



Вялкова А.А.¹, Чеснокова С.А.¹ ✉, Плотникова С.В.¹, Атякшин Д.А.², Давыдова Н.О.¹

¹ Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

² Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

Ранняя диагностика и прогнозирование течения тубулоинтерстициальной болезни почек у детей

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Вялкова А.А. – научная идея, концепция и дизайн, научное редактирование; Чеснокова С.А. – сбор материала, обработка литературных источников, анализ данных и написание текста; Плотникова С.В. – сбор материала, обработка литературных источников, анализ данных и написание текста; Атякшин Д.А. – научное редактирование; Давыдова Н.О. – обработка литературных источников.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках грантовой поддержки ФГБОУ ВО «ОрГМУ» Минздрава России – Университетский научный грант на 2019 г.: «Предикторы и персонифицированная профилактика хронической болезни почек у детей» (соглашение № 2019 РХД/2019/04-02-2-Гр/М/1 от 14.01.2019).

Для цитирования: Вялкова А.А., Чеснокова С.А., Плотникова С.В., Атякшин Д.А., Давыдова Н.О. Ранняя диагностика и прогнозирование течения тубулоинтерстициальной болезни почек у детей. *Педиатрия Восточная Европа*. 2024;12(2):216–230. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.2.003>

Подана: 03.04.2024

Принята: 22.05.2024

Контакты: d.s.a.dk@mail.ru

Резюме

Цель. Определить биомаркеры ранней диагностики и прогнозирования течения различных вариантов тубулоинтерстициальной болезни почек (ТИБП) у детей.

Материалы и методы. Проведено клинично-параклиническое обследование и проспективное наблюдение 120 детей с ТИБП и 30 детей контрольной группы в возрасте от 1 года до 17 лет. Выделены пациенты 1-й группы – ТИБП без признаков ХБП (n=50); 2-й группы – ТИБП с формированием ХБП (n=70). Статистическая обработка материала произведена с использованием программы Statistica 10.0.

Результаты. При прогрессирующем течении ТИБП у детей клинично-параклинические и структурно-функциональные особенности характеризуются высокой частотой патологии почек в семье (67,2%) и перинатальной патологии (74,3%); в клинике – нарастанием частоты артериальной гипертензии (72,9%); частыми рецидивами ренальной инфекции в анамнезе (80%); нарушением внутривисцеральной гемодинамики со снижением систолической и диастолической скорости внутривисцерального кровотока; снижением СКФ и показателей тубулярной функции (100%), позволяющими применять их как информативные критерии оценки прогрессирования ТИБП у детей. Показатели эндотелиальной функции и цитокинового статуса у пациентов с ТИБП отличаются от детей контрольной группы и зависят от вариантов ее течения с достоверно более высоким уровнем повышения концентрации эндотелина-1, цистатина С, гомоцистеина в сыворотке и PAI-1 в плазме крови, повышением концентрации NGAL, концентрации в суточной моче ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ТФР-β, ФНО-α при прогрессирующем течении болезни. Повышение концентрации показателей эндотелиальной дисфункции в сочетании с экскрецией с мочой провоспалительных цитокинов, фактора роста, снижением экскреции

с мочой противовоспалительного цитокина являются предикторами прогрессирующего течения ТИБП у детей.

Заключение. Обоснованы критерии прогнозирования прогрессирующего течения ТИБП с формированием ХБП по оценке ведущих патогенетических факторов, полученных при использовании многофакторного анализа и расчета индекса течения ТИБП по формуле Вальда. Прогностическими критериями прогрессирующего течения ТИБП являются: повышение уровня показателей эндотелина-1, PAI-1, цистатина С, гомоцистеина в сыворотке крови, в плазме крови, концентрации в моче NGAL, концентрации в суточной моче ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ТФР-β, ФНО-α.

Ключевые слова: тубулоинтерстициальная болезнь почек, прогнозирование, биомаркеры, дети, хроническая болезнь почек

Vyalkova A.¹, Chesnokova S.¹ ✉, Plotnikova S.¹, Atyakshin D.², Davydova N.¹

¹ Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

² Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Early Diagnosing and Predicting the Course of Tubulointerstitial Kidney Disease in Children

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Vyalkova A. – scientific idea, concept and design, scientific editing; Chesnokova S. – material collection, literary sources processing, data analysis and text writing; Plotnikova S. – material collection, literary sources processing, data analysis and text writing; Atyakshin D. – scientific editing; Davydova N. – literary sources processing.

Funding. The study was carried out within the framework of grant support from the Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia – University scientific grant for 2019: "Predictors and personalized prevention of chronic kidney disease in children" (Agreement No. 2019 RHD/2019/04-02-2-Gr/M/1 dated 01/14/2019).

For citation: Vyalkova A., Chesnokova S., Plotnikova S., Atyakshin D., Davydova N. Early Diagnosing and Predicting the Course of Tubulointerstitial Kidney Disease in Children. *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(2):216–230. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.2.003>

Submitted: 03.04.2024

Accepted: 22.05.2024

Contacts: d.s.a.dk@mail.ru

Abstract

Purpose. To determine biomarkers for early diagnosing and prognosing the course of various types of TIBP in children.

Materials and methods. A clinical and paraclinical examination and prospective observation of 120 children with TIBP and 30 children in the control group aged from 1 year to 17 years were carried out. Group 1 patients were identified as presenting TIBP without signs of CKD (n=50); group 2 patients were identified as presenting TIBP with CKD formation (n=70). Statistical processing of the material was carried out using Statistica 10.0 program.

Results. In progressive course of TIBP in children, clinical and paraclinical as well as structural and functional features are characterized by high frequency of kidney pathology in the family (67.2%) and perinatal pathology (74.3%); clinically by increasing frequency of arterial hypertension (72.9%); frequent relapses of renal infection in the history (80%);

impaired intrarenal hemodynamics with decreased systolic and diastolic intrarenal blood flow velocity; decreased GFR and tubular function indicators (100%), allowing their use as informative criteria for assessing TIBP progression in children. Indicators of endothelial function and cytokine status in children with TIBP differ from those in the control group and depend on its course variants with a significantly higher increase in endothelin-1, cystatin C, and homocysteine levels in serum and plasminogen activation inhibitor-1 in plasma, increased urinary lipocalin associated with neutrophil gelatinase level and daily urine IL-1, IL-6, IL-8, TNF- β , and TNF- α levels in progressive course of the disease. Increased levels of endothelial dysfunction indicators combined with urinary excretion of pro-sclerotic and pro-inflammatory cytokines and growth factor, and decreased urinary excretion of anti-inflammatory cytokine are predictors of progressing TIBP course in children.

Conclusion. The criteria for predicting the progressive course of TILD with CKD formation were substantiated by assessing the leading pathogenetic factors obtained using multivariate analysis and calculating TILD course index using the Wald test. Prognostic criteria for the progressive course of TIBP are: increased levels of endothelin-1, cystatin C and homocysteine in the blood serum, plasminogen activation inhibitor type 1 in the blood plasma, urinary levels of lipocalin associated with neutrophil gelatinase, 24-hour urine levels of IL-1, IL -6, IL-8, TGF- β , and TNF- α .

Keywords: tubulo-interstitial kidney disease, prediction, biomarkers, children, chronic kidney disease

■ ВВЕДЕНИЕ

Тубулоинтерстициальная болезнь почек (ТИБП) занимает ведущее место среди хронических заболеваний почек, приводящих к формированию хронической болезни почек (ХБП) и терминальной стадии почечной недостаточности уже в детском возрасте, снижению качества жизни, социальной дезадаптации и ранней инвалидизации пациентов [1–4].

В структуре причин ХБП от 22% до 57,6% [5–8] занимают ТИБП, чаще ассоциированные с врожденными, наследственными нефро-уропатиями с нарушением уродинамики (CAKUT), осложненными ренальной инфекцией, рефлюкс-нефропатией (РН) [9, 10].

Диагностика прогнозирования вариантов течения ТИБП у детей является одной из актуальных задач педиатрии и нефрологии. Отмечается рост латентных форм данной патологии, что в значительной мере затрудняет их своевременную диагностику, в связи с чем особое значение приобретает поиск дополнительных критериев и информативных признаков прогнозирования прогрессирования ТИБП в детском возрасте [11].

Применяемые в практике здравоохранения общепринятые методы диагностики малоинформативны для выявления ТИБП на ранней стадии, когда еще не проявились клинические симптомы и не определены предикторы этих тяжелых болезней, что обосновывает необходимость разработки новых методов ранней диагностики и прогнозирования течения ТИБП, новых патогенетических подходов к нефропротективной терапии и эффективных профилактических мероприятий [12]. Особое значение для своевременной диагностики и адекватной превентивной терапии

с нефропротективной коррекцией для замедления темпов развития ХБП имеет выявление патогенетических факторов риска и предикторов прогрессирующих форм патологии почек.

Воздействие повреждающих факторов при ТИБП ведет к прогрессированию пролиферативных процессов в интерстиции, дистрофии тубулярных отделов нефрона и межуточному фиброзу, атрофии канальцев и вторичному сморщиванию гломерул с исходом в ХБП [12].

В основе формирования нефросклероза лежит ремоделирование тубулоинтерстициальной ткани [13].

Тубулоинтерстициальный компонент является важнейшим элементом прогрессирования хронических заболеваний почек и выражается в неспецифическом воспалении интерстиция абактериальной и бактериальной природы с вовлечением канальцев, кровеносных и лимфатических сосудов, исход которого представлен межуточным фиброзом, атрофией канальцев и вторичным сморщиванием гломерул [14].

Фиброз характеризуется чрезмерно избыточным накоплением внеклеточного матрикса, который постепенно заменяет функциональную паренхиматозную ткань, что приводит к органной недостаточности. Эпителиально-мезенхимальный переход представляет собой процесс, в котором почечные канальцы теряют эпителиальный фенотип и приобретают новые характерные черты мезенхимы, и представляет собой процесс обратного эмбриогенеза. Экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ) – сложная многокомпонентная молекулярная структура, которая обеспечивает целостность ткани, ее специфические особенности, и в то же время способная к взаимодействию с окружающими клетками. Для течения многих физиологических процессов, таких как эмбриогенез, морфогенез, ангиогенез, инволюция ткани и др., необходима деградация ЭЦМ. Ремоделирование коллагеновых волокон ЭЦМ осуществляют матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы. ЭЦМ состоит из множества компонентов: волокна (коллаген, эластин, ламинин и фибронектин), протеогликаны (синдкан-1 и агрекан), гликопротеины (тенасцин, витронектин и энтактин) и полисахариды (гиалуроновая кислота), которые регулируют миграцию, рост и дифференцировку клеток [13, 14].

В структуре ТИБП выделяют вторичные формы, ассоциированные с уропатиями (врожденными пороками развития органов мочевой системы, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, уrolитиаз), а также ТИБП как исход гемолитико-уремического синдрома (ГУС) и других болезней (сахарный диабет, ожирение, васкулиты и т. д.). В Международной классификации болезней 10-го пересмотра ТИБП представлена шифрами N10.0–N16.8 [11, 15].

При аномалиях органов мочевой системы (АОМС), пузырно-мочеточниковом рефлюксе повышение внутриуретерального и внутрилоханочного давления приводит к активации клеток канальцев и эндотелия сосудов [16] и способствует продукции ими различных медиаторов воспаления, которые обеспечивают приток моноцитов и лейкоцитов в область повреждения, и формированию воспалительного инфильтрата [17]. Нефросклероз на фоне обструктивных уропатий формируется у 30–60% детей, несмотря на коррекцию порока, и приводит к развитию терминальной стадии хронической почечной недостаточности в 25–60% случаев [18]. Факторы, приводящие к формированию нефросклероза: предрасполагающие (инициирующие) – полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), склонность

к повышенной продукции трансформирующего фактора роста; модулирующие факторы – инфекция мочевой системы, повышение внутриволокнистого давления.

Воздействие повреждающих факторов при ТИБП ведет к прогрессированию пролиферативных процессов в интерстиции, дистрофии тубулярных отделов нефрона и межуточному фиброзу, атрофии канальцев и вторичному сморщиванию гломерул с исходом в ХБП [13, 14, 19].

Эндотелиальная дисфункция является одним из важнейших звеньев развития интерстициального воспаления и фиброза при прогрессирующих формах поражения почек [11, 14, 20, 23].

Причинами эндотелиальной дисфункции могут быть различные факторы: гипоксия тканей, возрастные изменения, свободнорадикальное повреждение, дислипидемия, действие цитокинов, гипергомоцистеинемия, гипергликемия, гипертензия, экзогенные и эндогенные интоксикации [21]. Дисфункция эндотелия может привести к структурным повреждениям в организме: ускорению апоптоза, некрозу, десквамации эндотелиоцитов. Однако функциональные изменения эндотелия, как правило, предшествуют морфологическим изменениям в сосудистой стенке [22].

Маркерами эндотелиальной дисфункции считаются повышение уровней эндотелина-1, циркулирующего фактора Виллебранда, ингибитора активации плазминогена-1, снижение эндотелиального синтеза оксида азота, растворимой фракции молекулы сосудистой клеточной адгезии-1, гомоцистеина, тромбомодулина, появление микроальбуминурии (МАУ) [23].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить биомаркеры ранней диагностики и прогнозирования течения различных вариантов тубулоинтерстициальной болезни почек у детей.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в два этапа. На первом этапе проведен ретроспективный анализ 2800 историй болезни детей с ТИБП.

По результатам комплексного обследования и проспективного наблюдения пациенты разделены на группы: пациенты с ТИБП без ХБП (1-я группа, n=50), пациенты с ТИБП с формированием ХБП (2-я группа, n=70), условно здоровые дети (контрольная группа, n=30).

Выделены формы ТИБП, ассоциированные с врожденными пороками развития органов мочевой системы (ВПР ОМС) (А-подгруппа), пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР) (Б-подгруппа), уролитиазом (В-подгруппа), гемолитико-уремическим синдромом (ГУС) (Г-подгруппа).

Проспективное наблюдение за 120 детьми с ТИБП в возрасте от 1 года до 17 лет в динамике проведено в течение 3 лет для оценки течения ТИБП и выделения пациентов с прогрессированием ТИБП по признакам развития ХБП. Анализ течения ТИБП показал, что у 70 детей отмечалось прогрессирующее течение с исходом в ХБП; у 50 детей – благоприятное течение ТИБП. Благоприятное течение болезни определено пациентам с ТИБП при сохранной функции почек, прогрессирующее течение – по признаку формирования ХБП (снижение уровня СКФ, тубулярных функций, прогрессирование структурных изменений почек) [24].

Особенности манифестации прогрессирующего течения ТИБП:

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

Выделение различных форм ТИБП у детей проводилось в соответствии с классификацией клинических форм данной патологии. Пациенты распределены на группы ТИБП, ассоциированной с ВПР ОМС, ПМР, уролитиазом и ГУС. Нозологическая систематизация пациентов с ТИБП проведена в соответствии с Международной статистической классификацией болезней 10-го пересмотра [15].

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

Для определения структуры и состояния кровотока почек детям проведено УЗИ в режиме доплерографии и цветного доплеровского картирования, а также статическая и динамическая нефросцинтиграфия, микционная цистография, урофлоуметрия, внутривенная экскреторная урография (по показаниям).

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

Статистическая обработка результатов проведена с помощью прикладного комплекта программ Microsoft Office с использованием электронных таблиц Excel, программы Statistica 10.0, она включала все основные виды системного анализа и позволяла отбирать и анализировать требуемое количество переменных, комплект программ statbuil, позволяющий провести факторный и регрессионный анализ.

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

Для выделения «базовых» факторов проведен факторный анализ [25]. Для оценки влияния обобщающих «базовых» факторов на прогрессирование ТИБП у детей использован регрессионный анализ.

Для выявления прогностических факторов прогрессирования ТИБП у детей проведен метод последовательного анализа по А. Вальду. Производилась оценка чувствительности, прогностической ценности признаков прогрессирующего течения ТИБП у детей.

Для разработки алгоритма диагностики и прогнозирования прогрессирования ТИБП у детей проведена оценка информативности комплекса анамнестических, клинико-параклинических и показателей эндотелиальной дисфункции с использованием меры Кульбака. Для вычисления степени информативности признака определялся диагностический коэффициент.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведена сравнительная оценка клинико-параклинических признаков у пациентов с различными вариантами течения ТИБП и детей контрольной группы.

Среди пациентов с ТИБП, ассоциированной с ВПР ОМС, выявлены односторонние (67,5%), реже (32,5%) – двусторонние пороки ОМС ($p<0,05$). Сочетанные аномалии почек и мочевыводящих путей (САКУТ-синдром) диагностированы только в группе детей с прогрессирующим вариантом течения ТИБП (24%, $n=6$). Обструктивные уропатии при ВПР ОМС с нарушением уродинамики в сочетании с рефлюкс-уропатией диагностированы у 44% ($n=11$). ПМР III–IV степени выявлены у 32% детей ($n=8$) с прогрессирующим течением ТИБП (рис. 1), тогда как при благоприятном течении заболевания у детей с ПМР диагностированы только ПМР I–II степени ($n=15$). Сочетание ПМР и ВПР ОМС у этих детей не выявлено ($p<0,05$) [26].

ПМР является одним из ведущих факторов в инициации фиброза паренхимы почек и диагностируется у 30–60% детей с фиброзом и у 100% детей с фиброзом паренхимы на фоне хронического пиелонефрита. Развитие реальной инфекции с последующим развитием рефлюкс-нефропатии возможно даже при однократном забросе инфицированной мочи [23, 26, 27].

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

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

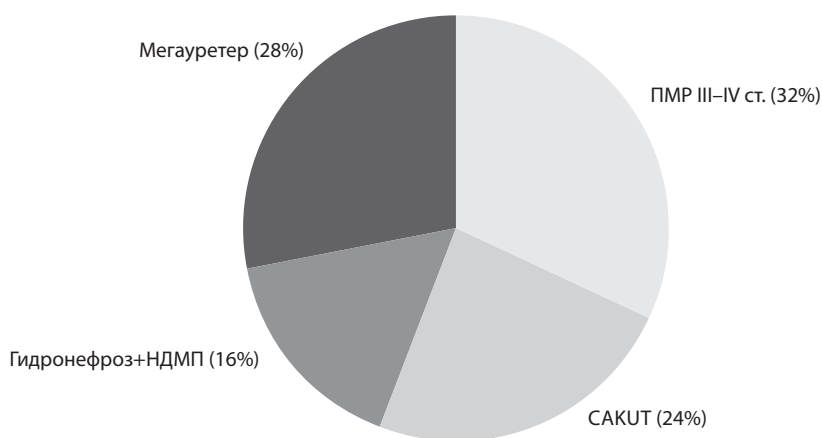


Рис. 1. Характеристика пациентов с прогрессирующим течением ТИБП, %
Fig. 1. Characteristics of patients with progressive TIBP, %

Возникновение заболеваний ОМС у детей обусловлено сочетанным воздействием нескольких причинно-зависимых факторов. При анализе генеалогического анамнеза и всех обследуемых детей с ТИБП выявлено, что наследственность в первом поколении достоверно чаще ($p<0,001$) отягощена по нефроурологическим заболеваниям (80%) у детей с признаками прогрессирования болезни по сравнению с семьями контрольной группы (20%). Отягощенная наследственность по болезням ОМС в 2,7 раза чаще наблюдалась по линии матери, чем по линии отца.

У детей с ТИБП, ассоциированной с ВПР ОМС и ПМР, частота дисплазии соединительной ткани была достоверно выше (100%) по сравнению с пациентами с уролитиазом (46,7%) и ТИБП, ассоциированной с ГУС (26,7%, $p<0,05$).

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

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

Системная артериальная гипертензия (как причина или следствие поражения почек) вызывает повреждение почечных структур с нарушением внутрпочечной гемодинамики и стимуляцией процессов склерозирования почек. Развитие артериальной гипертензии приводит к активации фибробластов и выработке соединительной ткани с развитием нефросклероза [28, 29].

Доказано, что ренальная инфекция является одним из основных патогенетических факторов, приводящих к инфильтрации почечного интерстиция воспалительными клетками с последующей выработкой ими медиаторов воспаления и фиброгенеза [11].

Рецидивы инфекции мочевой системы, развившиеся на фоне нарушения уродинамики (рефлюкс-уропатия, аномалии почек) в сочетании с НДМП приводят к формированию и прогрессированию ТИБП и являются модулирующим фактором развития ХБП [11, 14, 23].

При изучении комплекса факторов прогрессирования ТИБП у детей сравниваемых групп установлено достоверное различие частоты рецидивов ренальной инфекции (80%) у пациентов с признаками ХБП по сравнению с детьми с благоприятным течением ТИБП (14%, $p<0,001$).

При этом частота рецидивов ренальной инфекции (рис. 2) была достоверно выше в группе пациентов с ТИБП, ассоциированной с ВПР ОМС (96%, $n=24$) и ПМР (90%, $n=18$), по сравнению с детьми с ТИБП, ассоциированной с уролитиазом (73,4%, $n=11$) и ГУС (10%, $n=1$), $p<0,05$.

В этиологической структуре ренальной бактериальной инфекции у детей с ТИБП в видовой идентификации возбудителя преобладает энтеробактериальная урофлора (90,5%). Бактериурия чаще была представлена монокультурой (82,5%), а ассоциации

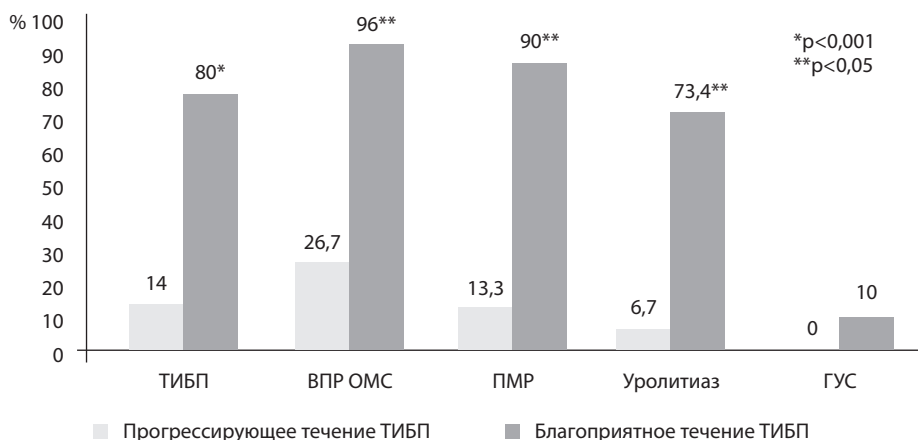


Рис. 2. Частота рецидивов ренальной инфекции у детей с ТИБП, %
Fig. 2. Frequency of recurrent renal infections in children with TIBP, %

микроорганизмов выделяются преимущественно у детей с прогрессирующим течением ТИБП в виде сочетаний энтеробактерий с кокковой флорой [26]. При этом поражение почек патогеном вызывает интенсивный воспалительный ответ, который может привести к рубцеванию почки. В результате перенесенной ренальной инфекции (пиелонефрит) склеротические изменения в тубулоинтерстициальной ткани почек формируются у 11–62% пациентов [30]. Адгезия уропатогенных штаммов *E. coli* вызывает активацию эпителиальных клеток, увеличивается секреция провоспалительных цитокинов (хемокинов) и изменяется рецепторный фенотип.

Эпителиальные хемокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) служат пусковым стимулом для трансэндотелиальной мобилизации нейтрофилов, которые при высокой агрессивности бактерий поддерживают воспалительный процесс, трансформируя его в хроническую или рецидивирующую болезнь [31].

Микробно-воспалительное поражение почек в сочетании с нарушением внутриаорганной гемодинамики приводит к формированию стойкой ишемии почки с активацией РААС, развитию артериальной гипертензии ренального генеза. Ангиотензин II, являясь медиатором оксидативного стресса, стимулирует высвобождение просклеротических цитокинов и факторов роста, стимулирует активацию фибробластов [31].

По результатам сравнительного исследования показателей функционального состояния почек у детей с ТИБП без признаков прогрессирования и у пациентов с ТИБП с формированием ХБП установлены достоверные различия частоты и уровня нарушений почечных функций в зависимости от варианта течения болезни. При благоприятном течении ТИБП функция почек сохранна по показателю СКФ. У 20% пациентов наблюдались парциальные нарушения функциональных показателей канальцев. Тогда как у 100% детей с прогрессирующим течением ТИБП нарушена функция почек по показателю СКФ и тубулярных функций: отмечается изменение СКФ; гипераминоацидурия (68,6%, n=48), снижение ацидогенеза по показателю титруемой

кислотности мочи (48,6%, $n=34$), аммонийногенеза по уровню экскреции аммиака (34,3%, $n=24$); снижена канальцевая реабсорбция (30%, $n=21$) и концентрационная функция по уровню относительной плотности мочи (70%, $n=49$). При этом установлена прямая корреляция показателей канальцевых нарушений у пациентов с прогрессирующим течением ТИБП со снижением СКФ ($r=0,31$, $p<0,05$), суточной экскрецией белка ($r=0,54$, $p<0,05$), уровнем креатинина сыворотки крови ($r=0,34$, $p<0,05$) [26].

Известно, что альбуминурия/протеинурия – интегративный маркер повреждения почек, отражающий нарушения целостности базальной мембраны клубочков и повреждения канальцевого аппарата. Этот показатель является маркером эндотелиальной дисфункции как системного, так и ренального характера. Избыточная экскреция белка оказывает прямое токсическое воздействие на эпителиальные тубулярные клетки, повреждая их и стимулируя выработку провоспалительных агентов, а также вызывая морфологические и молекулярные изменения в структуре подоцитов [32].

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

Таким образом, клубочковая гиперфилтрация и повреждение эндотелия сосудов (эндотелиальная дисфункция), очевидно, являются основными механизмами появления МАУ [33]. Протеинурия влияет на состояние эпителия канальцев, приводя к повышению уровня медиаторов воспаления.

При анализе показателей структурного состояния почек по эхографическим данным УЗИ почек установлено, что у пациентов с прогрессирующим течением тубулоинтерстициальной болезни независимо от формы заболевания выявлены выраженные структурные нарушения почек в виде повышения эхогенности паренхимы и нарушения кортико-медуллярной дифференцировки (100%) в сочетании с неравномерным уменьшением толщины паренхимы почек (78,6%, $n=55$), преимущественно в области полюсов и средней части почек; уменьшения длины и площади почки (67,1%, $n=47$).

Гемодинамические нарушения характеризуются развитием внутриклубочковой гипертензии и гиперфилтрации. Повышение внутривисцерального давления приводит к повреждению эндотелиоцитов, способствуя повышению проницаемости базальных мембран капилляров для белков, которые в свою очередь оказывают повреждающее действие [33].

Научно обоснована роль эндотелиальной дисфункции как прогностически значимого патогенетического фактора в развитии нефросклероза. Нарушение функции эндотелия имеет место задолго до развития структурных изменений в почках.

Перспективным для усовершенствования прогнозирования исходов ТИБП у детей является оценка показателей эндотелиальной дисфункции как биомаркеров структурного повреждения ТИПТ.

Дисфункция эндотелия приводит к структурным повреждениям в организме: ускорению апоптоза, некрозу, десквамации эндотелиоцитов. Эндотелиальная дисфункция является одним из важнейших звеньев развития интерстициального воспаления и фиброза.

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

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

В основе формирования и прогрессирования ТИФ лежит дисбаланс между синтезом и деградацией (протеолизом) компонентов экстрацеллюлярного матрикса.

Главную роль в процессах расщепления компонентов ЭЦМ играют матриксные металлопротеиназы (ММП), протеолитическая активность которых регулируется системой ингибиторов, включающей тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП) и ингибитор активатора плазминогена I типа (ПАИ-I).

Установлено достоверное повышение уровня PAI-I у детей с прогрессирующим течением ТИБП по сравнению с пациентами без признаков ХБП ($p<0,05$). У пациентов с ТИБП при формировании ХБП имелась прямая корреляция уровня ЭТ-1, PAI-I с уровнем артериальной гипертензии (рис. 3) [26].

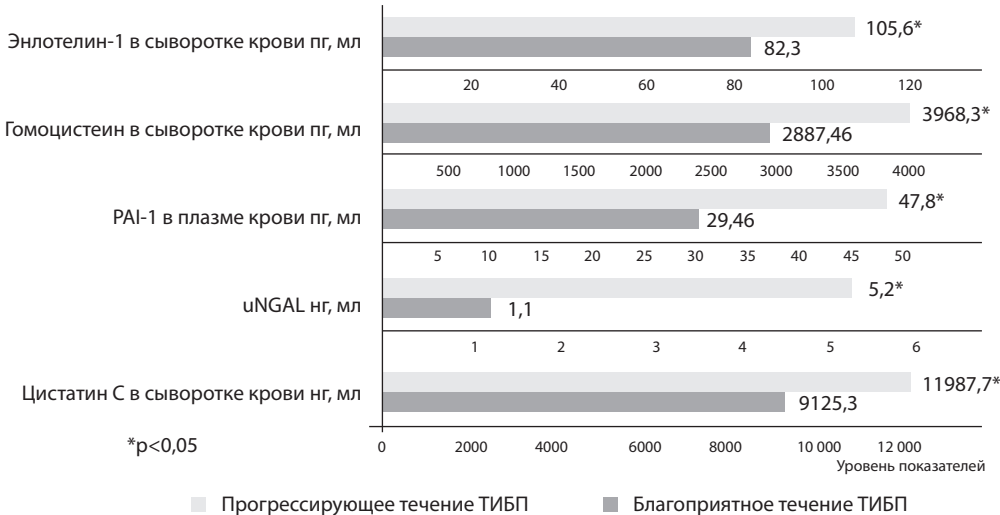


Рис. 3. Характеристика эндотелиальной функции у детей с ТИБП
Fig. 3. Characteristics of endothelial function in children with TIBP

При прогрессировании ТИБП выявлено повышение уровня NGAL в моче.

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

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

Просклеротические цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) обладают стимулирующим действием на метаболизм соединительной ткани. ИЛ-1 стимулирует пролиферацию фибробластов и увеличивает продукцию ими простагландинов, ростовых факторов [32, 33].

Клетки соединительной ткани увеличивают синтез одновременно коллагена и коллагеназы, протеаз и металлопротеаз. Главным источником ИЛ-6 являются канальцевые клетки в зонах фиброза. Уровень ИЛ-6 в моче коррелирует с мезангиальной пролиферацией и степенью тубулоинтерстициального поражения, что подтверждено иммуногистохимическим исследованием биоптатов пораженных почек [32, 33].

Установлена прямая корреляционная связь частоты артериальной гипертензии и показателей суточной экскреции провоспалительных, склерозирующих цитокинов и фактора роста (ИЛ-1 $r = 0,66$; ИЛ-6 $r = 0,33$; ИЛ-8 $r = 0,61$; ТФР- β $r = 0,36$; ФНО- α $r = 0,64$) с увеличением при прогрессировании выработки и экскреции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) и ФНО- α ; просклеротического ТФР- β , а также частоты артериальной гипертензии по данным суточного мониторинга артериального давления (СМАД). Установлена обратная корреляционная связь частоты артериальной гипертензии и показателей суточной экскреции противовоспалительного ИЛ-10 ($r = -0,73$): при прогрессировании ТИБП – с уменьшением выработки и экскреции противовоспалительного ИЛ-10 происходит увеличение частоты артериальной гипертензии.

Установлена корреляционная взаимосвязь уровня профиброгенных медиаторов и показателей дисфункции эндотелия с показателем скорости клубочковой фильтрации (ЭТ-1 $r = -0,52$; ГЦ $r = -0,43$; PAI-1 $r = -0,59$; uNGAL $r = -0,51$; ТФР- β $r = -0,51$; ФНО- α $r = -0,52$): нарушение показателя скорости клубочковой фильтрации (гиперфильтрация) ассоциирует с повышением уровня эндотелина-1, цистатина С, гомоцистеина в сыворотке и PAI-1 в плазме крови, мочевого экскреции ФНО- α , uNGAL, ТФР- β , что подтверждает значимость этих параметров для ранней доклинической диагностики заболевания на субклинической стадии.

При прогрессировании ТИБП при снижении СКФ происходит увеличение частоты синдрома артериальной гипертензии по данным СМАД, что отражает нарастание ишемических процессов в тубулоинтерстициальной ткани почек по мере прогрессирования ТИБП у пациентов [26].

Корреляционный анализ СКФ с параметрами эндотелиальной дисфункции и профиброгенных факторов выявил взаимосвязь: увеличение скорости клубочковой фильтрации (гиперфильтрация) ассоциирует с повышением уровня эндотелина-1,

цистатина С, гомоцистеина в сыворотке и PAI-1 в плазме крови, мочевой экскреции ФНО-α, NGAL, ТФР, что подтверждает значимость этих параметров для ранней доклинической диагностики заболевания на субклинической стадии [26].

Для оценки влияния комплекса факторов прогрессирования ТИБП и выявления объединений наиболее значимых признаков, повышающих вероятность формирования ХБП у детей с ТИБП, проведен факторный анализ.

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

На основании проведенного факторного анализа установлено, что у детей с ТИБП основными клиничко-параклиническими критериями для формирования групп риска по прогрессированию почечного процесса являются нарастание уровня ЭТ-1, NGAL и гомоцистеина в сочетании с нарушением показателей внутривисцеральной гемодинамики (Vs) [26].

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

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

При ТИБП у детей возрастает риск прогрессирования патологического процесса при увеличении уровня показателей эндотелиальной дисфункции – эндотелина-1 (RR=4,12, Se=0,38, Sp=0,94), гомоцистеина (RR=5,10, Se=0,80, Sp=0,88), цистатина С (RR=4,02, Se=0,60, Sp=0,84) в сыворотке крови, ингибитора активации плазминогена

Расчетные нагрузки факторов у детей с прогрессирующим течением ТИБП
Estimated factor loadings in children with progressive TIBP

Степень влияния фактора (сумма квадратов нагрузок)	Факторы					
	1	2	3	4	5	6
	1,852	1,612	1,172	1,574	1,750	1,849
АГ	0,5828					
Аммиак	0,8065					
ТК	0,8593					
СКФ					0,8826	
МАУ						0,7683
Cr					0,7024	
Vs		0,9300				
Vd		0,6781				
ЭТ-1			0,9408			
ГГЦ				0,8573		
PAI-1				0,7870		
NGAL						0,8773

1-го типа в плазме (RR=2,00, Se=0,33, Sp=0,93), мочевого липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (RR=1,57, Se=0,25, Sp=0,82); нарушением цитокинового профиля – нарастание экскреции с мочой ИЛ-1 (RR=3,25, Se=0,86, Sp=0,53), ИЛ-6 (RR=4,18, Se=0,85, Sp=0,70), ИЛ-8 (RR=1,69, Se=0,45, Sp=0,80), снижение экскреции ИЛ-10 (RR=1,65, Se=0,24, Sp=0,92).

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

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение концентрации показателей эндотелиальной дисфункции в сочетании с экскрецией с мочой просклеротических, провоспалительных цитокинов, фактора роста, снижением экскреции с мочой противовоспалительного цитокина являются предикторами прогрессирующего течения ТИБП у детей.

Обоснованы критерии прогнозирования прогрессирующего течения ТИБП с формированием ХБП по оценке ведущих патогенетических факторов при использовании многофакторного анализа и расчета индекса течения ТИБП по формуле Вальда. Прогностическими критериями прогрессирующего течения ТИБП являются повышение уровня показателей эндотелина-1, цистатина С, гомоцистеина в сыворотке крови, ингибитора активации плазминогена 1-го типа в плазме крови, концентрации в моче липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, концентрации в суточной моче ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ТФР- β , ФНО- α .

Формирование и прогрессирование ХБП развивается вследствие сочетанного воздействия иницирующих и повреждающих патогенетических факторов: нарушение гемодинамики, особенно при интрависенальном рефлюксе в сочетании с активным бактериальным воспалением почек, системная артериальная гипертензия; гемодинамические нарушения в почках, проявляющиеся повышенной перфузией почечных клубочков с развитием внутриклубочковой гипертензии и гиперфилтратцией; нарушение микроциркуляции; появление и увеличение уже существующей протеинурии с развитием эндотелиальной дисфункции.

Современные технологии ранней диагностики ТИБП и ее прогрессирующего течения в детском возрасте основаны на оценке комплекса клиничко-параклинических, структурных, функциональных показателей и гемодинамических изменений почек в сочетании с параметрами функции эндотелия и цитокинового статуса и являются перспективными для использования с целью индивидуальной профилактики болезни.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney intern. suppl.* 2013;3(1):150.
2. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. National kidney foundation. *Amer. J. of kidney diseases.* 2002;39(2):1–266.
3. Levey A.S., Eckardt K.U., Tsukamoto Y. et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). *Kidney intern.* 2005;67(6):2089–2100. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x>
4. International Society of Nephrology. United Nations High Level Meeting on UHC: Moving Together to Build Kidney Health worldwide 2019.
5. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) 2008 Annual report. 2008. The EMMES Corporation, Rockville, MD. Available at: <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/Annual%20Report%20-2008.pdf> website. Accessed 24/01/2014.
6. Hogg R.J., Furth S., Lemley K.V. et al. National kidney foundation's kidney disease outcomes quality initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics.* 2003;111(6):1416–1421. <https://doi.org/10.1542/peds.111.6.1416>
7. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) 2008 Annual report. 2008. The EMMES Corporation, Rockville, MD. Available at: <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/Annual%20Report%20-2008.pdf> website. Accessed 24/01/2014.
8. European Renal Association-European Dialysis Transplant Association 2012. <https://doi.org/10.12688/f1000research.channels.62>
9. Ignatova M.S. About chronic kidney diseases and tubulointerstitial nephropathies. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2008;87(3):128. (In Russian).
10. Dlin V.V., Kuznetsova T.A., Dlin S.V. The nature of congenital anomalies. The nature of congenital anomalies of the urinary system in children with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Pharmateka.* 2023;30(1/2):38–43. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateka.2023.1-2.38-43> (In Russian).
11. Vyalkova A.A., Chesnokova S.A., Plotnikova S.V., et al. Tubulointerstitial disease and chronic kidney disease in children in the work of a primary care physician. 2022. Orenburg. Publishing house OrSMU. (In Russian).
12. Kayukov I.G., Dobronravov V.A., Beresneva O.N., et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Nephrology.* 2018;22(6):9–22. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-6-9-22> (In Russian)
13. Atyakhshin D.A., Morozov S.L., Dlin V.V., Bayko S.L. The role of mast cells in the formation of tubulointerstitial fibrosis as a result of chronic kidney injury: a clinical case. *Pediatrics Eastern Europe.* 2023;11(2):153–174. (In Russian). <https://doi.org/10.34883/pi.2023.11.2.001>
14. Vyalkova A.A., Chesnokova S.A., Plotnikova S.V. et al. Chronic kidney disease in children. *Nephrology.* 2019;23(5):29–46. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-5-29-46> (In Russian).
15. *International statistical classification of diseases and related health problems (tenth revision).* M.: Medicine. 2010;1(2):633. (In Russian).
16. Smirnov I.E., Khvorostov I.N. Cytokines and apoptosis in obstructive uropathy in children. *Russian pediatric journal.* 2007;6:31–35. (In Russian).
17. Anders H.J., Vielhauer V., Schlondorff D. Chemokines and chemokine receptors are involved in the resolution or progression of renal disease. *Kidney Int.* 2003;63:401–415.
18. Chertin B. A 24 h urine collection is essential in nephrolithiasis evaluation. *Nature Reviews Urology.* 2014;11(10):552–553. doi: 10.1038/nrurol.2014.215
19. Vyalkova A.A. Chronic kidney disease. *Orenburg. honey. Vestn.* 2015;3;2(10):42–51. (In Russian).
20. Kucherenko A.G., Paunova S.S., Smirnov I.E. et al. Cytokines in some forms of obstructive uropathies in children. *Issues of modern pediatrics.* 2014;2:82–83. (In Russian).
21. Paunova S.S. *PMR and reflux nephropathy. International School of Pediatric Nephrology under the auspices of the International pediatric nephrology association, european society for pediatric nephrology. Lectures.* Orenburg. 2010:233–247. (In Russian).
22. Komarova O.V. Clinical and molecular basis of the progression of chronic kidney disease in children (PhD Thesis). Moscow. 2014:229. (In Russian).
23. Chesnokova S.A., Vyalkova A.A. Diagnostic role of biomarkers of endothelial dysfunction in chronic kidney disease in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2022;67(4):296–297. <https://elibrary.ru/item.asp?id=49438657> (In Russian).
24. *Chronic kidney disease. Clinical recommendations. Union of Pediatricians of Russia.* 2022 (In Russian)
25. Chepasov V.I., Shepel V., Moshurov N. *Calculation of elementary functions in long arithmetic.* Saarbruecken: LAP LAMBERT Academic Publishing. 2014: 616. (In Russian).
26. Plotnikova S.V. (2020). *Characteristics of endothelial function in tubulointerstitial kidney disease in children* (PhD Thesis). Orenburg (In Russian).
27. Dwoskin J.Y., Perlmuter A.D. Vesicoureteral reflux in children: a computerized review. *J Urol.* 1973 May;109(5):888–890. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)60572-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)60572-x).
28. Kuzmin O.B., Pugaeva M.O., Buchneva N.V. Renal mechanisms of nephrogenic arterial hypertension. *Nephrology.* 2008;12(2):39–46. DOI: 10.24884/1561-6274-2008-12-2-39-46 (In Russian).
29. Chesnokova S.A., Vyalkova A.A. Pathogenetic markers for diagnosis and prognosis of chronic kidney disease in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2021;66(3):62–69. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-3-62-69> (In Russian).
30. Morello W., La Scola C., Alberici I., et al. A cute pyelonephritis in children. *Pediatr. Nephrol.* 2016;31(8):1253–1265. doi: 10.1007/s00467-015-3168-5.
31. Morozov D.A., Morrison V.V., Morozova O.L. et al. Pathogenetic bases and modern possibilities of early diagnosis of nephrosclerosis in children with vesicoureteral reflux. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2011;7(1):151–157. (In Russian).
32. Morozova O.L., Morozov D.A., Lakomova D.Yu., et al. Reflux nephropathy in children: early diagnosis and monitoring. *Urology.* 2017;4:107–112 <https://doi.org/10.18565/urology.2017.4.107-112> (In Russian).
33. Glybochko P.V., Morozov D.A., Svistunov A.A., et al. *Pathophysiological studies of pediatric uro-nephrology.* Moscow. 2014: 224. (In Russian).