитием гормонрезистентности и у ребенка с нефротическим синдромом была проведена нефробиопсия с морфологическим исследованием биоптата (29.10.2020). Заключение: фокально-сегментарный гломерулонефрит (фокально-сегментарный гиалиноз). Получала с 8.12.20 цитостатическую терапию Сандиммун-неоралом под контролем его концентрации в крови в сопровождении глюкокортикостероидов.

При проведении обследования 13.09.2021 были получены следующие результаты. В анализах мочи сохраняется протеинурия до 75 мг/дл, микрогематурия 150/мкл. Посев мочи: <1000 (4-кратно).

В пробе Зимницкого максимальный удельный вес снижен до 1015, минимальный удельный вес составляет 1005, суточный диурез 800 мл, дневной 650 мл. В клиническом анализе крови показатели находятся в пределах нормы. В биохимическом анализе крови нормализовались показатели общего белка и альбуминов. Сохраняется повышение уровня холестерина до 10,49 ммоль/л.

Проба Реберга: креатинин - 63 мкмоль/л; клубочковая фильтрация - 142 мл/мин; канальцевая реабсорбция - 99,4%, диурез - 1,66 мл в минуту.

По иммунограмме установлено угнетение гуморального звена иммунитета в виде гипопродукции Ig A, M, G. По коагулограмме выявлены признаки гиперкоагуляции: фибриноген повышен до 5,16 г/л, ПТИ до 118%.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 66 в мин. ЭОС не отклонена.

УЗИ ОБП и почек: Печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка - без особенностей. Почки - размеры в норме, топика обычная, структурные. Мочевой пузырь - не наполнен.

ЭХО-КГ: Ложная хорда левого желудочка. Минимальное открытое овальное окно (1,2 мм). Денситометрия: Нормальная минеральная плотность

костной ткани.

Таким образом, у ребенка с гормонрезистентным вариантом гломерулонефрита, склеротическими изменениями почечной ткани по результатам нефробиопсии (фокально-сегментарный гломерулосклероз), с нарушением функционального состояния почек выявлена тяжелая степень дисплазии соединительной ткани с клиническими проявлениями со стороны сердечно-сосудистой (ложная хорда левого желудочка, открытое овальное окно), мочевой системы (пузырно-мочеточниковый рефлюкс I степени), повышение уровня ОБОП, СвОП, ПСО, свидетельствующие о повышенной скорости обмена коллагена и его деструкции, резко повышенные значения МСР-1 и ИЛ-8 в моче. Возможно, наличие выраженных проявлений соединительно-тканной дисплазии с гиалинозом клубочков в почках определяет резистентность к проводимой кортикостероидной терапии и неполную чувствительность к цитостатику.

ГЛАВА 3. КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МОЧЕВОЙ ЭКСКРЕЦИИ ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ВАРИАНТАМИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

В результате корреляционного анализа у детей с ГЧНС выявлены взаимосвязи уровней МСР-1 с маркерами активности гломерулонефрита: обнаружена прямая связь МСР-1 с протеинурией, микрогематурией, уровнем холестерина, отрицательные связи МСР-1 - общий белок, МСР-1 - альбумины, МСР-1 - IgG (рис. 2, табл. 17). Выявлена связь уровня МСР-1 со степенью дисплазии соединительной ткани ($r=0,63$, $p<0,05$). Концентрации МСР-1, ПСО, БСО также имели статистически достоверные коэффициенты корреляции с показателями активности процесса (рис. 2, табл. 17).

Установлены прямые взаимосвязи МСР-1 с СОЭ, протеинурией и микрогематурией, ИЛ-8 с протеинурией, уровнем фибриногена, холестерина, обратная связь ИЛ-8 с показателями общего белка, альбуминов, являющихся показателями нефротического синдрома.

Кроме того, у детей с ГЧНС установлены связи, свойственные основному заболеванию. Так, гипопроteinемия, характерная для обострения нефротического синдрома, была вызвана снижением, прежде всего,

альбуминовой фракции (общий белок - альбумины). Гипопротеинемия коррелирует с уровнем иммуноглобулинов класса G (общий белок — IgG), гиперхолестеринемия — с гипоальбуминемией (табл. 17). При высокой активности процесса появлялась зависимость между повышением СОЭ и степенью протеинурии (СОЭ - протеинурия), нарастанием гипопротеинемии и появлением маркера активного воспалительного процесса (общий белок - IgM). У пациентов этой группы установлено угнетение элиминационных защитных механизмов (ЦИК), что может свидетельствовать об иммуносупрессивном действии длительной гормональной терапии.

Таблица 17

Корреляционная матрица лабораторных показателей у пациентов с ГЧНС ($p < 0,05$).

Коэффициент корреляции r	
Положительный	Отрицательный
IgA - палочкоядерные нейтрофилы (0,52)	IgM - общий белок (-0,60) ЦИК - длительность гормональной терапии (-0,50)
IgA - альбумины (0,57)	
IgM- ЦИК (0,72)	
IgM - тромбоциты (0,56)	
IgG - общий белок (0,50)	
Микрогематурия - протеинурия (0,53)	Протеинурия - общий белок (-0,51)
Микрогематурия - СОЭ (0,57)	

Эозинофилы - билирубин общий (0,55)	—
Палочкоядерные нейтрофилы - мочевины (0,55)	
СОЭ - протеинурия (0,65)	
СОЭ - мочевины (0,59)	
Общий белок - альбумины (0,84)	—
Альбумин - холестерин (-0,55)	

В группе детей с ГРНС выявлены взаимосвязи, характеризующие высокую активность воспалительного процесса: МСР-1 - Ig M ($r=0,53$), протеинурия - СОЭ ($r=0,56$), Ig M - холестерин ($r=0,51$) (рис. 3, табл. 18). Повышение мочевой экскреции хемокина сопровождается активацией первичного иммунного ответа (Ig M), элиминационных механизмов защиты (ЦИК). Обнаружена взаимосвязь степени дисплазии и показателей МСР-1 ($r=0,43$, $p<0,05$).

Обнаружена взаимосвязь уровней МСР-1 и билирубина ($r=0,79$, $p<0,05$). При этом повышение уровня билирубина коррелирует с иммунологическими маркерами гепатобилиарной дисфункции (гипоиммуноглобулинемией M). Установленные взаимосвязи, очевидно, указывают на развитие нарушений в метаболических процессах, протекающих в печени у пациентов с гормонрезистентным нефротическим синдромом в результате длительного приема цитостатиков и глюкокортикостероидов. Выявлены связи креатинин - СОЭ ($r=0,79$, $p<0,05$), креатинин - холестерин ($r=-0,72$, $p<0,05$), креатинин - протеинурия ($r=-0,80$, $p<0,05$), креатинин - цитостатики ($r=-0,86$, $p<0,05$), характеризующие влияние различных факторов на функцию почек (табл. 18).

Корреляционная матрица лабораторных показателей

у пациентов с ГРНС ($p < 0,05$).

Коэффициент корреляции r	
Положительный	Отрицательный
Палочкоядерные нейтрофилы - холестерин (0,80)	Палочкоядерные нейтрофилы - креатинин (-0,78)
Палочкоядерные нейтрофилы - мочевины (0,84)	Палочкоядерные нейтрофилы - общий белок (-0,74)
СОЭ - протеинурия (0,80)	Палочкоядерные нейтрофилы - альбумины (-0,86)
Креатинин - СОЭ (0,79)	СОЭ - альбумины (-0,86)
Мочевина - цитостатическая терапия (0,87)	Креатинин - холестерин (-0,72)
Мочевина - моноциты (0,80)	Креатинин - протеинурия (-0,81)
Общий белок - сегментоядерные нейтрофилы (0,80)	Креатинин - цитостатики (-0,86)
	Мочевина - общий белок (-0,83)
	IgA - сегментоядерные нейтрофилы (-0,75)
	IgA - общий белок (-0,95)
	IgG - ЦИК (-0,77)
	IgM - билирубин (-0,83)

Для ранней диагностики нарушения функции почек при длительном течении ХГН обязательным является мониторинг функциональной активности. Особого внимания заслуживает появление у больных с ГРНС системы взаимосвязей, свидетельствующей о снижении функциональной активности почек при нарастании маркеров активности процесса (креатинин-СОЭ ($r=0,79$, $p<0,05$), мочевины - цитостатическая терапия ($r=0,87$, $p<0,05$), креатинин- протеинурия ($r=-0,81$, $p<0,05$)).

Высокую активность воспалительного процесса у пациентов данной группы характеризуют следующие положительные взаимосвязи с биохимическими и лабораторными данными обследованных пациентов ($p<0,05$): МСР-1 - Ig M ($r=0,53$), протеинурия - СОЭ ($r=0,56$), Ig M -

холестерин ($r=0,51$). При этом повышение мочевой экскреции МСР-1 сопровождалось активацией первичного иммунного ответа (Ig M), элиминационных механизмов защиты (ЦИК) (рис. 4, табл. 19).

Таблица 19

Корреляционная матрица лабораторных показателей у пациентов с гематурической формой хронического гломерулонефрита ($p<0,05$)

Коэффициент корреляции r	
Положительный	Отрицательный
Ig M - холестерин (0,51)	IgG - холестерин (-0,58)
IgA - креатинин (0,57)	
IgG - общий белок (0,71)	
Протеинурия - СОЭ (0,56)	Протеинурия - цитостатическая терапия (-0,47)
Протеинурия - холестерин (0,55)	
Протеинурия - бактериурия (0,51)	
Лейкоциты ОАК - доза гормонов (0,58)	Лейкоциты ОАК- общий белок (-0,62)
Лейкоциты ОАК - длительность гормональной терапии (0,87)	
Лейкоциты ОАК - IgG (-0,48)	Лейкоциты ОАК - IgG (-0,48)
Бактериурия - СОЭ (0,64)	
Бактериурия - протеинурия (0,51)	
Бактериурия - п/я нейтрофилы (0,47)	
—	Альбумины - СОЭ (-0,53)
—	Альбумины - протеинурия (-0,49)

У пациентов с острым гломерулонефритом с нефритическим синдромом выявлены статистически значимые взаимосвязи уровня гематурии с

другими показателями активности процесса (табл. 20).

Таблица 20

Корреляционная матрица лабораторных показателей у пациентов с острым гломерулонефритом с нефритическим синдромом ($p < 0,05$)

Коэффициент корреляции r	
Положительный	Отрицательный
Гематурия - СОЭ (0,56)	Гематурия - моноциты (-0,47)
Гематурия - IgM (0,45)	
Гематурия - ЦИК (0,53)	

В результате исследования обнаружены статистически значимые корреляционные связи между значениями мочевой экскреции цитокинов МСР-1 и ИЛ-8 у пациентов всех групп. Прямая положительная корреляция между уровнем мочевой экскреции МСР-1 и ИЛ-8 выявлена во всех группах детей с нефротическим синдромом, причем как в группе с гормончувствительным нефротическим синдромом ($r=0,49$, $p<0,05$), так и в группе нефротического синдрома в целом ($r=0,47$, $p=<0,05$). При ГФ ХГН также прослеживается взаимосвязь между значениями исследуемых хемокинов ($r=0,72$, $p=<0,05$).

Изменения значений биохимических и лабораторных данных, а также взаимосвязи между ними характеризуют течение патологического процесса в соответствии с формой гломерулонефрита.

В группе детей с ГФ ХГН примечательным оказалось наличие корреляционных связей уровней МСР-1 и ИЛ-8 с одними и теми же лабораторными показателями (табл. 21).

Таблица 21

Коэффициенты корреляций МСР-1 и ИЛ-8 с лабораторными

показателями у пациентов с ГФ ХГН

Лабораторные показатели	МСР-1		ИЛ-8	
	коэффициент корреляции r	P	коэффициент корреляции r	P
Протеинурия	0,68	0,0305	0,73	0,0073
Гематурия	0,71	0,021	0,62	0,0326
Лейкоциты крови	0,64	0,022	0,82	0,049
Длительность заболевания	-0,86	0,0266	-0,87	0,0047

В ходе исследования установлены взаимосвязи мочевого экскреции уровней МСР-1, ИЛ-8 с другими лабораторными показателями, характеризующими активность воспалительного процесса и функциональное состояние почек. Определение уровней провоспалительных цитокинов позволяет предположить их роль в развитии патологического процесса в зависимости от формы гломерулонефрита.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенного исследования у детей с гломерулонефритом выявлен синдром ДСТ различной степени тяжести. Фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани встречались у всех детей с гломерулонефритом (100%). Выявлена большая частота встречаемости синдрома дисплазии соединительной ткани средней и тяжелой степени тяжести у детей с хроническими формами гломерулонефрита по сравнению с группой здоровых детей (при ГЧНС среднюю и тяжелую

степень ДСТ имели 18 пациентов (56,2%), при ГРНС тяжелой и средней степени дисплазии встречалась у всех детей (по 50%); при ГФ ХГН - 25 детей (75,7%). При ОГН 4 ребенка имели среднюю и тяжелую степени ДСТ (37,2%) ($p < 0,05$). По литературным данным распространенность ДСТ составляет у детей г. Санкт-Петербурга не менее 15,8%, в отдельных регионах России достигает 9,8% [49].

В ходе исследования была выявлена высокая частота встречаемости у детей с ХГН дисплазии сердца (86%), проявлявшаяся дополнительной хордой левого желудочка, пролапсом митрального клапана, регургитацией митрального клапана I—II степени, патология органов пищеварительного тракта (65%), органов зрения (38,6%). Выделены наиболее частые клинические проявления соединительно-тканной дисплазии у детей с ХГН: синдром гипермобильности суставов (55,4%), нестабильность шейного отдела позвоночника (45%), нарушения осанки (35%), деформации грудной клетки (31,4%), дискинезия желчевыводящих путей (30%), голубые склеры (22%), повышенная подвижность почек (18%).

Признаки дисплазии являются проявлениями генетически детерминированных нарушений соединительной ткани [48, 95]. Причина их развития - слабость соединительнотканного каркаса, сниженный энергетический обмен в соединительной ткани. При гормонрезистентном варианте нефротического синдрома, характеризующимся длительным, торпидным к терапии течением, выявлено большее количество признаков ДСТ (от 7 до 12), чем при гормончувствительном варианте нефротического синдрома (от 5 до 7 признаков). Возможно, большее количество признаков дисплазии может указывать на более выраженное поражение соединительной ткани в группе детей с ГРНС (без учета их балльной оценки).

Выявленная нами высокая частота синдрома ДСТ свидетельствует о том, что дисплазия соединительной ткани выступает как один из

отягощающих факторов в развитии и прогрессировании гломерулонефрита.

Несмотря на большое количество исследований, касающихся структурно-функциональных изменений почек при гломерулонефритах, многие вопросы прогрессирования поражения почечной ткани и нефросклероза остаются недостаточно изученными. В прогрессировании ХГН важную роль играет поражение тубулоинтерстициальной ткани [56, 162]. Состояние тубулоинтерстициальной ткани определяет прогноз у пациентов с различными формами гломерулонефрита [57, 131]. Для характеристики состояния соединительной ткани важными являются сведения о метаболизме коллагена. О содержании коллагена и состоянии соединительной ткани свидетельствует уровень оксипролина и его фракций [135, 138, 139].

В ходе исследования было показано, что при всех нозологических формах патологии почек в остром периоде заболевания отмечается повышение экскреции МСР-1 с мочой. В частности, самые высокие значения МСР-1 в моче, а, следовательно, наиболее выраженные тубулоинтерстициальные изменения, были установлены у пациентов с ГРНС и ГФ ХГН. В результате корреляционного анализа выявлены положительные взаимосвязи МСР-1 с лабораторными маркерами активности воспалительного процесса (Ig M, ЦИК).

У 60% детей с ГЧНС установлена низкая концентрация МСР-1 в моче (от 15 до 95 пг/мл), что является характерной особенностью данной группы. Наиболее высокие значения исследуемого показателя (более 300 пг/мл) обнаружены у 3-х детей, поступивших с обострением заболевания, характеризовавшимся массивной протеинурией, гипопроteinемией, гипоальбуминемией, гиперхолестеринемией. В настоящее время в патогенезе тубулоинтерстициальных изменений при патологии почек установлена ведущая роль МСР-1 как локального медиатора, образованного непосредственно в почечной ткани [56, 130]. Установлено повышение экскреции МСР-1 с мочой по мере

возрастания тяжести тубулоинтерстициальных повреждений, выраженности мезангиальной пролиферации, увеличения количества полулуний и макрофагов в клубочках [130, 158].

Кроме того, у больных с ГРНС мы наблюдали длительное сохранение стабильно высокого уровня МСР-1 в моче, несмотря на проводимую противовоспалительную и иммуносупрессивную терапию. Отсутствие положительной динамики на фоне базисной терапии, по-нашему мнению, указывает на высокий риск прогрессирования заболевания с развитием хронической почечной недостаточности, что согласуется с результатами других исследователей [56, 153].

Поскольку изменение тубулоинтерстициальной ткани является одним из существенных факторов прогрессирования хронического гломерулонефрита, патогенетически обоснованным является проведение противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии у больных с высоким уровнем МСР-1. На сегодняшний день доказано антихемокиновое действие многих препаратов, традиционно применяемых в нефрологии, таких как кортикостероидные гормоны, циклоспорин, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину, статины, антиоксиданты [69, 76]. В результате наших исследований подтверждена эффективность проводимой гормональной терапии в виде установления отрицательной корреляционной взаимосвязи «гормональная терапия - МСР-1» ($r=-0,45$).

Характерным для группы пациентов с ГЧНС явилась низкая концентрация ИЛ-8 в моче (до 1 пг/мл). Поскольку проксимальные канальцевые клетки - это основные источники цитокинов и факторов роста, уменьшение уровня мочевой экскреции обоих хемокинов МСР-1 и ИЛ-8, очевидно, является результатом противовоспалительного действия глюкокортикостероидных препаратов, получаемых пациентами данной группы, основным эффектом которых является блокировка транскрипции

генов провоспалительных цитокинов [131]. Наличие корреляции между уровнем ИЛ-8 и канальцевой реабсорбцией ($r=0,89$, $p<0,05$), возможно, может указывать на сопряжение процессов экскреции ИЛ-8 с мочой и степени снижения функциональной активности канальцевых клеток почек.

Для группы пациентов с ГРНС, характеризующимся непрерывно-рецидивирующим характером течения заболевания, было свойственно повышение медианы ИЛ-8, что также выявлено и при изучении уровня МСР-1 в данной группе пациентов. По-видимому, сохранение высокого уровня ИЛ-8 в моче, так же как и МСР-1, несмотря на проводимую цитостатическую и гормональную терапию, указывает на некупированный воспалительный процесс и высокий риск прогрессирования заболевания. В результате проведенного исследования можно сделать заключение, что концентрация ИЛ-8 в моче тесно коррелирует с активностью воспалительного процесса при гломерулонефритах у детей. Высокие значения уровня ИЛ-8 в моче, выявленные у больных с ГРНС и нарушением функции почек, свидетельствуют о недостаточной эффективности проводимой иммуносупрессивной терапии у этих пациентов.

ИЛ-8, продуцируясь под воздействием бактериальных эндотоксинов и цитокинов, главным образом под действием фактора некроза опухоли α , интерлейкина-1, а также интерлейкина-3, отвечает за привлечение нейтрофилов в очаг воспаления. При этом МСР-1, также обеспечивающий миграцию мононуклеарных клеток в очаг воспаления, являясь медиатором воспаления, участвует в процессах изменения фенотипа париетальных эпителиальных клеток, мезангиальных клеток клубочка (активирует их), интерстициальных фибробластов (стимулирует синтез коллагена), а также тубулярных клеток (индуцирует трансдифференциацию в миофибробласты) [212, 213, 215].

Наличие корреляционных связей между значениями мочевой экскреции МСР-1, ИЛ-8 и показателями мочевого синдрома (протеинурии,

гематурии) указывает на взаимосвязь процессов, регулируемых обоими цитокинами при гломерулонефрите.

Хемокины ИЛ-8 и MCP-1 вырабатываются клетками тубулярного эпителия, мононуклеарами, макрофагами, лимфоцитами, эпителиальными клетками, фибробластами, клетками эпидермиса, а также эндотелиальными клетками сосудов [7, 61]. Можно предположить, что выявленный дисбаланс концентраций исследуемых хемокинов ИЛ-8 и MCP-1 влияет на состояние эндотелия. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе гломерулонефрита отмечается во многих работах [65, 155].

Уровни мочевой экскреции MCP-1 и ИЛ-8 различаются в зависимости варианта гломерулонефрита. Выявлены статистически значимые корреляционные связи с клиническим течением, длительностью заболевания, получаемой глюкокортикостероидной терапией, лабораторными показателями ОАМ, ОАК, биохимического анализа крови, коагулограммы, иммунограммы, характеризующие течение болезни. Сопряженность процессов выделения обоих цитокинов указывает на взаимосвязь их ролей в патогенезе патологического процесса при различных вариантах гломерулонефритов.

Проведенное исследование позволяет сделать заключение о взаимосвязи процессов воспаления и фиброзирования в почечной ткани при различных вариантах гломерулонефрита у детей. Определение провоспалительного хемоаттрактанта MCP-1, участвующего в процессах интерстициального фиброзирования и гломерулосклероза, и хемоаттрактанта нейтрофилов интерлейкина-8 в моче позволило охарактеризовать активность воспалительного процесса у пациентов, выявить характерные особенности для различных вариантов гломерулонефрита.

ВЫВОДЫ

1. Установлена высокая частота синдрома дисплазии соединительной ткани у детей с различными формами гломерулонефрита. Выявлена связь клинических проявлений гломерулонефрита с выраженностью дисплазии соединительной ткани: дети с гормонрезистентным нефротическим синдромом имеют большее количество признаков дисплазии соединительной ткани (от 7 до 12), чем дети с гормончувствительным вариантом нефротического синдрома (5-7 признаков).
2. Уровни мочевой экскреции цитокинов различаются в зависимости от варианта гломерулонефрита: Значительное повышение экскреции с мочой моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и интерлейкина-8 в крови сопровождается развитием процессов склерозирования почечной ткани.
3. По результатам корреляционного анализа выявлена высокая степень

сопряженности показателей мочевой экскреции моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и интерлейкина-8 в крови с лабораторными показателями проявлений активности гломерулонефрита и его клиническим течением, частотой встречаемости признаков дисплазии соединительной ткани.

4. Повышение концентрации в моче моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и интерлейкина-8 в крови является критерием высокой степени активности воспалительного процесса в почечной ткани, что подтверждается лабораторными показателями.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детям, больным гломерулонефритом, рекомендуется проведение обследования с целью выявления синдрома дисплазии соединительной ткани.
2. Детям с гломерулонефритом рекомендовано определение соотношений фракций провоспалительных цитокинов MCP-1 в моче и ИЛ-8 в крови для оценки активности воспалительного процесса, прогрессирования заболевания, а пациентам с нефротической формой хронического гломерулонефрита - для прогнозирования развития гормонрезистентного или гормончувствительного варианта течения заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверьянова Н.И. Распространенность кристаллурии и возможные факторы риска дисметаболических нефропатий у детей, проживающих в

Свердловском и Мотовилихинском районах г. Перми // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии». – Пермь, 2013. – С. 58–62.

2. Аверьянова Н.И. Лечение и профилактика рецидивов пиелонефрита с кристаллурией у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. – 61. – № 6. – С. 104–108.

3. Алботова Л.В., Агранович Н.В., Лихачева А.П., Классова А.Т., Пилипович Л.А. Почечная дисфункция у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом и роль цистатина С в её ранней диагностики // Вестник молодого учёного, 2020 - №2 –С.41-46.

4. Алексеев А.В., Гильманов А.Ж., Гатиятуллина Р.С., Ракипов И.Г. Современные биомаркеры острого повреждения почек // Практическая медицина. - 2014. - № 3 (79). - С. 22-27.

5. Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарева М.Б., Томилина Н.А. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в российской федерации 2014–2018 г.г. О.О.О.Н. «Российское Диализное Общество»; 2019.

6. Атауллаханов Р.И., Гинцбург А.Л. Иммуитет и инфекция: динамичное противостояние живых систем // Педиатрия. – Москва, 2005. - № 4. - С. 47-61.

7. Ахмеджанова Н.И. Оптимизация диагностики и лечения хронического пиелонефрита у детей. Автореф. дисс...д.м.н. Ташкент, 2019. 33стр.

8. Ахмеджанова Н.И., Ахматов А., Ахматова Ю.А., Махмудов Х., Хусенова Ф. Совершенствование диагностики и лечения хронического пиелонефрита у детей. Вестник врача.Самарканд, 2019. - №4. - С.24-28.

9. Ахмеджанова Н.И., Махмудов Х., Хусенова Ф. Новые методы диагностики и лечения хронического пиелонефрита у детей. European Science Review Austria/ -Vienna, 2019. -№9-10.–Р.26-29.

10. Ахундова А.А. Определения состояния канальцевого эпителия почек у маловесных новорожденных с ишемической нефропатией // Казанский медицинский журнал, 2019. - №6. – С.877-884.
11. Вялкова А.А. Актуальные проблемы тубулоинтерстициального поражения почек у детей // Педиатрия. – 2009. – Т. 87.– № 3. – С. 122– 127.
12. Вялкова А. А. Диагностика тубулоинтерстициальных хронических болезней почек // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 5. – С. 88.
13. Вялкова А.А. Инфекция мочевой системы у детей в XXI веке // Оренбургский медицинский вестник. – 2016. – № 2 (14). – С. 49–56.
14. Вялкова А.А. Инфекция мочевой системы у детей: современные аспекты этиологической диагностики и лечения // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. – 62. – № 1. – С. 99–108.
15. Вялкова А.А. Современные представления о тубулоинтерстициальных нефропатиях и концепция хронической болезни почек в педиатрической нефрологии // Педиатрия. – 2008. – Т. 87. – № 3. – С. 129–131.
16. Вялкова А.А. Оптимизация диагностики вторичного тубулоинтерстициального поражения почек у детей // Педиатр. – 2011. – Т. II. – № 1. – С. 8.
17. Глыбочко П.В., Морозов Д.А., и др. Цитокиновый профиль крови и мочи у детей с обструктивными уропатиями // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2010. №2. С. 52-57.
18. Горшкова Е.Г., Кривич М.Б. Цистатин С – ранний маркер снижения функции почек // Здравоохранение Дальнего Востока, 2017. - №4. – С.109-111.
19. Доровских В.А. Антиоксидантная терапия в клинической практике. Метод. рекомендации для врачей. Под редакцией. Благовещенск., 2012. 118 стр.
20. Длин В.В. Дисметаболические нефропатии у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 58. – № 5. – С. 36–45.

21. Длин В.В. Дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 42. – С. 8–16.
22. Еремеева А.В., Длин В.В., Корсунский А.А, Орехова С.В. Клиническая и диагностическая значимость определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, в моче у детей с микробно-воспалительными заболеваниями почек и мочевых путей // Нефрология. – 2015. - № 6. – С. 60-65.
23. Завьялова Я.С. Влияние наследственности на возникновение заболеваний органов мочевого выделения // Научное периодическое издание IN SITU. – 2016. – № 5. – С. 44–46.
24. Захарова Н.Б., Гражданов Р.А. Определение биомаркеров повреждения почечной паренхимы в моче пациентов с хроническим пиелонефритом методами ИФА и масс спектрометрии // Медицинская иммунология. - 2019. - № 2. - С. 341-350.
25. Захарова Н.Б. Значение нарушений внутрпочечной гемодинамики в формировании тубулоинтерстициального поражения почек у детей // Лечащий Врач. – 2016. – №. 1. – С. 63–68.
26. Зорин И. В. Оценка эффективности медикаментозной реабилитации подростков с тубулоинтерстициальным поражением почек, перенесших рецидив ренальной инфекции // Лечащий Врач. – 2016. – №. 6. – С. 8–11.
27. Зуфарова Ш.А. Степень эндогенной интоксикации и функциональное состояние почек у беременных с хроническими пиелонефритом и гломерулонефритом // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2009. - №2. – С. 18-19.
28. Игнатова М. С. Дизэмбриогенез органов мочевой системы и нефропатии // Клиническая нефрология. – 2011. – № 4. – С. 10–15.
29. Игнатова М.С. Детская нефрология. Руководство для врачей. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2011. – С. 428.

30. Игнатова М.С. Проблемы нефрологии детского возраста на современном этапе развития медицины // Нефрология и диализ. – 2011. – № 2. – С. 66–75.

31. Ильина А.С., Боровкова Н.Ю., Спасский А.А. Цистатин С в диагностике острого почечного повреждения у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Материалы IV Съезда терапевтов Приволжского федерального округа. – Нижний Новгород, 2017. – С. 58.

32. Исмаилова З.А., Юлдашев Б.А., Ахматов А.А. Хронический пиелонефрит у детей на фоне нарушенного обмена мочевой кислоты: особенности анамнеза и клинико-лабораторная характеристика//Doktor axborotnomasi. 2019, - №1. - С.45-49.

33. Каштальян О.А. Цитокины как универсальная система регуляции // Медицинские новости. – 2017. – № 9. – С. 3–7.

34. Коровина Н.А., Захарова И.Н. Протокол диагностики и лечения пиелонефрита у детей. Пособие для врачей.- М.: Медпрактика, 2002. – 71 с.

35. Кушнаренко Н.Н., Медведева Т.А., Говорин А.В., Мишко М.Ю. Цистатин С в диагностике преклинического поражения почек у больных подагрой // Нефрология, 2018. - №1. – С.75-82.

36. Летифов Г.М., Хорунжий Г.В., Беловолова Р.А., Юрченко Р.В. Выраженность синдрома эндогенной интоксикации, дисфункции иммунной системы и их дифференцированная коррекция при пиелонефрите у детей // Нефрология. - Санкт-Петербург, 2001. - № 3.- С. 135.

37. Лоран О.Б. Воспалительные заболевания органов мочевой системы. Актуальные вопросы. Пособие для врачей. - М.: МИА, 2015. - С. 163.

38. Макарова М.Н., Макаров В.Г. Молекулярная биология флавоноидов. Руководство для врачей. СПб. 2010. 428 с.

39. Макарова Т. П., Мельникова Ю.С. Эндотелиальная дисфункция и элементный статус при хронической болезни почек у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – № 63(2). – С. 48–52.

40. Максудова А. Н. Исходы дисметаболических нефропатий: результат ретроспективного исследования // Клиническая нефрология. – 2011. – № 5. – С. 51–53.

41. Марочков А.В., Точило С.А., Шваренок В.В., Мигунова У.С. Применение витаминов и микроэлементов в комплексном лечении критических состояний и синдрома полиорганной дисфункции: методические рекомендации. Витебск; ВГМУ, 2019. – 60 с.

42. Меркоданова Ю.А., Утц И.А. Цитокиновый профиль мочи при различных этиопатогенетических вариантах хронического пиелонефрита у детей // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. Т 7. № 4. С. 901-904.

43. Михеева Н.М., Зверев Я.Ф., Выходцева Г.И. Идиопатическая гиперкальциурия у детей // Нефрология. – Барнаул, 2014. - №1. – С. 33-52.

44. Михеева Н.М., Зверев Я.Ф., Выходцева Г.И., Лобанов Ю.Ф. Гиперкальциурия у детей с инфекцией мочевой системы // Нефрология. – Барнаул, 2014. - №1. – С. 74-79.

45. Мизиев И.А., Махов М.Х. Исследование сывороточной концентрации цистатина С для мониторинга скорости клубочковой фильтрации с целью ранней диагностики острого повреждения почек у больных с сочетанной травмой // Урология, 2017. - №5. – С.48-51.

46. Настаушева Т.Л. Современные аспекты нефрологии детей и подростков: краткое практическое руководство. – Воронеж: Просто типография, 2013. – 200 с. 119.

47. Наточин Ю.В. Развитие почки и проблемы педиатрической нефрологии // Клинич. нефрология. – 2011. – № 4. – С. 4–9.

48. Плешкова Е.М., Яйленко А.А., Химова Ю.А. Особенности течения окислительного стресса при обострении хронического пиелонефрита у детей // Российский педиатрический журнал. – М., 2012. - №2. – С. 30-32.

49. Попова Е.В. Влияние обменных нефропатий на формирование тубулоинтерстициального нефрита у детей // Сборник материалов XXIV

Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Москва. 2017. С. 62.

50. Попова Е.В. Клинико-лабораторные маркеры тубулоинтерстициального нефрита и инфекции мочевой системы у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией. Автореферат дисс...канд.мед.наук, Екатеринбург – 2018, - 21с.

51. Попова Е.В. «Nephro Risk» – компьютерная программа прогнозирования тубулоинтерстициального нефрита и инфекции мочевой системы у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией // Медицинская наука и образование Урала. – 2017. №2. С. 165–167.

52. Попова Е.В. Факторы риска и маркеры развития тубулоинтерстициального нефрита у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017. Т. 62. №4. С. 25–31.

53. Пухова Т. Г. Эпидемиология заболеваний органов мочевой системы у детей, проживающих в крупном промышленном городе // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 6. – С. 89–91.

54. Раснер П.И. Воспалительные заболевания органов мочевой системы // Русский Медицинский Журнал. – 2016. – Т. 24, № 23. – С. 1553-1561.

55. Рычкова С. В. Обменные нефропатии и тубулоинтерстициальный нефрит в педиатрической практике: учебное пособие – Санкт-Петербург: РусБланк, 2013. – 50 с.

56. Савченко А.А. Витамины как основа иммунометаболической терапии // Красноярск: Издательство КрасГМУ, 2011. – 213 с.

57. Сереженков А.В., Горелов А.И. Цитокиновый профиль крови пациентов с хроническим пиелонефритом // Педиатрия. 2013.- С. 510-512.

58. Смирнова, Н.Н. Современные биомаркеры повреждения почек в педиатрии // Нефрология. - 23(4). -2019. -С. 112-118. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-4-112-118>.

59. Хрущева Н. А. Факторы риска и причины хронизации заболеваний почек у детей // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии». – Пермь, 2013. – С. 250.

60. Чугунова О.А., Амергулова С.Б., Коваленко А.А. и др. Ранняя диагностика острого повреждения почек у детей с пероральными отравлениями химической этиологии // Педиатрия, 2017. - №5. – С.22-31.

61. Яшин Я.И., Веденин А.Н., Яшин А.Я. Лекарственные препараты, лекарственные растения и БАДы с антиоксидантной активностью // Сорбционные и хроматографические процессы. 2017. Т. 17. № 3. С. 496-505.

62. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, Econimo L, Valerio F, Pola A, et al. Management of Patients on Dialysis and With Kidney Transplantation During the SARS-CoV-2 (COVID-19) Pandemic in Brescia, Italy. *Kidney Int Reports*. 2020; 5(5): 580–5.

63. Akl K., Ghawanmeh R. The clinical spectrum of idiopathic hypercalciuria in children: isolated and associated with hypercalciuria\hyperoxaluria \\ *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.*, 2012. - №23(5).- P. 979-984.

64. Alobaidi R, Morgan C, Basu RK, Stenson E, Featherstone R, Majumdar SR, et al. Associations between fluid balance and outcomes in critically ill children: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *Can J Kidney Health Dis*. 2018 Mar 1; 4(3): 2054358117692560.

65. Alon U. S. Pediatric Tubulointerstitial Nephritis // *Pediatric Nephrology*. – 2014. – P. 1–30.

66. Alper Jr, B. Tubulointerstitial Nephritis Clinical Presentation // *Medscape*. – 2017.

67. Alshami A., Roshan A., Catapang M., Jöbsis J.J., Kwok T., Polderman N., Sibley J., Sibley M. Indications for kidney biopsy in idiopathic childhood nephrotic syndrome // *Pediatr. Nephrol*. 2017- V-32, P.1897–1905.

68. Anil Vasudevan, Mukta Mantan, Sriram Krishnamurthy, Priya Pais, Georgie Mathew, Pankaj Hari, Madhuri Kanitkar, Sanjeev Gulati, Arvind Bagga, Om P Mishra, Indian Society of Pediatric Nephrology. *Managing Children*

with Renal Diseases during COVID-19 Pandemic // Indian Pediatrics. 2020. V-57, №7. P.641-651.

69. Ayasreh-Fierro N., Ars-Criach E., Lopes-Martin V. et al. Familial chronic interstitial nephropathy with hyperuricaemia caused by the UMOD gene // Nefrologia. 2013. Vol. 33, N 4. P. 587–592.

70. Bantis A. Can Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-6 Be Used as Prognostic Markers of Infection following Ureteroscopic Lithotripsy? // ISRN urology. – 2014. – V. 2014. – P. 1–6.

71. Basiratnia M., Derakhshan D., Yeganeh B.S., Derakhshan A. Acute necrotizing glomerulonephritis associated with COVID-19 infection: Report of two pediatric cases. *Pediatr. Nephrol.* 2021, 36, 1019–1023.

72. Battle D., Soler MJ, Sparks MA, Hiremath S, South AM, Welling PA, et al. Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology // *J Am Soc Nephrol.* 2020.V-31. №7. P.1380–3.

73. Bitsori M., Karatzi M., Dimitriou H., Christakou E., Savvidou A., Galanakis E. Urine IL-8 concentrations in infectious and non-infectious urinary tract conditions // *Pediatr Nephrol.* – 2011. № 26. P.2003–2007.

74. Budnik T.V. Exchange nephropathy in children: the urgency of diagnosis, prognosis and timely correction // *Health of Ukraine.* – 2012. –№ 6. – P. 68.

75. Chen RC, Tang XP, Tan SY, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucosteroids: the Guangzhou experience. *Chest.* 2006; 129:1441–1452.

76. Chin J. Expert consensus on diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019 - nCoV) infection with acute kidney injury. *Nephrol.* 2020;3. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn441217-20200222-00035>.

77. Cueto-Manzano A.M., Martínez-Ramírez H.R., Cortes-Sanabria L., Rojas-Campos E. CKD screening and prevention strategies in disadvantaged populations. The role of primary health care professionals. *Chronic Kidney Disease in Disadvantaged Populations.* 2017.p. 329-335. London: Elsevier, Inc.

78. Cusumano A.M., Rosa-Diez G.J., Gonzalez-Bedat M.C. Latin American Dialysis and Transplant Registry: Experience and contributions to endstage renal disease epidemiology. *World J. Nephrol.* 2016;5(5): 389–397.

79. Duell B.L., Carey A.J., Tan C.K., Cui X., Webb R.I., Totsika M., et al. Innate transcriptional networks activated in bladder in response to uropathogenic *Escherichia coli* drive diverse biological pathways and rapid synthesis of IL-10 for defense against bacterial urinary tract infection // *J Immunol.* - 2012. № 188. P.781-792.

80. Ekici A.B., Hackenbeck T., Morinire V. et al. Renal fibrosis is the common feature of autosomal dominant tubulointerstitial kidney diseases caused by mutations in mucin 1 or uromodulin // *Kidney Int.* 2014. Vol. 86, № 3. P. 589–99.

81. Feehally J., Brusselmans A., Finkelstein F.O., Harden P., Harris D., Manuzi G., Naicker S., Tonelli M., Cameron H. Improving global health: measuring the success of capacity building outreach programs: a view from the International Society of Nephrology. *Kidney Int. Suppl.* 2016; 6(2): 42–51.

82. Fedusenko, A.A. Diffuse lesions of the kidneys. Ultrasound and CT imaging // *Radiation Diagnostics, Radiation Therapy.* – 2011. – № 3–4. – P. 104–113.

83. Ferenbach, D. A. Kidney tubules: intertubular, vascular, and glomerular cross-talk // *Current opinion in nephrology and hypertension.* – 2016. – V. 25. – №. 3. – P. 194–202.

84. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe // *Biol Sex Differ.* 2020 May; 11(1):29.

85. Godfred-Cato S., Bryant B., Leung J., Oster M.E., Conklin L., Abrams J., Roguski K., Wallace B., Prezzato E., Koumans E.H. et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children—United States, March–July 2020 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2020-V.69-№32.P. 1074–1080.

86. Gokce I., Alpay H., Biyikli N., Unluguzel G., Dede F., Topuzoglu A. Urinary levels of interleukin-6 and interleukin-8 in patients with vesicoureteral reflux and renal parenchymal scar // *Pediatr Nephrol.* – 2010. № 25. P.905–912.

87. González-Dambrauskas S, Vásquez-Hoyos P, Camporesi A, Díaz-Rubio F, Piñeres-Olave BE, Fernández-Sarmiento J, et al. Critical coronavirus and kids epidemiology (CAKE) study. *Pediatric critical care and COVID19. Pediatrics.* 2020 June: 20201766.

88. González-Dambrauskas S., Vásquez-Hoyos P., Camporesi A., Díaz-Rubio F., Piñeres-Olave B.E., Fernández-Sarmiento J., Gertz S., Harwayne-Gidansky I., Pietroboni P., Shein S.L. et al. Pediatric critical care and COVID-19// *Pediatrics J* 2020. V- 146,e20201766.

89. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China// *N Engl J Med* 2020. V.382-№18. P.1708-20.

90. Guclu E, Durmaz Y, Karabay O. Effect of severe sepsis on platelet count and their indices. *Afr Health Sci.* 2013 Jun; 13(2): 333–8.

91. Goligorsky M. S. Oxidative Stress and the Kidney: Riding on the Curve of Hormesis // *Antioxidants & redox signaling.* – 2016. – V. 25. – №. 3. – P. 117.

92. Gonzalez-Quiroz M., Nitsch D., Hamilton S., O’Callaghan Gordo C., Saran R., Glaser J., Correa-Rotter R., Jakobsson K., Singh A., Gunawardena N., Levin A., Remuzzi G., Caplin B., Pearce N. DEGREE Study Steering Committee. Rationale and population-based prospective cohort protocol for the disadvantaged populations at risk of decline in eGFR (CO-DEGREE). *BMJ Open.* 2019; 9: 031169.

93. Gorin Y. The Kidney: An Organ in the Front Line of Oxidative Stress-Associated Pathologies // *Antioxidants & redox signaling.* – 2016. – V. 25. – №. 12. – P. 639-641.

94. Grams M.E., Juraschek S.P., Selvin E., Foster M.C., Inker L.A., Eckfeldt J.H. Trends in the Prevalence of Reduced GFR in the United States: A Comparison

of Creatinine- and Cystatin C–Based Estimates. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62(2) : 253–260.

95. Gifford F. J. Endemic Nephropathy Around the World // *Kidney International Reports.* – 2017. – V. 2. – №. 2. – P. 282.

96. Gifford F.J. Endemic Nephropathy Around the World // *Kidney International Reports.* – 2017. – V. 2. – №. 2. – P. 282.

97. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China// *Pediatrics.* 2020. V. 145. №.6. P. 1346–1350.

98. Douglas J Stewart, John C Hartley and JelenaStojanovic. Renal dysfunction in hospitalised children with COVID-19 // *Elsevier.* Published Online 2020. V-4. P.28-29. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30178-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30178-4)

99. Harris D.C., Dupuis S., Couser W.G., Feehally J. Training nephrologists from developing countries: does it have a positive impact? *Kidney Int. Suppl.* 2012; 2(3): 275–278.

100. Henry H.L., Mohan Shenoy, Philip A., Kalra. Intrinsic Kidney Pathology Following COVID-19 Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review // *Children J* 2022. V-9. №3. P.1-14.

101. Hettinga Y. M. The value of measuring urinary β 2-microglobulin and serum creatinine for detecting tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in young patients with uveitis // *JAMA ophthalmology.* – 2015. – V. 133 (2) – P. 140–145.

102. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020; 181(2):271-280.

103. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study// *Intensive Care Med.* 2015. V-41. №8. P.1411–23.

104. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *The Lancet.* 2020; 395: 497–506.

105. Jeyalan V., Storrar J., Wu H.H., Ponnusamy A., Sinha S., Kalra P.A., Chinnadurai R. Native and transplant kidney histopathological manifestations in association with COVID-19 infection: A systematic review // *World J. Transpl.* 2021, .11. – №. 11. P. 480–502.

106. Jin J-M, Bai P, He W, Wu F, Liu X-F, Han D-M, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front public Heal.* 2020; 8:152.

107. Joannidis M, Forni LG, Klein SJ, Honore PM, Kashani K, Ostermann M, et al. Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the acute disease quality initiative (ADQI) 21 workgroup. *Intensive Care Med.* 2020 Apr; 46(4): 654–72.

108. Joyce E. Tubulointerstitial nephritis: diagnosis, treatment, and monitoring // *Pediatr Nephrol.* – 2017. V.32. – P. 577.

109. Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, Goldstein SL; AWARE Investigators. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill children and young adults // *N Engl J Med.* 2017. V-376. №1. P.11–20.

110. Khlebovets N.I. Tubulointerstitial nephritis in children // *Journal of the Grodno State Medical University.* – 2014. – № 1. – P. 94–97.

111. Koppe L., Fouque D. The Role for Protein Restriction in Addition to Renin Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in the Management of CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2019; 73(2): 248–257.

112. Kristin J. Marks, Michael Whitaker, Nickolas T. Agathis, Onika Anglin, Jennifer Milucky, Kadam Patel, Huong Pham, Pam Daily Kirley, Breanna Kawasaki, James Meek, Evan J. Anderson, Andy Weigel, Sue Kim, Ruth Lynfield, Susan L. Ropp, Nancy L. Spina, Nancy M. Bennett, Eli Shiltz, Melissa Sutton, H. Keipp Talbot, Andrea Price¹⁹; Christopher A. Taylor, Fiona P. Havers. COVID-NET Surveillance Team. Hospitalization of Infants and Children Aged 0–4 Years with Laboratory Confirmed COVID-19 — COVID-NET, 14 States, March 2020–February 2022 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2022-V. 71. №. 11. Page 429–436.

113. Leven C., Hudier L., Picard S. et al. Prospective study of drug-induced in-terstitial nephritis in eleven French nephrology units // Presse Med. 2014. Vol. 43, № 11. P. 369–376.

114. Levin A., Tonelli M., Bonventre J., Coresh J., Donner J.-A., Fogo A.B. et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. 2017.

115. Lew S.Q., Wallace E.L., Srivatana V., Warady B.A., Watnick S., Hood J. et al. Telehealth for Home Dialysis in COVID-19 and Beyond: A Perspective From the American Society of Nephrology COVID-19 Home Dialysis Subcommittee. Am J Kidney Dis. 2021;77(1):142-148. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.09.005>.

116. Li P.K., Chow K.M., Matsuo S. Asian Chronic Kidney Disease (CKD) Best Practice Recommendations – Positional Statements for Early Detection of CKD from Asian Forum for CKD Initiatives (AFCKDI). Nephrology (Carlton). 2011;16(7):633–641.

117. Li P.K., Ng J.K., Cheng Y.L., Kwan T.H., et al. Relatives In Silent Kidney disease Screening study (RISKS): a Chinese cohort study. Nephrology (Carlton). 2017;22 (4):35–42.

118. Liern M., Bohorquez M., Vallejo G. Treatment of idiopathic hypercalciuria and its impact on associated diseases \ Arch Argent Pediatr, 2013. - №111 (2). – P. 10.

119. Lopez-Novaya J.M. Ethio-pathology of chronic tubular, glomerular and renovascular nephropathy: clinical aspects // Nephrology. –2013. – T. 17. – № 2. – P. 9–16.

120. Lotfi B, Farshid S, Dadashzadeh N, Valizadeh R, Rahimi MM. Is Coronavirus Disease2019 (COVID-19) Associated with Renal Involvement? A Review of Century Infection // Jundishapur J Microbiol.

121. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 infection in children // N Engl J Med. 2020. V-382. №17. P.1663–5.

122. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults//Acta Paediatr.2020.V-109. №8. P.1088–95.

123. Mahyar A., Ayazi P., Maleki M.R., Daneshi-Kohan M.M., Sarokhani H.R., Hashemi H.J., et al. Serum levels of interleukin-6 and interleukin-8 as diagnostic markers of acute pyelonephritis in children // Korean J Pediatr. – 2013. № 56. P.218–223.

124. Mastrangelo Antonio, Morello William, Vidal Enrico, Guzzo Isabella, Annicchiarico Petruzzelli Luigi, Benetti Elisa, Materassi Marco, Giordano Mario, Pasini Andrea, Corrado Ciro, Puccio Giuseppe, Chimenz Roberto, Pecoraro Carmine, Massella Laura, Peruzzi Licia, Montini Giovanni// On behalf of the COVID-19 Task Force of the Italian Society of Pediatric Nephrology. Impact of COVID-19 Pandemic in Children with CKD or Immunosuppression. CJASN , март 2021 г., 16 (3) 449–451; DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.13120820>

125. Mise K. Prognostic value of tubulointerstitial lesions, urinary n-acetyl- β -glucosaminidase, and urinary β 2-microglobulin in patients with type 2 diabetes and biopsy-proven diabetic nephropathy // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2016. – V. 11. – №. 4. – P. 593–601.

126. Morozov Dmitry, Morozova Olga, Budnik Ivan, Pervouchine Dmitri, Pimenova Evgeniya, Zakharova Natalya. Urinary cytokines as markers of latent inflammation in children with chronic pyelonephritis and anorectal malformations // Journal of Pediatric Urology. – 2016. P. 1-15.

127. Muratov G. R. Patology of the urinary system in the children's population of the Kharkiv region: incidence and some risk factors // Ukrainian Journal of Nephrology and DIALIS. – 2015. – № 3. – P. 21–26.

128. Nacaroglu H.T., Demircin G., Bülbül M. et al. The association between urinary tract infection and idiopathic hypercalciuria in children // Ren. Fail., 2013. - №35(3). – P. 327-332.

129. Nacif LS, Zanini LY, Waisberg DR, Pinheiro RS, Galvão F, Andraus W, et al. COVID-19 in solid organ transplantation patients: A systematic review

<https://sites.kowsarpub.com/jjm/articles/102899.html>

130. Nikibakhsh A., Poostindooz H., Mahmoodzadeh H. et al. Is there any correlation between hypercalciuria and nocturnal enuresis? // Indian J. Nephrol., 2012. - №22(2). – P. 88-93.

131. Narva A.S., Norton J.M., Boulware L.E. Educating Patients about CKD: The Path to Self-Management and Patient-Centered Care. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2016;7;11(4):694–703.

132. Nast C. C. Medication-Induced Interstitial Nephritis in the 21st Century //Advances in Chronic Kidney Disease. – 2017. – V. 24. – №. 2. – P. 72–79.

133. O’Neill, W. C. Renal Relevant Radiology: Use of Ultrasound in Kidney Disease and Nephrology Procedures //Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN. – 2014. – V. 9. – №. 2. – P. 373.

134. Pan XW, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang LH, Cui XG. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis // Intensive Care Med 2020; 46(6): 1114–6.

135. Perazella M. A. Clinical Approach to Diagnosing Acute and Chronic Tubulointerstitial Disease //Advances in Chronic Kidney Disease. – 2017. – V. 24. – №. 2. – P. 57–63.

136. Perry H. M. Endothelial dysfunction in renal interstitial fibrosis //Nephron. – 2016. – V. 134. – №. 3. – P.167–171. 162. Pim1 kinase promotes angiogenesis through phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase at Ser-633 // Cardiovascular Research. – 2016. – V. 109. – I. 1. – P. 141–150.

137. Pippias M. European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association Registry Annual Report 2014: a summary // Clinical Kidney Journal. – 2017. – V. 10(2). – P.154–169.

138. Renata Y., Jassar H., Katz R., Hochberg A., Nir R.R., Klein-Kremer A. Urinary concentration of cytokines in children with acute pyelonephritis // Eur J Pediatr. – 2013. № 172. P.769–774.

139. Rifkin D.E., Coca S.G., Kalantar-Zadeh K. Does AKI truly lead to CKD? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23(6): 979–84.

140. Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, Husain SA, Radhakrishnan J, et al. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis// *Kidney Int Reports* [Internet]. 2020; 5(8):1149–60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.06.013>.

141. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies // *Nat Rev Nephrol.* 2020; 16(6): 308–10.

142. Rossol M., Heine H., Meusch U., Quandt D., Klein C., Sweet M.J., Hauschildt S. LPS-induced cytokine production in human monocytes and macrophages // *Critical reviews in immunology.*- 2011. № 31. P.379-446.

143. Rowley, A.H. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children // *Nat. Rev. Immunol.* 2020. V- 20, 453–454.

144. Salarzaei M. Prevalence of Urinary Tract Infection in Children with Nephrotic Syndrome // *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.* – 2017. – V. 8. – №. 7. – P. 1346–1350.

145. Saran R., Robinson B., Abbott K.C., Agodoa L.Y.C., Albertus P., Ayanian J. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(3):A7–8.

146. Saran R., Robinson B., Abbott K.C., Agodoa L.Y.C., Bragg-Gresham J., Balkrishnan R., Bhave N., Dietrich X., Ding Z., Eggers P.W., Gaipov A., Gillen D., Gipson D., Gu H., et al. // US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am. J. Kidney Dis.* 2019; 73(3S1): A7–A8.

147. Seok Hui Kang, Sang Won Kim, A Young Kim, Kyu Hyang Cho, Jong Won Park and Jun Young Do. Association between Chronic Kidney Disease or Acute Kidney Injury and Clinical Outcomes in COVID-19 Patients // *J Korean Med Sci.* 2020 Dec 28;35(50): 434. p.9. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e434>
eISSN 1598-6357·pISSN 1011-8934.

148. Shaikh N. Recurrent urinary tract infections in children with bladder and bowel dysfunction // *Pediatrics*. – 2016. – V. 137. – №. 1. – P. 20152982.

149. Shen Q., Wang M., Che R., Li Q., Zhou J., Wang F. et al. Consensus recommendations for the care of children receiving chronic dialysis in association with the COVID-19 epidemic // *Pediatr Nephrol*. 2020; 35(7): 1351-1357.

150. Shirali A.C., Perazella M.A. Tubulointerstitial injury associated with chemo-therapeutic agents // *Adv. Chronic Kidney Dis*. 2014. Vol. 21, №1. P. 56–63.

151. Stein R. Urinary tract infections in children: EAU // *European urology*. – 2015. – V. 67 (3). – P. 546–558.

152. Su H, Yang M, Wan C, Yi L, Tang F, Zhu H, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020; 98(1): 219–27.

153. Stewart DJ, Hartley JC, Johnson M, Marks SD, du Pré P, Stojanovic J. Renal dysfunction in hospitalised children with COVID-19 // *The Lancet. Child & adolescent health*. Vol. 4, 2020. p. 28–9.

154. Sukalo A.V. Dismetabolic nephropathy in children // *Health protection*. – 2012. – № 8. – P. 35–41.

155. Tantisattamo E., Dafoe D.C., Reddy U.G., Ichii H., Rhee C.M., Streja E., Landman J., Kalantar-Zadeh K. Current Management of Acquired Solitary Kidney. *Kidney International Reports*. 2019; 4(9): 1205–1218.

156. Tomilina N.A., Andrushev A.M., Peregudova N.G., Shinkareva M.B. Russian National Renal Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists «Russian Dialysis Society». *Nephrol Dial*. 2018; 19 (4 Supplement).

157. Tramma D., Hatzistylianou M., Gerasimou G., Lafazanis V. Interleukin-6 and interleukin-8 levels in the urine of children with renal scarring // *Pediatr Nephrol*. –2012. № 27. P.1525–1530.

158. Tsai J. D. Diagnosis of pediatric urinary tract infections // *Urological Science*. – 2016. – V. 27. – №. 3. – P. 131-134.

159. Veldhuisen D.J., Ruilope L.M., Maisel A.S., Damman K. Biomarkers of renal injury and function: diagnostic, prognostic and therapeutic implications in heart failure // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37(33). – P. 2577–2585.

160. Verghese P.S. *Interstitial Nephritis in Children // Pediatric Kidney Disease.* Springer, Berlin, Heidelberg, 2016. – P. 1013–1036.

161. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA* 2020-V.323-№11-P.1061-9.

162. Widiasta A, Sribudiani Y, Nugrahapraja H, Hilmanto D, Sekarwana N, Rachmadi D. Potential role of ACE2-related microRNAs in COVID-19-associated nephropathy // *Noncoding RNA Res* 2020.№4. P.153–66. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2020.09.001>.

163. Xiao G, Hu H, Wu F, Sha T, Huang Q, Han J, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a single-center retrospective observational study // *J South Med Univ.* 2021. V-41. №2. P.157-163.

164. Xu Y, Li X, Zhu B, Liang H, Fang C, Gong Y, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding // *Nat Med.* 2020.V-26. №4. P.502–5.

165. Zeng X. Urinary β 2-microglobulin is a good indicator of proximal tubule injury: a correlative study with renal biopsies // *Journal of biomarkers.* – 2014. – V. 2014. – P. 1–7.