

На правах рукописи

ПЛОТНИКОВА Светлана Викторовна

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

14.01.08 – Педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Самара – 2020

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

- Научный руководитель –** **Вялкова Альбина Александровна**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой факультетской педиатрии
- Официальные оппоненты:** **Летифов Гаджи Муталибович**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии;
Макарова Тамара Петровна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры госпитальной педиатрии
- Ведущая организация –** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Саратов

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 года в _____ на заседании диссертационного совета Д 208.085.04 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 443079, г. Самара, пр-т Карла Маркса, 165Б.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, д. 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 2020 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

В. А. Жирнов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. На современном этапе особое внимание в педиатрии и нефрологии уделяется проблеме диагностики тубуло-интерстициальной болезни почек (ТИБП), что связано с высокой частотой заболевания и преобладанием ее в структуре хронических болезней органов мочевой системы (ОМС) у детей, приводящих к формированию хронической болезни почек (ХБП) и снижению качества жизни уже в детском возрасте [Коровина Н. А., 2010; Папаян А. В., Савенкова Н. Д., 2010; Вялкова А. А., 2002, 2010; Kidney Disease Improving Global Outcomes, 2012; National Kidney Foundation / Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, 2012]. Доказано, что, несмотря на коррекцию уropатий, ТИБП формируется у 30–60 % детей с врожденными пороками развития (ВПР) ОМС, рефлюкс-уропатией, уролитиазом, что приводит к терминальной стадии ХБП в 25–60 % случаев [Рябцева А. В., 2008; Chertin В., 2014]. При этом выявление ранних стадий ренального поражения у детей с уropатиями по-прежнему представляет трудности. Перспективным для оптимизации диагностики и прогнозирования течения ТИБП является оценка клинического значения показателей эндотелиальной дисфункции в связи с тем, что нарушения функции эндотелия развиваются задолго до возникновения структурных изменений в почках и являются патогенетическим фактором, приводящим к формированию нефросклероза [Сивцева Е. А., 2013; Кудрякова А. С., 2013; Комарова О. В., 2017]. Выявление факторов, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией и прогрессированием ТИБП, позволит не только диагностировать доклиническую стадию заболевания, но и своевременно назначить превентивную терапию, что имеет высокую теоретическую и практическую значимость.

Степень разработанности темы. Прогноз течения ТИБП становится более благоприятным при выявлении патогенетических факторов прогрессирования и тяжести воспалительного процесса [Segerer S., 2010; Вялкова А. А., 2018].

В последние годы все большее внимание уделяется роли эндотелиальной дисфункции при ТИБП у детей [Сивцева Е. А., 2013; Кудрякова А. С., 2013]. Однако необходимо дальнейшее изучение роли этих факторов в прогрессировании ТИБП [Fogo A. В., 2007; Папаян А. В., Савенкова Н. Д., 2008; Томилина Н. А., 2008; Вялкова А. А., 2002, 2015; Паунова С. С., 2004, 2017; Комарова О. В., 2017]. В современной литературе недостаточно научных данных о состоянии эндотелиальной дисфункции и других патогенетических факторов при различных формах и вариантах течения тубуло-интерстициальной болезни почек у детей. Не разработаны критерии диагностики и прогнозирования течения ТИБП в детском возрасте. Оценка состояния эндотелиальной дисфункции является перспективной не только для оптимизации диагностики патологии врачами первичного звена, но и для снижения темпов прогрессирования ТИБП у детей на основе комплексного подхода к профилактике.

Цель исследования – усовершенствовать диагностику и прогнозирование течения различных вариантов тубуло-интерстициальной болезни почек у детей на

основании оценки состояния эндотелиальной дисфункции и цитокинового статуса.

Задачи исследования:

1. Определить клинико-параклинические особенности и показатели структурно-функционального состояния почек у детей с различными вариантами течения тубуло-интерстициальной болезни почек.

2. Оценить состояние эндотелиальной функции и цитокинового статуса при различных формах и вариантах течения тубуло-интерстициальной болезни почек у детей.

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

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

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

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

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

Впервые разработаны «Способ диагностики доклинической стадии вторичных нефропатий у детей» «Способ диагностики начальной стадии хронической болезни почек у детей».

Теоретическая и практическая значимость работы. Определение прогностических факторов течения ТИБП на основе комплексного изучения клинико-

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

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

Методология и методы исследования. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с принципами доказательной медицины. В работе применен комплекс клиничко-анамнестических, параклинических, функциональных, иммунологических методов. Используются адекватные методики статистического и математического анализа.

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

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

Положения, выносимые на защиту:

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

2. Нарастание концентрации показателей эндотелиальной дисфункции в сочетании с экскрецией с мочой просклеротических, провоспалительных цитокинов, фактора роста, снижением экскреции с мочой противовоспалительного цитокина являются предикторами прогрессирующего течения ТИБП у детей. Маркерами прогрессирующего течения ТИБП являются повышение концентрации ЭТ-1, гомоцистеина, РА1-1 в крови, цистатина С, повышение экскреции uNGAL, ТФР- β , ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и снижение экскреции ИЛ-10 в моче.

3. Разработанный комплексный подход к выявлению прогрессирующего течения ТИБП на основе клиничко-патогенетических показателей с оценкой уров-

ня функциональных параметров эндотелия и цитокинового статуса позволяет оптимизировать прогнозирование течения различных вариантов этой патологии у детей.

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

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

Апробация результатов исследования. Основные положения научного исследования доложены и обсуждены на российских и международных конгрессах, конференциях, форумах: IV Конгрессе Ассоциации нефрологов новых независимых государств, г. Минск (2016), Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии», г. Москва (2017, 2019), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Педиатрия будущего: инновационные технологии диагностики, профилактики и лечения в педиатрии. Школьная и университетская медицина», г. Оренбург (2017), Российском конгрессе с международным участием «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе», г. Казань (2017, 2019), Международном молодежном научно-практическом форуме «Медицина будущего: от разработки до внедрения», г. Оренбург (2017, 2019, 2020), V Конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны», г. Санкт-Петербург (2018), Общероссийской конференции с международным участием «Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии», г. Сочи (2018, 2019), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения–2019» «Молодые ученые: научные исследования и инновации», г. Самара (2019), III Всероссийской научно-практической конференции с элементами научной школы для молодых ученых и специалистов «Эндогенные бактериальные инфекции: клиничко-микробиологические и иммунологические аспекты», г. Оренбург (2019), Всероссийской научно-практической конференции «Профилактическая педиатрия XXI века: программирование здоровья, профилактика заболеваний детского и подросткового возраста», посвященная 75-летию ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, г. Оренбург (2019), Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны», г. Санкт-Петербург (2019).

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

атрии ИПО, детских болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России от 31 августа 2020 года.

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

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

Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации, осуществлялось на всех этапах работы и заключается в проведении специальных методов исследования; математико-статистической обработке и анализе результатов данного научного исследования. Участие автора в сборе материала для исследования, в анализе и внедрении результатов – 100 %.

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

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике пациентов и методам исследования, 3 глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель содержит 312 источников литературы, из них 134 работы отечественных и 178 работ иностранных авторов.

Работа иллюстрирована 11 рисунками, 27 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика обследованных пациентов. Исследование выполнено в два этапа. На первом этапе проведено:

- ретроспективный анализ 2800 историй болезни детей с тубулоинтерстициальной болезнью почек, госпитализированных в детское нефрологическое отделение ГАУЗ «ГКБ № 6» г. Оренбурга за период с 2008 по 2018 годы;
- комплексное клинико-anamnestическое и параклиническое обследование, включающее сбор и анализ анамнеза, физикальное обследование, оценку клини-

ко-параclinical и функциональных показателей 120 детей с ТИБП и 30 детей контрольной группы в возрасте от 1 года до 17 лет.

По результатам комплексного обследования пациенты разделены на группы:

1-я группа: пациенты с ТИБП без признаков ХБП (n = 50);

2-я группа: пациенты с ТИБП с формированием ХБП (n = 70);

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

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн 1-го этапа исследования

На втором (проспективном) этапе исследования проведено клинико-параclinical обследование детей с ТИБП в динамике и специальное лабораторное обследование 120 детей от 1 года до 17 лет, проспективное их наблюдение в течение 3 лет (Рисунок 2).

Клинико-параклиническое и специальное обследование детей (n = 120)

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

Рисунок 2 – Дизайн 2-го этапа исследования

Критериями включения пациентов в исследование явились:

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

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

2) наличие информированного согласия на участие в исследовании;

3) диагноз ТИБП установлен в соответствии с общепринятыми критериями.

Критерии исключения из исследования:

- неполное нефроурологическое обследование пациента;
- отказ родителей или ребенка от участия в клиническом исследовании;
- наличие онкологической патологии у пациента;
- первичные формы ТИБП.

Методы обследования. Обследование детей проведено в соответствии с современными стандартами и протоколами диагностики и лечения заболеваний органов мочевой системы у детей [под редакцией профессора Вялковой А. А., профессора Савенковой Н. Д., профессора Дина В. В., профессора Игнатовой М. С., профессора Летинова Г. М., 2010].

Специальные лабораторные исследования включали количественное определение показателей эндотелиальной дисфункции цистатина С – маркера фильтрационной функции почек, ЭТ-1, гомоцистеина, PAI-1, uNGAL; просклеротических факторов роста – ТФР- β , ФНО- α ; суточной экскреции цитокинов: провоспалительные – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, противовоспалительный – ИЛ-10 методом ELISA.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью прикладного комплекта программ Microsoft Office с использованием электронных таблиц Excel, программы Statistica 6.0, включающей все основные виды системного анализа и позволяющей отбирать и анализировать требуемое количество переменных. Для выявления прогностических факторов прогрессирования ТИБП у детей проведен многофакторный, регрессионный анализ и метод последовательного анализа А. Вальда.

Собственные результаты

Ретроспективное исследование. Проведен ретроспективный анализ 2800 историй болезни детей с ТИБП в возрасте от 1 до 17 лет (средний возраст составил 8,9 года). Оценка возрастнo-половой характеристики детей показала, что тубуло-интерстициальная болезнь почек развивается в любом возрасте. В группах пациентов с прогрессирующим и благоприятным течением ТИБП преобладали дети школьного возраста: 74,5 % и 77,2 % соответственно ($p > 0,05$), реже – грудного и раннего возраста (6,7 % и 8,6 % соответственно, $p < 0,05$). Среди пациентов с ТИБП во всех сравниваемых группах преобладали девочки (65 % и 62,3 %, $p > 0,05$). Из 120 детей с ТИБП у 30 % (40 пациентов) диагностированы ВПР ОМС, в том числе у 6 – САКУТ-синдром; у 35 – ПМР (I–II степени – у 27, III–IV степени – у 8 детей). ТИБП, ассоциированная с уролитиазом, диагностирована у 30 пациентов. ТИБП как исход гемолитико-уремического синдрома выявлена у 15 детей. У 90 % пациентов с ТИБП, ассоциированной с ВПР ОМС и ПМР, дебют болезни развивался в грудном и раннем возрасте; у 80 % детей с уролитиазом ТИБП выявлена в старшем возрасте ($p < 0,05$).

У 55 % детей с ТИБП ВПР ОМС диагностированы пренатально, у 37,5 % – в раннем постнатальном возрасте, у 7,5 % детей 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.

У 67,5 % пациентов с ТИБП, ассоциированной с ВПР ОМС, выявлены односторонние, реже (32,5 %) – двусторонние пороки ОМС. Сочетанные аномалии почек и мочевыводящих путей (САКУТ-синдром) диагностированы только в группе детей с прогрессирующим течением ТИБП (24 %). Обструктивные уropатии с нарушением уродинамики в сочетании с рефлюкс-уропатией диагностированы у 44 % детей. ПМР III–IV степени выявлен у 32 % детей с прогрессирующим течением ТИБП. При благоприятном течении заболевания диагностирован ПМР I–II степени. Сочетаний ПМР и АОМС у этих детей не выявлено ($p < 0,05$).

У 70 детей отмечалось прогрессирующее течение ТИБП с исходом в ХБП; у 50 детей – благоприятное течение ТИБП.

Особенности манифестации прогрессирующего течения ТИБП:

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

Проспективное наблюдение. Проведено комплексное обследование и анализ клинико-параклинических, функциональных показателей у 120 детей с ТИБП: с признаками формирования ХБП (70 детей) и благоприятным течением ТИБП (50 детей).

При сравнительном анализе факторов прогрессирования ТИБП у детей и клинико-параклинических особенностей ее манифестации выявлены их различия в зависимости от вариантов течения болезни. Доказано, что патология почек у родственников в семьях (67,2 %, $n = 47$), перинатальная патология (74,3 %, $n = 52$) (внутриутробная гипоксия плода, угроза прерывания беременности, задержка внутриутробного развития плода) и инфекционное воздействие (45,7 %, $n = 32$) в виде обострений в анамнезе пиелонефрита у матери во время беременности или (и) гестационного пиелонефрита достоверно чаще выявлялись у детей с прогрессирующим течением ТИБП по сравнению с детьми с ТИБП без признаков ХБП ($p < 0,01$).

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

У 70 % ($n = 49$) детей с прогрессирующим течением ТИБП в клинике имелись изолированный мочевой синдром, у 14,3 % ($n = 10$) – рецидивирующие боли в животе, у 10 % ($n = 7$) детей – признаки НДМП. У 72,9 % ($n = 51$) детей с ТИБП с признаками ХБП выявлена артериальная гипертензия по данным СМАД (Рисунок 3).

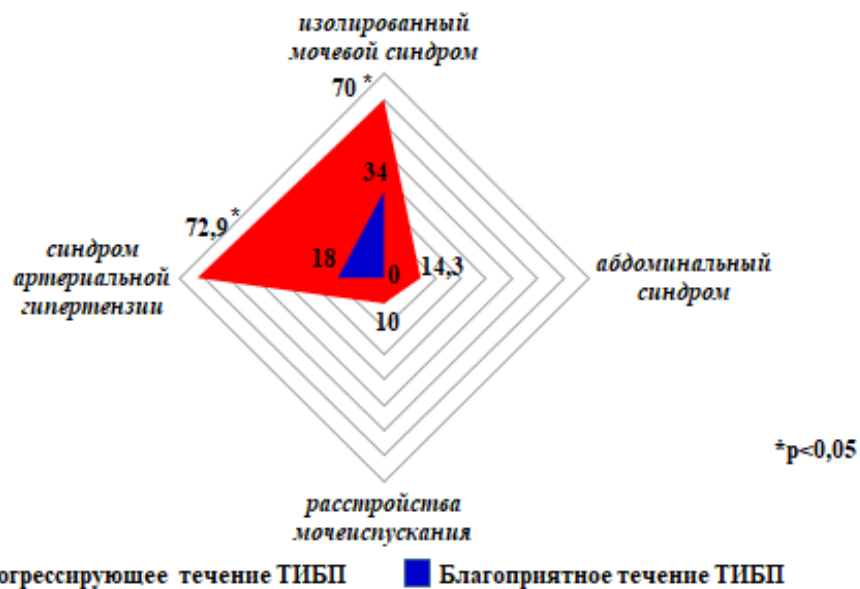


Рисунок 3 – Клиническая характеристика детей с ТИБП, %

В структуре сопутствующих заболеваний у детей с ТИБП преобладает патология сердечно-сосудистой системы (53,3 %, $n = 64$), желудочно-кишечного тракта (45 %, $n = 54$) и заболевания ЛОР-органов (20 %, $n = 24$), реже (15 %, $n = 18$) – эндокринная патология (Рисунок 4).

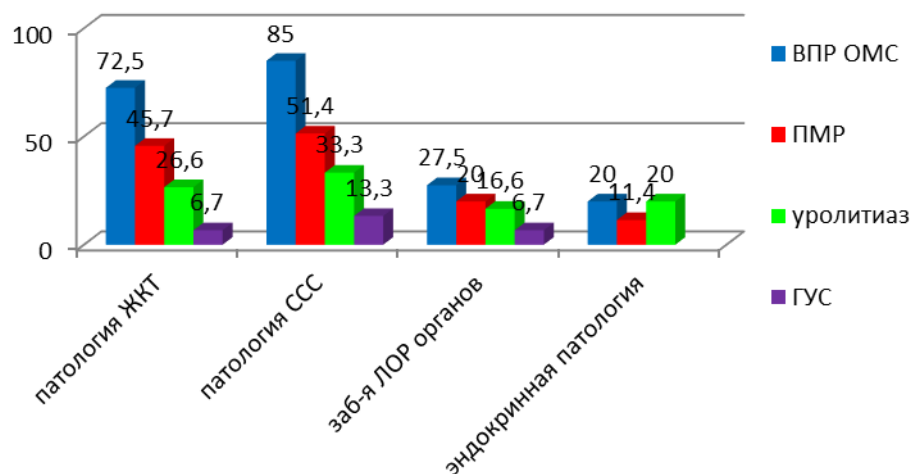


Рисунок 4 – Структура сопутствующей патологии у детей с ТИБП, %

Характеристика факторов прогрессирования у детей ТИБП

При анализе факторов прогрессирования ТИБП (Рисунок 5) установлено достоверное различие частоты рецидивов ренальной инфекции у пациентов с признаками ХБП (80 %, $n = 56$) по сравнению с детьми с благоприятным течением ТИБП (14 %, $n = 7$, $p < 0,05$).

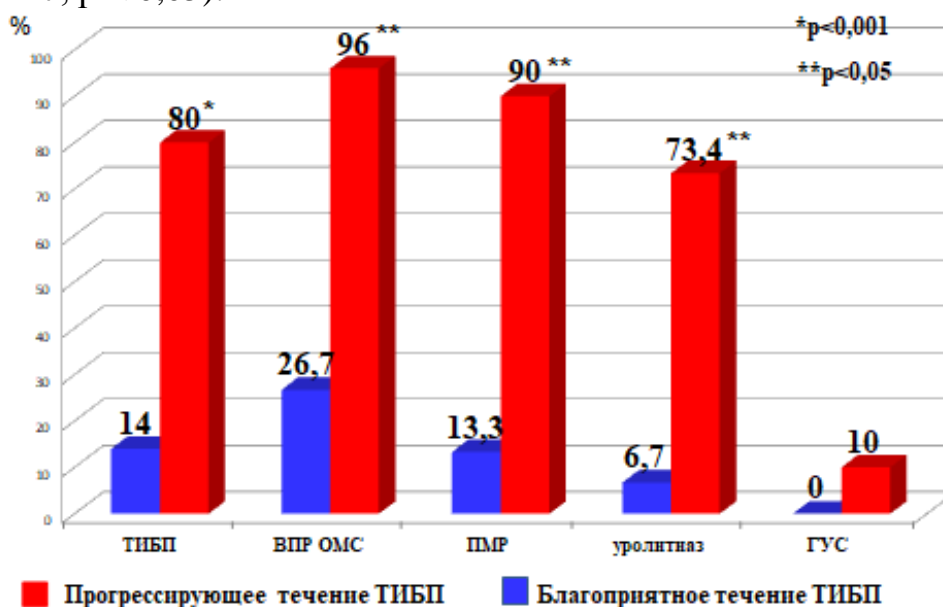


Рисунок 5 – Частота рецидивов ренальной инфекции у детей с ТИБП, %

При этом частота рецидивов ренальной инфекции 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 %, $n = 1$), $p < 0,05$.

Этиологические особенности бактериальной стадии ТИБП по результатам бактериологического исследования мочи и видовой идентификации возбудителя характеризовались преобладанием энтеробактериальной урофлоры (90,5 %) (Рисунок 6).

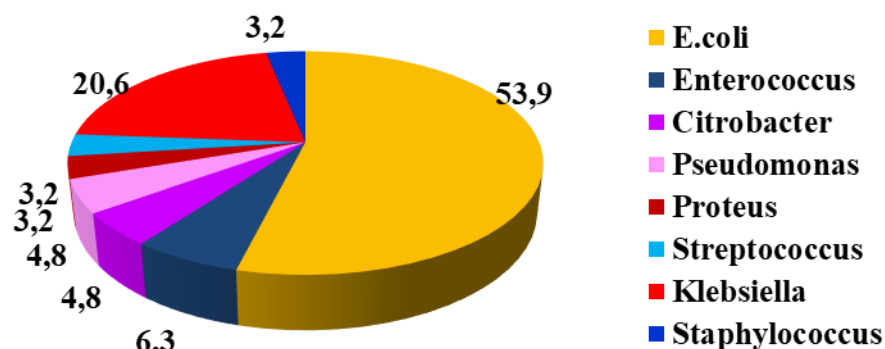


Рисунок 6 – Видовая структура возбудителей ренальной инфекции у детей с ТИБП, %

Бактериурия чаще была представлена монокультурой (82,5 %). У детей с прогрессирующим течением ТИБП чаще диагностирована ассоциация микроорганизмов в виде сочетаний энтеробактерий с кокковой флорой.

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

Установлены достоверные различия частоты и уровня нарушений почечных функций в зависимости от варианта течения болезни ($p < 0,05$). При благоприятном течении у 80 % ($n = 40$) детей функция почек сохранна, у 20 % ($n = 10$) имелись парциальные нарушения функциональных показателей канальцев. У всех детей с прогрессирующим течением ТИБП нарушена функция почек по показателю СКФ и тубулярных функций. У 100 % детей из группы с прогрессирующим течением ТИБП отмечается нарушение СКФ. Признаками снижения функции почек по канальцевому типу являлись: гипераминоацидурия (68,6 %, $n = 48$), снижение ацидогенеза по показателю титруемой кислотности мочи (48,6 %, $n = 34$), экскреции аммиака (34,3 %, $n = 24$), уровню канальцевой реабсорбции (30 %, $n = 21$), изменению концентрационной функции в виде снижения относительной плотности мочи (70 %, $n = 49$). У пациентов с прогрессирующим течением ТИБП установлена прямая корреляция показателей канальцевых нарушений со снижением СКФ ($r = 0,31$, $p < 0,05$), суточной экскрецией белка ($r = 0,54$, $p < 0,05$), уровнем креатинина сыворотки крови ($r = 0,34$, $p < 0,05$).

Известно, что альбуминурия/протеинурия – интегративный маркер повреждения почек, отражающий нарушения целостности БМК и повреждения канальцевого аппарата, являющийся маркером эндотелиальной дисфункции как системного, так и ренального характера [Комарова О. В., 2012; Макарова Т. П., 2014; Мельникова Ю. С., 2018].

При анализе микропротеинурии у детей с ТИБП выявлены достоверные различия частоты МАУ: микроальбуминурия выявлена у 80 % ($n = 56$) пациентов с ТИБП с признаками хронической болезни почек (Рисунок 7) по сравнению с

10 % (n = 5) детей без признаков ХБП ($p < 0,05$). Установлена корреляция повышения уровня микропротеинурии с уровнем снижения СКФ ($r = -0,65$, $p < 0,05$).

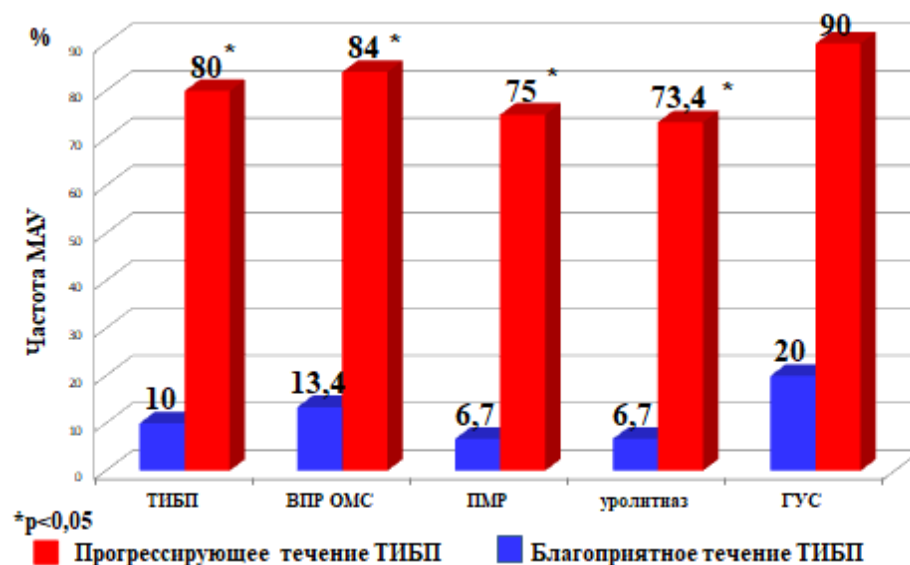


Рисунок 7 – Частота встречаемости микроальбуминурии в зависимости от формы и варианта течения ТИБП у детей, %

У пациентов с прогрессирующим течением ТИБП независимо от формы заболевания имелись выраженные структурные нарушения почек (Рисунок 8) в виде повышения эхогенности паренхимы и нарушения кортико-медуллярной дифференцировки (100%), в сочетании с неравномерным уменьшением толщины паренхимы (78,6%, $n = 55$), преимущественно в области полюсов и средней части; уменьшения длины и площади (67,1%, $n = 47$) почки.



Рисунок 8 – Характеристика эхографических показателей почек у пациентов с прогрессирующим течением ТИБП, %

У всех детей с ТИБП независимо от формы и варианта течения болезни установлены отклонения от нормы показателей внутрипочечной гемодинамики по

данным ЦДК и доплерографии сосудов почек: систолической скорости кровотока, диастолической скорости кровотока, систоло-диастолического соотношения.

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

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

Анализ показателей эндотелиальной функции и уровня цистатина С у пациентов обследуемых групп показал, что при прогрессировании ТИБП выявлен достоверно более высокий уровень параметров дисфункции эндотелия и достоверное увеличение уровня цистатина С по сравнению с детьми с ТИБП без признаков ХБП (Рисунок 9) ($p < 0,05$).

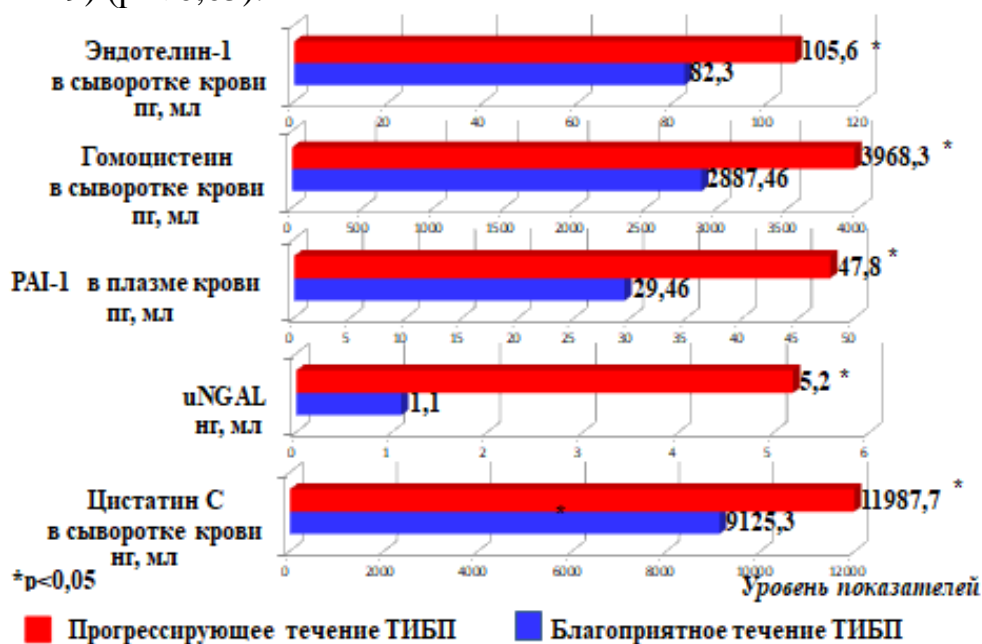


Рисунок 9 – Характеристика эндотелиальной функции у детей с ТИБП в зависимости от вариантов течения

У детей с прогрессирующим течением независимо от формы ТИБП установлена обратная корреляция между снижением СКФ и повышением уровня ЭТ-1 ($r = -0,52$) и прямая корреляция уровня ЭТ-1, PAI-1 с уровнем артериальной гипертензии ($r = 0,77$ и $r = 0,54$ соответственно).

При оценке показателей цитокинового профиля выявлен разнонаправленный характер экскреции с мочой провоспалительных, просклеротических, противовоспалительных цитокинов и факторов роста в зависимости от течения ТИБП: при прогрессирующем течении ТИБП отмечалось увеличение экскреции с мочой

провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, провоспалительного ФНО- α , просклеротического ТФР- β с одновременным снижением экскреции с мочой противовоспалительного цитокина ИЛ-10 (Рисунок 10) ($p < 0,05$).

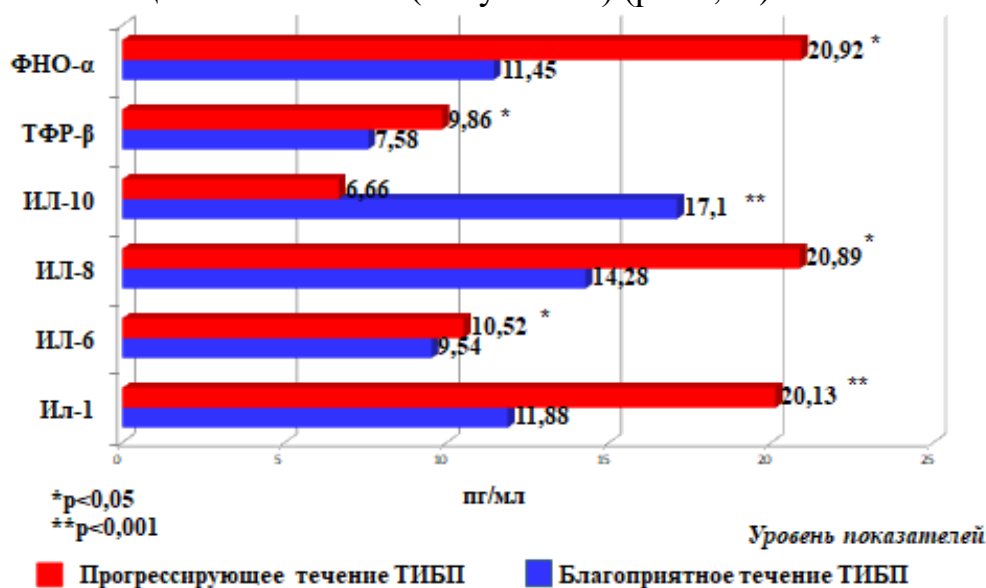


Рисунок 10 – Характеристика показателей цитокинового статуса у детей с ТИБП в зависимости от вариантов течения

Выявленная прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем МАУ, профиброгенных медиаторов и показателями функции эндотелия свидетельствует о том, что по мере прогрессирования эндотелиальной дисфункции отмечается повышение экскреции белка в моче, что отражает их диагностическую и прогностическую значимость (ЭТ-1 $r = 0,77$; ГЦ $r = 0,38$; PAI-1 $r = 0,5$; uNGAL $r = 0,59$; ТФР- β $r = 0,4$; ФНО- α $r = 0,63$).

У пациентов с ТИБП установлена корреляционная взаимосвязь между показателями внутривисочечной гемодинамики и показателями функции эндотелия: по мере снижения систолической (ЭТ-1 $r = -0,51$; ГЦ $r = -0,41$; PAI-1 $r = -0,5$; uNGAL $r = -0,51$) и диастолической (ЭТ-1 $r = -0,54$; ГЦ $r = -0,34$; PAI-1 $r = -0,51$; uNGAL $r = -0,54$) скорости кровотока отмечается повышение уровней uNGAL, эндотелина-1, PAI-1, гомоцистеина, что отражает прогрессирование патологического процесса воспаления с вовлечением сосудистого компонента и взаимосвязь процессов нарушения интрависочечной гемодинамики с эндотелиальной дисфункцией ($p < 0,05$).

При прогрессировании ТИБП установлена обратная корреляционная связь функциональных показателей почек по данным нефросцинтиграфии (снижение МА, ССП, ВСС, ВОН, ВМН) с суточной экскрецией провоспалительных, склерозирующих цитокинов и факторов роста (увеличение продукции провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α ; просклеротического ТФР- β). Установлена прямая корреляционная связь структурно-функциональных показателей почек с суточной экскрецией противовоспалительного ИЛ-10 при прогрессировании ТИБП: при уменьшении показателей МА, ССП, ВСС, ВОН, ВМН происходит уменьшение продукции и экскреции противовоспалительного ИЛ-10.

Установлены обратные корреляционные связи частоты артериальной гипертензии и показателей внутрипочечной гемодинамики: при прогрессировании ТИБП с уменьшением скоростных параметров (V_d , V_s) внутрипочечной гемодинамики происходит увеличение частоты артериальной гипертензии (по данным СМАД), $p < 0,05$.

Выявлены высокие обратные корреляционные взаимосвязи СКФ и частоты артериальной гипертензии, прямые корреляционные связи показателей частоты артериальной гипертензии и уровня концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови ($r = 0,77$): с увеличением частоты артериальной гипертензии при прогрессировании ТИБП происходит увеличение уровня ЭТ-1.

Доказано, что нарастание уровня цитокинов и повышение артериального давления коррелирует с прогрессированием ТИБП: установлена прямая корреляционная связь частоты артериальной гипертензии и показателей суточной экскреции провоспалительных, 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 $r = 0,64$). При прогрессировании ТИБП увеличивается выработка и экскреция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) и ФНО- α ; просклеротического ТФР- β , а также частота артериальной гипертензии по данным 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.

Корреляционный анализ СКФ, параметров эндотелиальной дисфункции и профиброгенных факторов позволил установить корреляционную взаимосвязь уровня профиброгенных медиаторов и показателей дисфункции эндотелия с показателем скорости клубочковой фильтрации (ЭТ-1 $r = -0,52$; ГЦ $r = -0,43$; РАИ-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 РАИ-1 в плазме крови, мочевой экскреции ФНО- α , uNGAL, ТФР- β , что подтверждает значимость этих параметров для ранней доклинической диагностики заболевания на субклинической стадии.

При прогрессирующем течении ТИБП выявлена значимая прямая корреляционная взаимосвязь показателей внутрипочечной гемодинамики (снижение МА, ССП, ВСС, ВОН, ВМН по данным нефросцинтиграфии) и снижения функциональных показателей почек.

Установленные прямые корреляционные взаимосвязи СКФ и параметров внутрипочечной гемодинамики свидетельствуют о том, что при прогрессировании ТИБП по мере нарушения внутрипочечной гемодинамики снижаются функциональные показатели почек.

Таким образом, ведущими критериями прогнозирования прогрессирующего течения тубуло-интерстициальной болезни почек у детей являются наличие артериальной гипертензии, нарастание показателей эндотелиальной дисфункции,

нарушения цитокинового статуса и СКФ, снижение показателей внутрипочечного кровотока.

Для формирования групп риска по прогрессированию ТИБП установлены клиничко-патогенетические показатели, повышающие вероятность неблагоприятного течения болезни с использованием диагностической таблицы и расчетом суммы баллов диагностических коэффициентов (ДК) по каждому из признаков. Сравнение суммы баллов с заданными по формуле А. Вальда уровнями дифференцирующих порогов А (+13 баллов) и В (-13 баллов) позволяют отнести пациента к той или иной группе с вероятностью 85 %: вероятность прогрессирования ТИБП у детей высокая при индексе +13 баллов и более (Таблица 1).

Таблица 1 – Прогнозирование прогрессирующего течения тубулоинтерстициальной болезни почек у детей

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

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

Выводы:

1. При прогрессирующем течении ТИБП у детей клиничко-параклинические и структурно-функциональные особенности характеризуются: высокой частотой патологии почек в семье (67,2 %), перинатальной патологии (74,3 %); нарастанием частоты артериальной гипертензии (72,9 %); частыми ре-

цидивами ренальной инфекции в анамнезе (80 %); нарушением внутривисочечной гемодинамики со снижением систолической и диастолической скорости внутривисочечного кровотока; снижением СКФ и показателей тубулярной функции (100 %), что позволяет применять их как информативные критерии оценки прогрессирования ТИБП у детей.

2. Показатели эндотелиальной функции и цитокинового статуса у пациентов с ТИБП отличаются от детей контрольной группы и зависят от вариантов ее течения с достоверно более высоким уровнем повышения концентрации эндотелина-1, цистатина С, гомоцистеина в сыворотке и ингибитора активации плазминогена-1 в плазме крови, повышением концентрации мочевого липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, концентрации в суточной моче ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ТФР- β , ФНО- α при прогрессирующем течении болезни.

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

4. Обосновано прогнозирование прогрессирующего течения ТИБП с формированием ХБП по оценке ведущих патогенетических факторов при многофакторном анализе и расчете по формуле Вальда индекса течения ТИБП. Прогностическими критериями прогрессирующего течения ТИБП являются: повышение уровня показателей эндотелина-1, цистатина С, гомоцистеина в сыворотке крови, ингибитора активации плазминогена 1 типа в плазме крови, концентрации в моче липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, концентрации в суточной моче ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ТФР- β , ФНО- α .

Практические рекомендации:

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

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

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

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

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

Перспективы дальнейшей разработки темы. Актуальным является ранняя диагностика патогенетических факторов (ВПР ОМС, ПМР, НДМП, уролитиаза с нарушением уродинамики), приводящих к формированию ТИБП у детей грудного и раннего возраста.

Перспективны дальнейшие исследования по оптимизации патогенетической терапии при ТИБП у детей с коррекцией эндотелиальной дисфункции и цитокинового статуса для профилактики прогрессирования патологии и формирования ХБП у детей с ТИБП.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Плотникова, С. В. Оптимизация этиологической диагностики инфекции мочевой системы у детей / С. В. Плотникова (Барсукова), Л. С. Зыкова, А. А. Вялкова. – Текст : непосредственный // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 4. – С. 210–211.

2. Плотникова, С. В. Факторы риска и биомаркеры диагностики вторичных заболеваний почек у детей / С. В. Плотникова (Барсукова), А. А. Вялкова, Е. В. Савельева, С. А. Дребнева. – Текст : непосредственный // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 4. – С. 208–209.

3. Плотникова, С. В. Диагностика и лечение ренальной инфекции у детей / С. В. Плотникова, А. А. Вялкова, Л. М. Гордиенко, Л. С. Зыкова. – Текст : непосредственный // Информационный архив. – 2016. – № 3–4. – С. 150–152.

4. Плотникова, С. В. Эндотелиальная дисфункция – основа прогрессирования рефлюкс-нефропатии у детей / С. В. Плотникова, И. В. Зорин, А. А. Вялкова, Е. В. Гунькова. – Текст : непосредственный // Лечащий врач. – 2017. – № 1. – С. 36–39.

5. Плотникова, С. В. Применение цефалоспоринов в терапии инфекции мочевой системы у детей / С. В. Плотникова, А. А. Вялкова, Л. С. Зыкова, Л. М. Гордиенко, О. О. Устинова. – Текст : непосредственный // Педиатрия (Consilium Medicum). – 2017. – № 2. – С. 43–50.

6. Плотникова, С. В. Формирование и прогрессирование ТИБП у детей / С. В. Плотникова, И. В. Зорин, А. А. Вялкова, С. А. Чеснокова. – Текст : непосредственный // Лечение и профилактика. – 2017. – № 1 (21). – С. 63–67.

7. Plotnikova, S. V. Prevention of relapse of UTI in Children / S. V. Plotnikova, I. V. Zorin, A. A. Vyalkova, L. M. Gordienko, S. A. Chesnokova. – Text : unmediated // Pediatric nephrology Journal. – 2017. – N 32:1643–1834. – P. 093.

8. Плотникова, С. В. Диагностика инфекции мочевой системы у детей: все ли мы знаем сегодня? / С. В. Плотникова, А. А. Вялкова, В. А. Гриценко,

Л. М. Гордиенко. – Текст : непосредственный // Оренбургский медицинский вестник. – 2017. – № 3. – С. 10–14.

9. Плотникова, С. В. Сочетанная патология почек и сердца в педиатрической практике / С. В. Плотникова, Л. М. Гордиенко, А. А. Вялкова, Е. С. Буркина, Т. С. Буркина. – Текст : непосредственный // Оренбургский медицинский вестник. – 2017. – № 3. – С. 14–19.

10. Плотникова, С. В. Роль ренальной инфекции в формировании и прогрессировании тубуло-интерстициального поражения почек у детей / С. В. Плотникова, И. В. Зорин, А. А. Вялкова, С. А. Чеснокова, Е. В. Гунькова. – Текст : непосредственный // Лечащий врач. – 2017. – № 9. – С. 67–71.

11. Плотникова, С. В. Тубуло-интерстициальные болезни почек в структуре хронической болезни почек у детей Оренбургской области / С. В. Плотникова, А. А. Вялкова, И. В. Зорин, С. А. Чеснокова, Е. В. Гунькова, Л. В. Куценко, О. О. Устинова, Л. А. Гайкова. – Текст : непосредственный // Лечащий врач. – 2018. – № 1. – С. 56–58.

12. Плотникова, С. В. Факторы формирования и клинические особенности хронической болезни почек у детей Оренбургской области / С. В. Плотникова, С. А. Чеснокова. – Текст : непосредственный // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – № 4. – С. 312–314.

13. Плотникова, С. В. Современные технологии ранней диагностики и реабилитации пациентов с патологией почек / С. В. Плотникова, А. А. Вялкова, Н. А. Хрущева, И. В. Зорин, Л. С. Зыкова, Л. М. Гордиенко, Н. В. Миронова, Н. С. Журавлева, Л. Е. Сафронова, А. В. Зеленин, С. А. Чеснокова. – Оренбург : Изд-во ОрГМУ, 2018. – 212 с. – ISBN 978-5-91924-084-6. – Текст : непосредственный.

14. Плотникова, С. В. Ранняя диагностика и лечение инфекции мочевой системы у новорожденных и детей грудного возраста / С. В. Плотникова, А. А. Вялкова, С. А. Чеснокова. – Текст : непосредственный // Тезисы XII Всероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версия и контраверсия». – 2019. – С. 102–103.

15. Plotnikova, S. V. Nosological structure of chronic kidney disease in children of Orenburg region, Russia / S. V. Plotnikova, A. A. Vyalkova, I. V. Zorin, S. A. Chesnokova, E. V. Gunkova, L. V. Kutsenko, O. O. Ustinova, L. A. Gaikova. – Text : unmediated // Pediatric Nephrology. – 2019. – N 34:1821–2260. – P. 10851–86.

16. Plotnikova, S. V. Predictors of formation and progression of CKD in children / S. V. Plotnikova, S. A. Chesnokova, A. A. Vyalkova, I. V. Zorin. – Text : unmediated // Pediatric Nephrology. – 2019. – N 34:1821–2260. – P. 11078–88.

17. Плотникова, С. В. Роль цитокинов и факторов роста в формировании и прогрессировании хронической болезни почек у детей / С. В. Плотникова, И. В. Зорин, А. А. Вялкова, Е. В. Гунькова, Л. В. Куценко, С. А. Чеснокова, С. М. Коннова. – Текст : непосредственный // Лечащий врач. – 2019. – № 9. – С. 6–9.

18. Плотникова, С. В. Хроническая болезнь почек у детей / С. В. Плотникова, А. А. Вялкова, И. В. Зорин, С. А. Чеснокова. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2019. – № 23 (5). – С. 29–46.

19. Плотникова, С. В. Дислипидемия как фактор формирования тубулоинтерстициальной болезни почек у детей / С. В. Плотникова, А. А. Вялкова, Е. Н. Лебедева, С. Н. Афонина, С. Н. Николаева, С. А. Чеснокова. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2019. – Приложение. – С. 132–133.

20. Плотникова, С. В. Ранняя диагностика хронической болезни почек у детей / С. В. Плотникова, А. А. Вялкова, И. В. Зорин, С. А. Чеснокова. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2019. – Приложение. – С. 135–136.

21. Плотникова, С. В. Современные клинико-микробиологические подходы к диагностике ренальной инфекции у детей / С. В. Плотникова, А. А. Вялкова, В. А. Гриценко. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2019. – Приложение. – С. 133–135.

22. Плотникова, С. В. Факторы риска и характеристика структуры тубулоинтерстициальной болезни почек у детей / С. В. Плотникова. – Текст : непосредственный // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию СамГМУ «Аспирантские чтения–2019» «Молодые ученые: научные исследования и инновации». – 2019. – С. 191.

23. Плотникова, С. В. Факторы риска развития тубулоинтерстициальной болезни почек у детей / С. В. Плотникова. – Текст : непосредственный // Сборник тезисов IV Международного молодежного научно-практического форума «Медицина будущего: от разработки до внедрения». – 2020. – С. 263.

24. Плотникова, С. В. Диагностика и прогнозирование течения тубулоинтерстициальной болезни почек у детей в условиях первичного звена здравоохранения : информационно-методическое письмо / С. В. Плотникова, А. А. Вялкова. – Текст : непосредственный. – Оренбург, 2020. – 20 с.

АВТОРСКИЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА И ПАТЕНТЫ

Заявки на изобретения «Способ диагностики доклинической стадии вторичных нефропатий у детей», «Способ диагностики начальной стадии хронической болезни почек у детей» (регистрационный № 2020131901 от 25.09.2020 г.).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АОМС	– аномалии органов мочевой системы
ВМН	– вклад в максимальное накопление
ВОН	– вклад в общее накопление
ВПР	– врожденные пороки развития
ВСС	– вклад в суммарную скорость
ГЦ	– гомоцистеин
ГУС	– гемолитико-уремический синдром
ДГ	– доплерография
ДК	– диагностический коэффициент
ИЛ	– интерлейкин
МА	– максимальная активность
МАУ	– микроальбуминурия
НДМП	– нейрогенная дисфункция мочевого пузыря
НССТД	– синдром недифференцированной соединительнотканной дисплазии
ОАК	– общий анализ крови
ОАМ	– общий анализ мочи
ОМС	– органы мочевой системы
ПМР	– пузырно-мочеточниковый рефлюкс
ПН	– пиелонефрит
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СМАД	– суточное мониторирование артериального давления
ССП	– средняя скорость прохождения препарата в сосудистое русло
ТИБП	– тубуло-интерстициальная болезнь почек
ТФР- β	– трансформирующий фактор роста- β
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФНО- α	– фактор некроза опухоли- α
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХрПН	– хронический пиелонефрит
ЦДК	– цветное доплеровское картирование
ЦсС	– цистатин С
ЭКГ	– электрокардиограмма
ЭТ-1	– эндотелин-1
ЭХО-КС	– эхокардиоскопия
I	– информативность признака
NGAL	– липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов
PAI-1	– ингибитор активации плазминогена 1-го типа
Ri	– индекс резистентности
Vd	– диастолическая скорость кровотока
Vs	– систолическая скорость кровотока