

На правах рукописи

ЧЕШНОКОВА Светлана Александровна

**РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ
ПОЧЕК У ДЕТЕЙ**

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Саратов – 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

Официальные оппоненты: **Савенкова Надежда Дмитриевна,** доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской педиатрии, заведующая кафедрой;

Летифов Гаджи Муталибович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии и неонатологии, заведующий кафедрой

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « » 2020 года в часов на заседании диссертационного совета Д 208.094.05, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в читальном зале библиотеки по адресу: г. Саратов, ул. 53-й Стрелковой Дивизии, 6/9, к. 5, и на сайте (<http://www.sgmru.ru/sci/dissov/>) ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России.

Автореферат разослан « » 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Т. Е. Липатова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Ранняя диагностика хронической болезни почек (ХБП) у детей, направленная на профилактику прогрессирования и предотвращение осложнений заболевания, до настоящего времени является актуальной задачей педиатрии и нефрологии [Игнатова М.С., 2012; Савенкова Н.Д., 2018; Вялкова А.А., 2010, 2019]. ХБП в детской популяции диагностируется лишь в 1 % случаев, при этом истинная частота ХБП у детского населения колеблется от 10 % до 12 % [Игнатова М.С., 2011; Сукало А.В., Байко С.В., 2018].

У детей возможно обратное развитие хронического повреждения почек с восстановлением функции органа, а раннее выявление и своевременное лечение хронических прогрессирующих заболеваний почек является важной предпосылкой для предупреждения или отдаления ее фатального исхода [Ritz E., Fliser D., 2009; Вялкова А.А., 2010; Лучанинова В.Н., 2012; Taal M.W., Chertow G.M., 2012].

Вместе с тем применяемые в педиатрии клиничко-параклинические маркеры диагностики почечного повреждения малоинформативны для оценки ранних стадий структурно-функционального нарушения почек [Вялкова А.А., 2013; Комарова О.В., 2014; Захарова Н.Б., 2019]. До настоящего времени не разработаны критерии прогнозирования течения хронических заболеваний почек (ХЗП) и маркеры диагностики ранних стадий ХБП у детей.

Принимая во внимание важную роль дисфункции эндотелия в патогенезе ХБП, перспективным является оценка функционального состояния эндотелия у пациентов с различными стадиями ХБП.

Степень разработанности темы. Ранняя диагностика ХБП в детском возрасте будет более эффективной при выявлении факторов риска неблагоприятного течения почечной патологии и оценки темпов ее прогрессирования [Staples A.O., 2010].

В настоящее время для диагностики почечного повреждения и нарушений функции почек используются показатели снижения скорости клубочковой фильтрации, электролитных нарушений, повышения уровня креатинина, мочевины [Бобкова И.Н., 2009; Захарова Н.Б., 2012, 2019; Вараксин Н.А., 2012; Вельков В.В., 2013]. Однако повышение уровня креатинина отмечается при утрате ренальных функций до 50 % [K/DOQI, 2002].

Поэтому поиск информативных критериев для выявления ранних стадий поражения почек и их широкого применения в клинической практике представляет одно из актуальных направлений современных научных исследований.

Для оптимизации диагностики ХБП на субклинических стадиях необходимо дальнейшее изучение патогенетической роли нарушений функции эндотелия, развивающихся задолго до возникновения структурных изменений в почках [Сивцева Е.А., 2013; Кудрякова А.С., 2013; Комарова О.В., 2015]. Вместе с тем в литературе недостаточно научных данных по оценке маркеров эндотелиальной дисфункции у детей при различных стадиях ХБП. Тогда как современная

концепция ХБП, отражающая характер и скорость прогрессирования почечной патологии до V стадии ХБП, требует научного обоснования роли эндотелиальной дисфункции как возможного прогностически значимого фактора в развитии нефросклероза, что имеет высокую научную и практическую значимость.

Цель исследования – оптимизировать диагностику и прогнозирование течения хронической болезни почек у детей на основе выявления комплекса патогенетических факторов, влияющих на ее развитие и прогрессирование.

Задачи исследования:

1) Определить частоту различных стадий и структуру хронической болезни почек у детей Оренбургской области по данным госпитализированных случаев.

2) Провести сравнительную оценку патогенетических, функциональных и клинико-параклинических показателей на различных стадиях хронической болезни почек у детей.

3) Оценить функциональное состояние эндотелия у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек.

4) Выявить патогенетические факторы формирования и прогрессирования хронической болезни почек у детей.

Научная новизна. Впервые проведена региональная оценка частоты различных стадий в структуре ХБП у детей Оренбургской области.

На основании сравнительного комплексного клинико-параклинического и функционального обследований детей с ХБП с оценкой показателей эндотелиальной дисфункции выделены ведущие патогенетические факторы формирования и прогрессирования ХБП, определены информативные диагностические и прогностические критерии различных стадий ХБП.

Впервые в зависимости от стадии ХБП у детей выявлены различия уровня маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелина-1 (ЭТ-1), ингибитора активации плазминогена (РАИ-1), гомоцистеина, цистатина С, мочевого липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (uNGAL), асимметричного диметиларгинина (ADMA)), просклеротических факторов роста (трансформирующего фактора роста β (ТФР- β), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), тромбоцитарного фактора роста (PDGF-AA)) и цитокинового профиля (провоспалительных – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8; противовоспалительного – ИЛ-10).

Доказано, что при субклинической стадии ХБП повышены концентрации ЭТ-1, РАИ-1, гомоцистеина, цистатина С, ADMA, PDGF-AA в крови; уровень показателей uNGAL, цистатина С, ТФР- β , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 в моче; снижен уровень ИЛ-10 в моче. Впервые доказано, что на ранних стадиях ХБП у детей определяется эндотелиальная дисфункция, максимально выраженная на III–IV стадиях ХБП.

Научно обосновано, что повышение концентрации ЭТ-1, РАИ-1, гомоцистеина, цистатина С, ADMA, PDGF-AA в крови в сочетании с повышением uNGAL, цистатина С, ТФР- β , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 в моче; понижением ИЛ-10 в моче являются критериями ранней диагностики начальных стадий ХБП в детском возрасте.

У детей на ранней субклинической стадии ХБП выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между нарушением функции почек, структурными изменениями почек, нарушениями внутрпочечной гемодинамики, характером суточного профиля АД, МАУ и уровнем показателей эндотелиальной дисфункции, просклеротических факторов роста и цитокинового профиля и доказана их диагностическая информативность как факторов неблагоприятного прогноза.

Впервые разработан способ диагностики начальной стадии ХБП у детей (поданы заявки на изобретения «Способ диагностики начальной стадии ХБП у детей» (№ 2020131901 от 25.09.2020), «Способ диагностики доклинической стадии вторичных нефропатий у детей»). Научно обоснован алгоритм ранней диагностики ХБП у детей с оценкой ведущих патогенетических факторов.

Теоретическая и практическая значимость. Разработанный комплекс показателей у детей с различными стадиями ХБП на основе изучения клинико-анамнестических, параклинических параметров с оценкой функции эндотелия, секреции цитокинов, факторов роста позволят выделить детей высокого риска по формированию ХБП и обосновать их высокую информативность для оптимизации диагностики и прогнозирования ХБП.

Выявленные маркеры эндотелиальной дисфункции, цитокинового профиля и факторов роста с определением ЭТ-1, PAI-1, ADMA, PDGF-AA, гомоцистеина, цистатина С в крови; uNGAL, цистатина С, ТФР- β , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-1 в моче могут быть использованы как дополнительные критерии диагностики ранних стадий и прогнозирования течения ХБП у детей в практике врачей-педиатров и нефрологов при наблюдении данных пациентов.

Приведенная доказательная база о взаимосвязи между уровнем показателей эндотелиальной дисфункции, цитокинового профиля, факторами роста с клинико-параклиническими и функциональными особенностями позволила разработать алгоритм диагностики ранних стадий ХБП у детей. Результаты комплексного обследования детей с патологией почек позволяют оценить динамику заболевания и использованы при подготовке информационно-методического письма «Ранняя диагностика и профилактика прогрессирования хронической болезни почек у детей в практике врача-педиатра и нефролога» (Оренбург, 2020).

Превентивные мероприятия в группе детей высокого риска по формированию ХБП будут способствовать уменьшению частоты случаев ХБП с исходом в тХПН и снижению инвалидности. Дополнен региональный регистр ХБП у детей.

Методология и методы исследования. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с принципами доказательной медицины. Методологической основой исследования стало применение комплекса клинико-анамнестических, лабораторно-инструментальных, функциональных, иммунологических методов. Использованы адекватные методики статистического и математического анализа.

Исследование проведено за период с 2009 по 2019 гг. Проведен ретроспективный анализ 3500 историй болезни детей с ХЗП и ХБП с

последующим проспективным наблюдением в динамике 90 детей с ХБП и 30 пациентов с ХЗП без признаков ХБП.

Программа исследования одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Исследование проведено с соблюдением этических норм в соответствии с Хельсинской декларацией (1975 г., с поправками 2005 г.). Родители/опекуны детей, включенных в исследование, а также дети, достигшие 14-летнего возраста, предоставили письменные информированные согласия.

Методологическая база основывалась на данных фундаментальных исследований в педиатрии, нефрологии, а также публикациях отечественных и зарубежных ученых в области изучения проблемы ранней диагностики ХБП в детском возрасте.

Положения, выносимые на защиту:

1. Нарушения показателей функционального состояния эндотелия, цитокинового профиля и просклеротических факторов роста у детей с ХБП коррелируют со структурными изменениями почек, стадийным снижением параметров функции почек.

2. Для диагностики ранних стадий ХБП информативным является комплексная оценка наследственного фактора, клинико-параклинических показателей структурно-функционального состояния почек, внутрпочечной гемодинамики, артериального давления, микроальбуминурии в сочетании с уровнем концентрации показателей эндотелиальной дисфункции, цитокинового профиля и просклеротическими факторами роста.

3. Формирование и прогрессирование ХБП у детей происходит при воздействии комплекса патогенетических факторов: нарушении уродинамики и внутрпочечной гемодинамики, постадийном нарастании артериальной гипертензии и эндотелиальной дисфункции с повышением концентрации показателей ЭТ-1, PAI-1, ADMA, гомоцистеина, цистатина С в крови; uNGAL, цистатина С в моче, нарастанием экскреции с мочой просклеротических, провоспалительных цитокинов и факторов роста (PDGF-AA в крови, ТФР-β, ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 в моче) при одновременном снижении экскреции с мочой противовоспалительного цитокина (ИЛ-10), увеличении уровня МАУ.

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 математической и статистической обработке полученных данных в соответствии с критериями доказательной медицины. Текст диссертации написан лично автором.

Апробация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 26 печатных работ, в том числе 6 – в научных рецензируемых журналах из Перечня ВАК РФ; 10 – в изданиях индексируемых в Web of Science, Scopus, *Google Scholar*, 1 монография (в соавторстве).

Основные положения научного исследования доложены и обсуждены на российских и международных конгрессах, конференциях, форумах: на XVI Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2017); XIV Российском конгрессе «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (Казань, 2017); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Педиатрия будущего: инновационные технологии диагностики, профилактики и лечения в педиатрии. Школьная и университетская медицина» (Оренбург, 2017); Всероссийском конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (Санкт-Петербург, 2018); V Научно-практической конференции «Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии раннего возраста» с международным участием (Сочи, 2018); конкурсе молодых ученых XVII Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2018); Всероссийской студенческой монотематической научно-практической конференции с международным участием «Педиатрия будущего: диагностические, профилактические и лечебные инновации в медицине» (Оренбург, 2018); II Международном молодежном научно-практическом форуме «Медицина будущего: от разработки до внедрения» (Оренбург, 2018); Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (Санкт-Петербург, 2019); VI Общероссийской конференции с международным участием «Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии» (Сочи, 2019); объединенном Съезде научного общества нефрологов России (IX Съезд НОНР) и Ассоциации нефрологов (Москва, 2019); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения–2019» «Молодые ученые: научные исследования и инновации» (Самара, 2019); III Международном молодежном научно-практическом форуме «Медицина будущего: от разработки до внедрения», посвященном 75-летию ОрГМУ (Оренбург, 2019); III Всероссийской научно-практической конференции с элементами научной школы для молодых ученых и специалистов «Эндогенные бактериальные инфекции: клиничко-микробиологические и иммунологические аспекты» (Оренбург, 2019); Всероссийской научно-практической конференции «Профилактическая педиатрия XXI века: программирование здоровья, профилактика заболеваний детского и подросткового возраста», посвященной 75-летию ОрГМУ (Оренбург, 2019)

Основные положения диссертации обсуждены на заседании проблемной комиссии по специальности «Педиатрия» и совместном заседании коллективов кафедр факультетской педиатрии, госпитальной педиатрии, педиатрии ИПО, детских болезней, эпидемиологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России от 31 августа 2020 г.

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 лекционном курсе и на практических занятиях для студентов, аспирантов на кафедре факультетской педиатрии 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; разработке индивидуальной карты обследования пациентов.

Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации, осуществлялось на всех этапах работы и заключается в планировании и проведении исследований по всем разделам диссертации. Выполнено лично автором: отбор пациентов для включения в исследование, выкопировка данных из медицинской документации, сбор анамнеза и катamnестических сведений, полное клиническое обследование детей с анализом полученных результатов, взятие материала для лабораторной диагностики, участие в проведении специальных методов исследования; математико-статистическая обработка и анализ результатов проспективного наблюдения пациентов данного научного исследования.

Автором представлены доклады на научно-практических конференциях международного, российского, межрегионального и местного значения, опубликована серия научных работ. Оформлены заявки на изобретения «Способ диагностики начальной стадии ХБП у детей», «Способ диагностики доклинической стадии вторичных нефропатий у детей». Участие автора в сборе материала для исследования – 100 %, 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-А17-117112870202-8).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 181 странице и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной клинической характеристике пациентов и методам исследования, 2 глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 298 источников, в том числе 143 работы отечественных и 155 работ иностранных авторов. Работа иллюстрирована 20 рисунками, содержит 46 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика обследованных пациентов. Настоящая работа выполнена на кафедре факультетской педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (заведующая кафедрой – д. м. н., профессор, ЗВ РФ А. А. Вялкова). Сбор материала проведен на базах регионального детского научно-диагностического

нефрологического центра (научный руководитель – д. м. н., профессор, ЗВ РФ А. А. Вялкова). Специальное лабораторное исследование проведено на базе клинко-диагностической лаборатории научно-инновационного центра координации исследований ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (заведующая – В. А. Царева).

Дизайн первого этапа исследования представлен на рисунке 1.

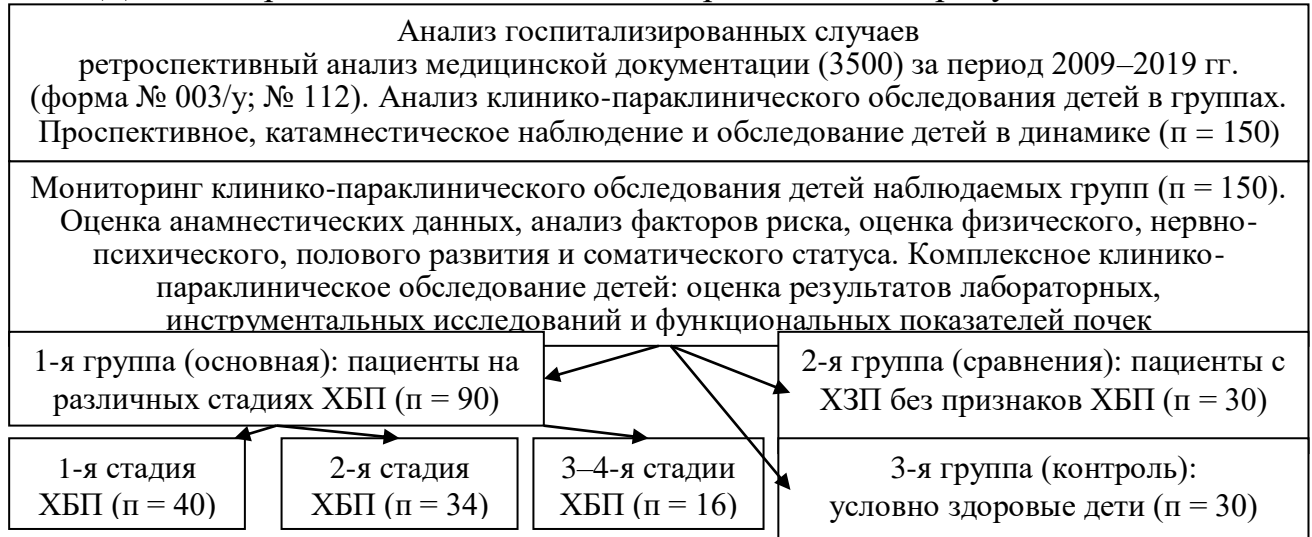


Рисунок 1 – Дизайн 1-го этапа исследования

На первом этапе проведен ретроспективный анализ 3500 историй болезни детей с ХЗП и ХБП за период 2009–2019 гг.; по данным госпитализированных случаев определена частота различных стадий и структура ХБП у детей.

Проведен анализ комплексного клинко-параклинического обследования детей с последующим проспективным наблюдением 120 пациентов с ХБП (n = 90), ХЗП без признаков ХБП (n = 30) и детей контрольной группы (n = 30) в возрасте от 1 года до 17 лет в катамнезе в течение 3 лет.

По результатам комплексного обследования пациенты разделены на группы: 1-я группа: пациенты с ХБП на различных стадиях заболевания (n = 90); 1А подгруппа – пациенты на I-й стадии ХБП (n = 40); 1Б подгруппа – пациенты на II стадии ХБП (n = 34); 1В подгруппа – пациенты на III–IV стадиях ХБП (n = 16); 2-я группа: пациенты с ХЗП без признаков ХБП (n = 30); 3-я группа: условно здоровые дети (n = 30).

На втором этапе исследования проведено клинко-параклиническое обследование и проспективное наблюдение 150 детей в возрасте от 1 года до 17 лет (Рисунок 2).

Критериями включения пациентов в исследование явились:

1. Дети в возрасте от 1 года до 17 лет с различными стадиями ХБП (I–IV стадии).
2. Дети в возрасте от 1 года до 17 лет с ХЗП без признаков ХБП.
3. Условно здоровые дети от 1 года до 17 лет.
4. Отсутствие вторичных нефропатий.
5. Наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Клинико-параclinical обследование детей (n=150)

<p>Оценка генеалогического, медико-биологического, инфекционного, социального анамнеза (n = 150). Оценка результатов лабораторного обследования: ОАМ (n = 150), бактериологическое исследование мочи с видовой идентификацией возбудителя, определением антибиотикограммы (n = 150), ОАК (n = 150), БХАК (общий белок, белковые фракции, альбумины, креатинин, мочевины, К, Са, Fe, Na, Cl (n = 150); суточная альбуминурия/протеинурия (n = 150). Определение функционального состояния почек по цистатину С, по пробам Реберга с пересчетом по формуле Шварца, Зимницкого, экскреции аммиака, титруемых кислот (n = 150); офтальмоскопия (n = 150), СМАД (n = 150), УЗИ почек и мочевого пузыря (n = 150). По показаниям: урофлоуметрия, цистография, экскреторная урография нефросцинтиграфия, нефробиопсия</p>	<p>Исследование маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, гомоцистеин, ADMA, PAI-1, цистатин С, uNGAL) (n = 150). Определение суточной экскреции с мочой цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) и факторов роста (PDGF-AA, ФНО-α ТФР-β (n = 150). Допплерография сосудов почек (n = 150), ЦДК (n = 150), НСГ (n = 90)</p>
--	---

Рисунок 2 – Дизайн 2-го этапа исследования

Диагноз ХБП установлен в соответствии с международными [NKF-K/DOQI, Hogg R. et al. (2002), Hogg R. J., Furth S., Lemley K. V. et al. (2003)] и российскими рекомендациями. Критериями постановки диагноза ХБП в педиатрической практике являются: а) необратимые структурные повреждения и функциональные нарушения почек, сохраняющиеся в течение 3 и более месяцев; б) снижение СКФ < 60–89 мл/мин/1,73 м² в течение ≥ 3 месяцев, с или без других признаков повреждения почек, описанных выше [Смирнов А. В., Шилов Е. М., Добронравов В. А., 2012; K/DOQI, 2002; Hogg R. J., 2003]; в) при наличии у ребенка повышения СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73² в сочетании с другими признаками ХБП (нарушения структурно-функциональных параметров по данным нефробиопсии, нефросцинтиграфии; микроальбуминурия, нарушения внутрпочечной гемодинамики) устанавливалась I стадия ХБП [NKF-K/DOQI, Hogg R. et al. (2002), Hogg R. J., Furth S., Lemley K.V. et al. (2003)].

Критерии исключения пациентов из исследования: наличие вторичных нефропатий, неполное обследование ребенка; отказ родителей от участия в клиническом исследовании.

Методы обследования. Обследование детей с ХБП проведено в соответствии с клиническими практическими рекомендациями KDIGO, 2012, по диагностике и лечению хронической болезни почек, национальными рекомендациями «Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению» [под ред. Смирнова А.В., 2012]; Протоколами диагностики и лечения заболеваний органов мочевой системы у детей [под ред. проф. Вялковой А.А., проф. Савенковой Н.Д., проф. Дина В.В., проф. Игнатовой М.С., проф. Летинова Г.М., 2010].

Осуществлен комплекс клинико-анамнестических, лабораторных, инструментальных и функциональных исследований.

Определение СКФ осуществлялась по **формуле Шварца**:

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = k \times L \text{ (см)} / \text{PCr (мг/дл)},$$

где PCr – креатинин плазмы (мг/дл), L – рост (см).

В работе выполнен комплекс специальных лабораторных исследований с количественным определением показателей эндотелиальной дисфункции ЭТ-1, гомоцистеина, ADMA, PAI-1, цистатина С, uNGAL; просклеротических факторов роста – PDGF-AA, ТФР- β 1, ФНО- α ; определение суточной экскреции цитокинов: провоспалительные – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, противовоспалительный – ИЛ-10 методом ELISA.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью электронных таблиц Excel, программы Statistica 6.0, включающая все основные виды системного анализа и позволяющая отбирать и анализировать требуемое количество переменных. Для построения регрессионных моделей и прогноза методом Брандона с выделением базовых параметров использовалась программа koregmnk.exe. Анализ полученных данных произведен путем вычисления средней арифметической (M), среднеквадратического отклонения (s), ошибки средней (m) с помощью биометрических методов анализа, коэффициента Стьюдента (t) с последующим нахождением уровня достоверности различий (p) по таблицам. Достоверным считается различие при $p < 0,05$. Для выявления статистически значимых различий в сравниваемых группах использован параметрический метод и непараметрический ранговый метод. Коэффициент корреляции между основными параметрами рассчитан по Spearman с применением корреляционного анализа и расчетом коэффициента корреляции (r). Степень тесноты связи оценена по величине коэффициента корреляции по системе Кэндэл (1978): $r < 0,1$ – связь отсутствует; $0,1 < r < 0,3$ – слабая степень связи; $0,3 < r < 0,7$ – умеренная степень связи; $0,7 < r < 1,0$ – сильная степень связи.

СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Ретроспективное исследование. При ретроспективном анализе 3500 историй болезни детей с ХЗП, по данным госпитализированных случаев отделения нефрологии ГАУЗ «ГКБ № 6» г. Оренбурга за период 2009–2019 гг., ХБП верифицирована у 295 детей. В структуре ХБП преобладала ТИБП (80 %), ассоциированная с ВПР ОМС и рефлюкс-уропатией, уролитиазом, чаще (98 %) осложненных ренальной инфекцией (хроническим пиелонефритом) (Рисунки 3, 4). У 8,9 % детей ХБП сформировалась на фоне гломерулопатий; у 6,7 % – на фоне других врожденно-наследственных нефропатий; у 4,4 % детей ХБП развилась в исходе ГУС.

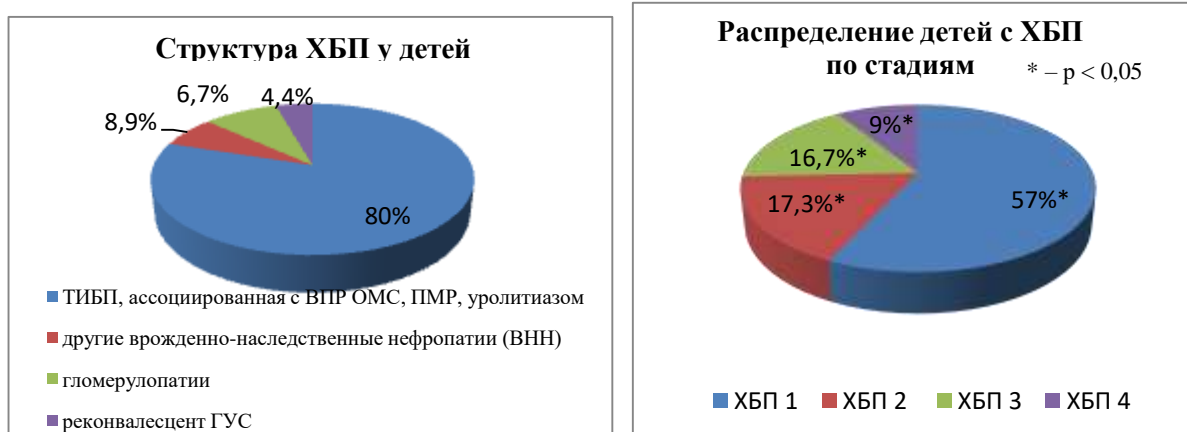


Рисунок 3 – Характеристика ХБП у детей (%)

Среди ВПР ОМС выявлены односторонние (65,6 %), двусторонние АОМС (34,4 %), чаще – гидронефроз почек (48,8 %), ПМР (25,6 %), Сагут (24 %) с нарушением уродинамики.

При оценке распределения пациентов по стадиям ХБП установлено преобладание ранних стадий заболевания: достоверно чаще диагностированы I стадия (57 %) и II стадия (17,3 %) по сравнению с III–IV стадиями (25,7 %), $p < 0,05$ (Рисунок 3).

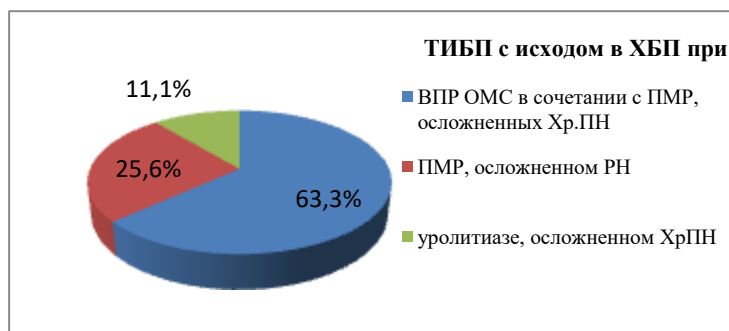


Рисунок 4 – Структура ТИБП с исходом в ХБП у детей Оренбургской области

При анализе длительности ХЗП до дебюта ХБП установлено, что у 84,3 % пациентов дебют ХБП выявлен при длительности ХЗП до 4 лет; у 13,7 % – через 5–7 лет, у 2 % – более чем через 8 лет от начала ХЗП.

Проспективное исследование. Проведено комплексное обследование и мониторинг 90 детей с ХБП и 30 детей с ХЗП без признаков ХБП в течение 3 лет.

При анализе факторов риска установлена достоверно более высокая частота наследственной отягощенности по патологии почек и патологии перинатального периода в группе пациентов с ХБП, по сравнению с детьми с ХЗП без признаков ХБП ($p < 0,05$).

В анамнезе пациентов с ХБП достоверно чаще отмечались рецидивы ренальной инфекции по сравнению с детьми с ХЗП без признаков ХБП ($p < 0,05$).

По данным СМАД у 88 % детей с ХБП выявлена АГ. У всех пациентов преобладала лабильная систоло-диастолическая АГ. У 52,1 % пациентов АГ выявлена на I стадии ХБП; по мере прогрессирования болезни установлено постадийное нарастание частоты АГ: 68,7 % – при II стадии и 100 % – на III–IV стадиях ХБП, $p < 0,001$.

Доказано, что частота встречаемости АГ ассоциирует со стажем заболевания: АГ выявлена у 28,8 % детей с ХБП через 1–2 года от дебюта заболевания, у 68,7 % – через 3–4 года, у 3,4 % пациентов более чем через 5 лет от дебюта болезни.

При анализе функционального состояния почек установлено прогрессирующее нарастание темпов снижения СКФ до 5,9–6,2 мл/мин/год через 4–5 лет от дебюта болезни со стойким ее снижением у детей с различными стадиями ХБП. При этом на 1-й субклинической стадии выявлены нарушения СКФ у 85 % пациентов, в том числе признаки гиперфльтрации у 7,7 % детей.

Для всех пациентов с начальными стадиями (I–II) ХБП характерно сочетанное снижение СКФ и тубулярных функций почек: снижение экскреции

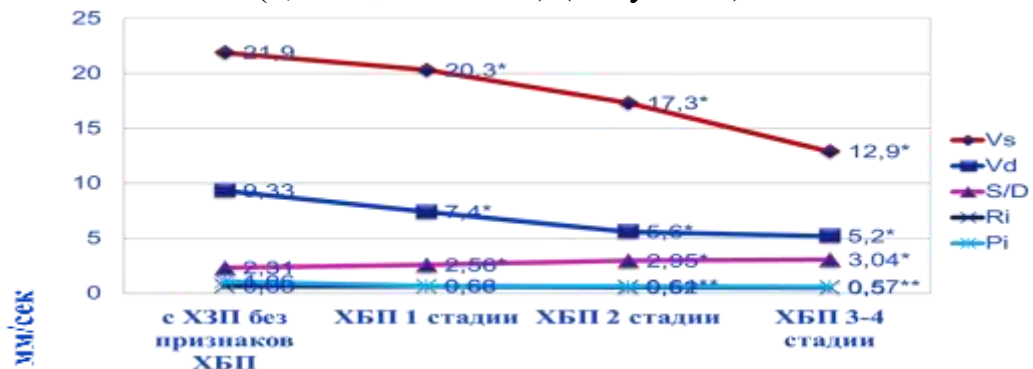
титруемых кислот (61,2 %, $p < 0,001$), аммиака (62 %, $p < 0,05$), нарушение уровня канальцевой реабсорбции (72,9 %, $p < 0,001$) и концентрационной функции по показателю относительной плотности мочи (97 %, $p < 0,05$).

Установлена высокая обратная корреляционная взаимосвязь СКФ и частоты АГ по данным СМАД ($r = -0,94$), прямые корреляционные связи между показателями канальцевых дисфункций с параметрами прогрессирования ХБП у детей: СКФ ($r = 0,252$, $p < 0,05$), суточной протеинурией ($r = 0,652$, $p < 0,05$), уровнем креатинина сыворотки ($r = 0,333$, $p < 0,05$).

Доказано, что у детей с ХБП при нарастании уровня протеинурии снижается СКФ ($r = -0,53$, $p < 0,05$); увеличение уровня креатинина в сыворотке крови ассоциирует с уменьшением уровня СКФ ($r = -0,42$, $p < 0,05$); МАУ коррелирует с повышением уровня протеинурии ($r = -0,43$, $p < 0,05$). Корреляционный анализ показал, что у пациентов с ХБП МАУ и повышение уровня протеинурии ассоциирует с понижением показателей канальцевой реабсорбции ($r = 0,51$ и $r = 0,53$, $p < 0,05$).

Установлены достоверные различия показателей V_s у пациентов с ХЗП без признаков ХБП и на I стадии ХБП ($21,9 \pm 0,4$ мм/сек и $20,3 \pm 0,4$ мм/сек, $p < 0,001$). По мере прогрессирования ХБП отмечается дальнейшее снижение V_s (при ХБП II – $17,3 \pm 0,55$ мм/сек; при ХБП III–IV – $12,9 \pm 0,4$ мм/сек, $p < 0,001$).

У пациентов с начальными стадиями ХБП (I–II стадии) по сравнению с пациентами с ХЗП без признаков ХБП отмечается нарушение внутрпочечной гемодинамики, характеризующееся значительным снижением показателей V_d : $7,4 \pm 0,08$ мм/сек и $9,33 \pm 0,28$ мм/сек соответственно, $p < 0,05$. По мере прогрессирования ХБП (III–IV стадии) выявлено дальнейшее достоверное снижение показателя V_d ($5,2 \pm 0,05$ мм/сек) (Рисунок 5).



* – $p < 0,05$; ** – $p > 0,05$

Рисунок 5 – Сравнительная характеристика показателей внутрпочечной гемодинамики у пациентов на различных стадиях ХБП (%)

При оценке показателей R_i не выявлено статистически значимых различий данного показателя у детей с ХЗП без признаков ХБП и у пациентов с I стадией ХБП ($0,63 \pm 0,01$ и $0,63 \pm 0,03$ соответственно ($p > 0,05$)).

Отсутствие значимых статистических различий показателя R_i у пациентов с ХЗП без признаков ХБП и у пациентов на I стадии ХБП свидетельствуют о низкой информативности данного показателя для ранней диагностики ХБП. При

этом у всех детей с III–IV стадиями ХБП отмечалось снижение показателя R_i , $p < 0,05$.

Установлены изменения показателей R_i у пациентов с ХЗП без признаков ХБП ($1,06 \pm 0,22$) и пациентов на I стадии ХБП ($0,66 \pm 0,19$), $p < 0,001$. Не установлено статистически значимых различий R_i на различных стадиях ХБП: $0,66 \pm 0,19$ на I стадии ХБП, $0,61 \pm 0,14$ и $0,57 \pm 0,09$ на II и III–IV стадиях ХБП соответственно, $p > 0,05$.

Установлены прямые сильные корреляционные взаимосвязи СКФ с параметрами внутривисочечной гемодинамики по данным доплерографии сосудов почек ($r (V_s/СКФ) = 0,78$, $p < 0,05$; $r (V_d/СКФ) = 0,91$, $p < 0,05$).

Постадийное снижение параметров внутривисочечной гемодинамики и функционального состояния почек подтверждены сравнительными данными НСГ у детей с ХЗП, без признаков ХБП и на разных стадиях ХБП.

По мере инициации интерстициального повреждения и прогрессирования ХБП происходит постадийное снижение показателей максимальной активности (МА), средней скорости прохождения РФП через сосудистое русло почек (ССН), вклада суммарных скоростей (ВСС) ($p < 0,001$).

При анализе структурных изменений почек по данным НСГ у 100 % детей с ХБП ($n = 90$) выявлены изменения показателей в виде уменьшения размеров почки в сочетании со снижением количества функционирующей паренхимы и неровностью контуров почки, наличием очаговых или диффузных проявлений нефросклероза. По мере прогрессирования стадии ХБП происходит постадийное нарастание структурных изменений почек с параллельным снижением их функционального состояния и нарушением внутривисочечной гемодинамики ($p < 0,001$).

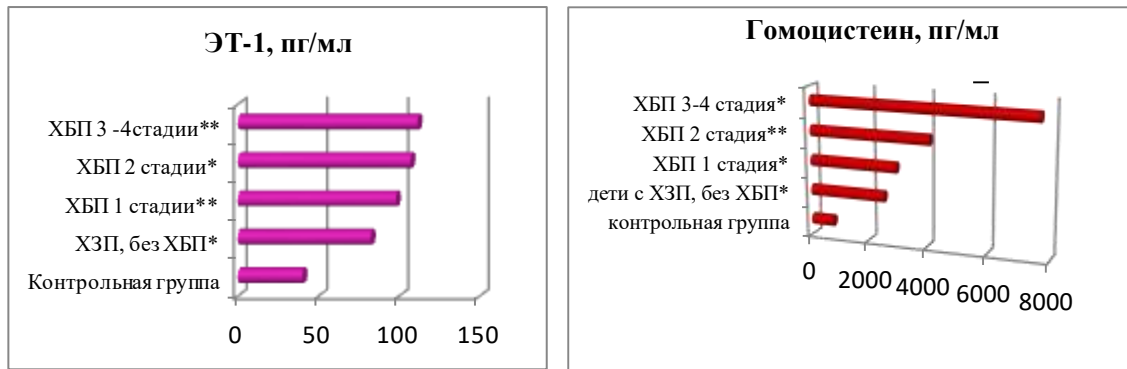
Повышение экскреции альбумина в моче выше 25 мг/л достоверно чаще (100 %) выявлялось у детей с ХБП по сравнению с пациентами с ХЗП без признаков ХБП (8,6 %, $p < 0,05$). При этом на I стадии ХБП МАУ выше 25 мг/л выявлялась у 60 % детей.

Выявлена обратная корреляционная зависимость уровня МАУ со СКФ ($r I = -0,65$; $r II = -0,68$, $p < 0,05$; $r III-IV = -0,71$, $p < 0,05$), V_s ($r I = -0,51$, $p < 0,05$; $r II = -0,48$, $p < 0,05$; $r III-IV = -0,55$, $p < 0,05$) и V_d ($r I = -0,42$, $p < 0,05$; $r II = -0,49$, $p < 0,05$; $r III-IV = -0,47$, $p < 0,05$) у детей на разных стадиях ХБП, что доказывает взаимосвязь МАУ, показателей нарушения внутривисочечной гемодинамики со снижением функциональных показателей почек.

При сравнительном анализе показателей функции эндотелия выявлены их различия у пациентов с различными стадиями ХБП, детей с ХЗП без ХБП и пациентов контрольной группы, $p < 0,001$ (Рисунки 6, 7, 8).

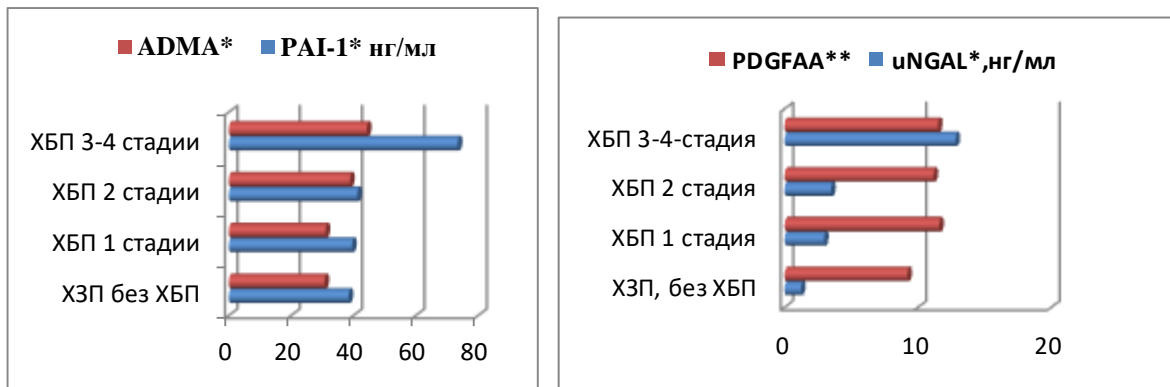
У пациентов с I стадией ХБП по сравнению с детьми с ХЗП без признаков ХБП установлено достоверное повышение уровня сывороточной концентрации вазоконстриктора ЭТ-1, $p < 0,001$. По мере прогрессирования стадий ХБП отмечалось достоверное постадийное повышение уровня ЭТ-1 в сыворотке крови: максимальный уровень ЭТ-1 отмечался у пациентов с III–IV стадиями ХБП по сравнению с пациентами с ХБП I стадии ($111,4 \pm 1,3$ пг/мл против $98,01 \pm 2,73$

пг/мл, $p < 0,001$), что свидетельствует о высокой диагностической информативности данного показателя и прогностическом значении вазоконстрикции при формировании нефросклероза.



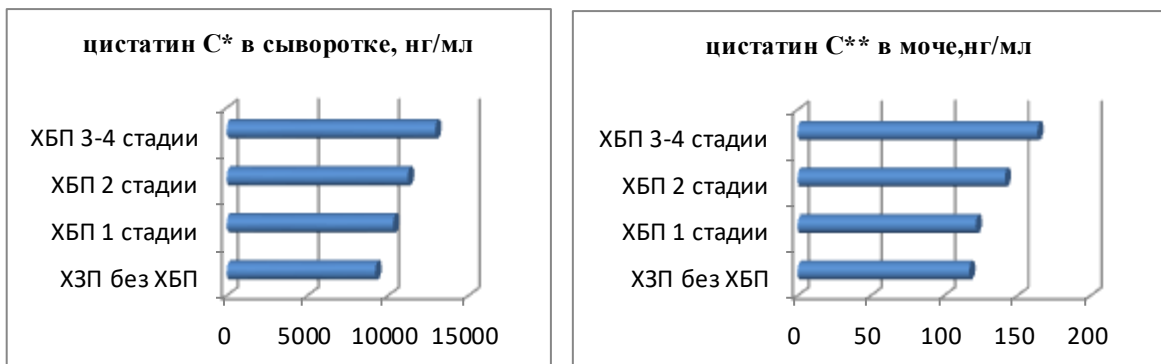
* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$

Рисунок 6 – Сравнительная характеристика ЭТ-1, гомоцистеина в сыворотке крови у детей с ХБП



* – $p < 0,001$, ** – $p > 0,05$

Рисунок 7 – Сравнительная характеристика ADMA, PDGF-AA в сыворотке крови, PAI-1 в плазме крови, uNGAL в моче у детей с ХБП



* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$

Рисунок 8 – Сравнительная характеристика цистатина С в сыворотке крови и моче у пациентов с ХБП

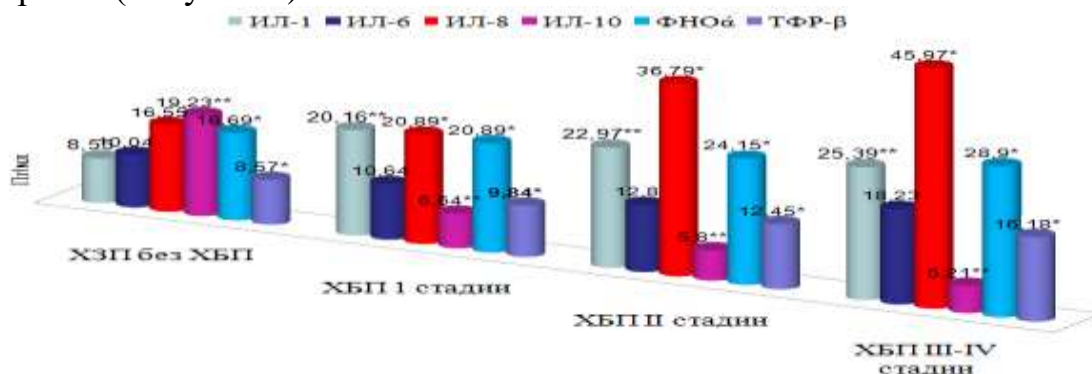
Установлено статистически значимое повышение уровня главного ингибитора фибринолиза – PAI-I ($39,5 \pm 0,52$ нг/мл), сывороточного гомоцистеина ($2963,8 \pm 330$ пг/мл), ADMA ($31 \pm 0,06$ нг/мл) у пациентов с начальными стадиями

ХБП, $p < 0,05$. По мере прогрессирования ХБП (III–IV стадии) отмечалось достоверное увеличение содержания PAI-I в плазме крови (до $73,4 \pm 4,96$ нг/мл), уровня гомоцистеина (до $7640,2 \pm 730$ пг/мл) и концентрации ADMA (до $44,25 \pm 1,9$ нг/мл), $p < 0,001$. Установлена обратная корреляционная связь сывороточного гомоцистеина со снижением показателей функции почек параллельно увеличению уровня креатинина сыворотки ($r = -0,545$; $p = 0,047$).

Доказано, что уровень цистатина С в сыворотке крови и моче достоверно выше у пациентов с ХБП, по сравнению с пациентами с ХЗП без признаков ХБП, $p < 0,001$. По мере прогрессирования стадии ХБП происходит постадийное нарастание уровня цистатина С в крови (при I стадии – $9214,3 \pm 188,54$ нг/мл; при III–IV стадиях – $12930,9 \pm 797$ нг/мл), $p < 0,05$ и моче (при I стадии – $117,03 \pm 1,25$ нг/мл; при III–IV стадии – $163,5 \pm 5,7$ нг/мл, $p < 0,001$).

Уровень экскреции uNGAL достоверно отличался у пациентов с ХЗП и при I стадии ХБП, $p < 0,05$. По мере нарастания стадии ХБП отмечалось постадийное нарастание уровня uNGAL (при I стадии – $2,96 \pm 0,45$ нг/мл; при III–IV стадиях – $12,81 \pm 3,2$ нг/мл, $p < 0,001$).

При оценке показателей цитокинового профиля у детей на различных стадиях ХБП доказан разнонаправленный характер экскреции с мочой провоспалительных, просклеротических, противовоспалительных цитокинов и факторов роста (Рисунок 9).



* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$

Рисунок 9 – Характеристика цитокинового профиля у детей с ХБП

При прогрессировании стадии ХБП происходит постадийное увеличение экскреции с мочой провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, провоспалительного ФНО-α, просклеротического ТФР-β с одновременным постадийным снижением экскреции с мочой противовоспалительного цитокина ИЛ-10.

У детей с ХБП выявлено достоверное повышение концентрации PDGF-AA по сравнению с пациентами с ХЗП без признаков ХБП ($p < 0,001$). Достоверных различий уровня PDGF-AA в зависимости от стадии ХБП не выявлено ($p > 0,05$).

При формировании ХБП происходит увеличение продукции ТФР-β, по показателям суточной экскреции с мочой ТФР-β детей с ХЗП без признаков ХБП ($7,62 \pm 0,25$ пг/мл) и ХБП I стадии ($8,57 \pm 0,34$ пг/мл). По мере прогрессирования ХБП отмечается постадийное увеличение ТФР-β ($p < 0,001$).

У детей с ХЗП и на различных стадиях ХБП выявлена прямая корреляционная связь концентрации ТФР-β в моче с показателями

внутрипочечной гемодинамики по параметрам V_s и V_d ($r = 0,47, 0,37, p < 0,05$, соответственно).

Установлены достоверные различия суточной экскреции с мочой ФНО- α у детей с ХЗП без признаков ХБП и у пациентов на различных стадиях прогрессирования ХБП ($p < 0,001$). По мере формирования и прогрессирования ХБП происходит увеличение суточной экскреции с мочой ФНО- α (при ХЗП без ХБП – $11,48 \pm 0,31$ пг/мл, при ХБП I стадии – $16,69 \pm 0,59$ пг/мл; при ХБП III–IV стадиях – $28,9 \pm 0,93$ пг/мл).

Возможность использования показателей эндотелиальной дисфункции и цитокинового профиля в диагностике ХБП у детей доказана также на основании выявленной обратной корреляционной взаимосвязи СКФ с уровнем Эт-1, PAI-1, гомоцистеином, uNGAL, ADMA, цистатином С, ФНО- α , ТФР- β , PDGF-AA, Ил-1, Ил-6, Ил-8; прямой корреляционной зависимости СКФ и Ил-10 на всех стадиях ХБП (Таблицы 1, 2).

Таблица 1 – Корреляция уровня маркеров эндотелиальной дисфункции с СКФ, частотой АГ, МАУ, показателями внутрипочечной гемодинамики на различных стадиях ХБП

Дети на различных стадиях ХБП	Фактор	Эт-1	РАI-1	ГЦ	uNGAL	ADMA	Cys3	uCys3
ХБП I	СКФ	-0,53	-0,58	-0,46	-0,53	-0,62	-0,4	-0,4
	АГ	0,78	0,53	0,37	0,65	0,65	0,6	0,62
	МАУ	0,78	0,51	0,37	0,61	0,61	0,59	0,66
	V_s	-0,52	-0,51	-0,60	-0,5	-0,61	-0,59	-0,66
	V_d	-0,55	-0,50	-0,53	-0,54	-0,52	-0,54	-0,54
ХБП II	СКФ	-0,37	-0,6	-0,65	-0,56	-0,67	-0,65	-0,6
	АГ	0,75	0,7	0,63	0,68	0,67	0,64	0,67
	МАУ	0,88	0,31	0,64	0,63	0,64	0,59	0,58
	V_s	-0,38	-0,55	-0,4	-0,63	-0,3	-0,64	-0,69
	V_d	-0,4	-0,52	-0,35	-0,55	-0,54	-0,58	-0,56
ХБП III-IV	СКФ	-0,34	-0,62	-0,71	-0,87	-0,71	-0,66	-0,6
	АГ	0,44	0,78	0,71	0,7	0,7	0,66	0,7
	МАУ	0,44	0,76	0,66	0,67	0,59	0,68	0,31
	V_s	-0,7	-0,57	-0,66	-0,7	-0,71	-0,68	-0,76
	V_d	-0,8	-0,54	-0,56	-0,4	-0,58	-0,61	-0,5

Установлена статистически значимая прямая корреляция частоты АГ с нарастанием уровня показателей эндотелиальной дисфункции – Эт-1, РАI-1, гомоцистеином, uNGAL, ADMA, цистатином С, ФНО- α , ТФР- β , PDGF-AA, Ил-1, Ил-6, Ил-8; обратная корреляция АГ и Ил-10 на всех стадиях ХБП.

По мере повышения МАУ у пациентов с ХБП отмечается нарастание уровней Эт-1, РАI-1, гомоцистеина, uNGAL, ADMA, цистатина С, ФНО- α , ТФР- β , PDGF-AA, Ил-1, Ил-6, Ил-8; снижение уровня ИЛ-10 на всех стадиях ХБП, что подтверждает патогенетическую роль показателей эндотелиальной дисфункции и возможность их использования в качестве дополнительных критериев диагностики начальных стадий ХБП.

Таблица 2 – Корреляция уровня показателей цитокинового статуса с СКФ, частотой АГ, МАУ на различных стадиях ХБП

Дети на различных стадиях ХБП	Фактор	ФНО- α	ТФР- β	PDGF-AA	Ил-1	Ил-6	Ил-8	Ил-10
ХБП I	СКФ	-0,52	-0,52	-0,55	-0,53	-0,4	-0,39	0,53
	АГ	0,65	0,37	0,58	0,65	0,34	0,6	-0,74
	МАУ	0,65	0,41	0,7	0,71	0,7	0,61	-0,81
ХБП II	СКФ	-0,58	-0,58	-0,6	-0,55	-0,73	-0,78	0,69
	АГ	0,67	0,67	0,64	0,6	0,65	0,57	-0,74
	МАУ	0,38	0,56	0,73	0,71	0,33	0,65	-0,75
ХБП III-IV	СКФ	-0,68	-0,61	-0,61	-0,75	-0,37	-0,4	0,41
	АГ	0,55	0,74	0,67	0,66	0,7	0,6	-0,62
	МАУ	0,6	0,75	0,77	0,65	0,78	0,69	-0,63

Установлена статистически значимая корреляционная взаимосвязь параметров внутриспочечной гемодинамики (Vs, Vd) с маркерами эндотелиальной дисфункции – ЭТ-1, PAI-1, гомоцистеином, uNGAL, ADMA, цистатином С, что свидетельствует о нарушении микрогемодинамики в почках при дисфункции эндотелия.

Для оценки влияния комплекса факторов формирования и прогрессирования ХБП у детей и выявления объединений наиболее значимых признаков, повышающих вероятность развития ранних стадий ХБП у детей нами был проведен факторный анализ с построением регрессионных моделей, на основании которых определены неизвестные параметры, на основании чего разработан алгоритм ранней диагностики ХБП у детей (Рисунок 10).

Для определения информативности разработанного алгоритма применены принципы клинической эпидемиологии с оценкой относительного риска (RR), чувствительности (Se), специфичности (Sp).

На основании комплексного сравнительного обследования детей с ХБП установлены патогенетические маркеры ХБП. Предикторами формирования ХБП I стадии являются МАУ, АГ, нарушение внутриспочечной гемодинамики, нарушение СКФ в сочетании с увеличением уровня показателей дисфункции эндотелия (ЭТ-1 (RR = 4,12, Se = 0,74, Sp = 0,94), гомоцистеина (RR = 5,10, Se = 0,80, Sp = 0,88), цистатина (RR = 2,45, Se = 0,60, Sp = 0,84), ADMA в сыворотке крови (RR = 4,88, Se = 0,80, Sp = 0,90) PAI-1 в плазме (RR = 2,00, Se = 0,33, Sp = 0,93), uNGAL (RR = 1,57, Se = 0,25, Sp = 0,90), uCys3 (RR = 2,04, Se = 0,46, Sp = 0,86)), 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)).

Приведенная доказательная база взаимосвязи между уровнем показателей эндотелиальной дисфункции, клиничко-параклиническими и функциональными показателями позволила разработать алгоритм ранней диагностики ХБП у детей и рекомендовать пациентам для оценки течения ХЗП в программу диагностического

обследования помимо общепринятых параметров включить определение показателей эндотелиальной дисфункции, факторов роста, цитокинового профиля.

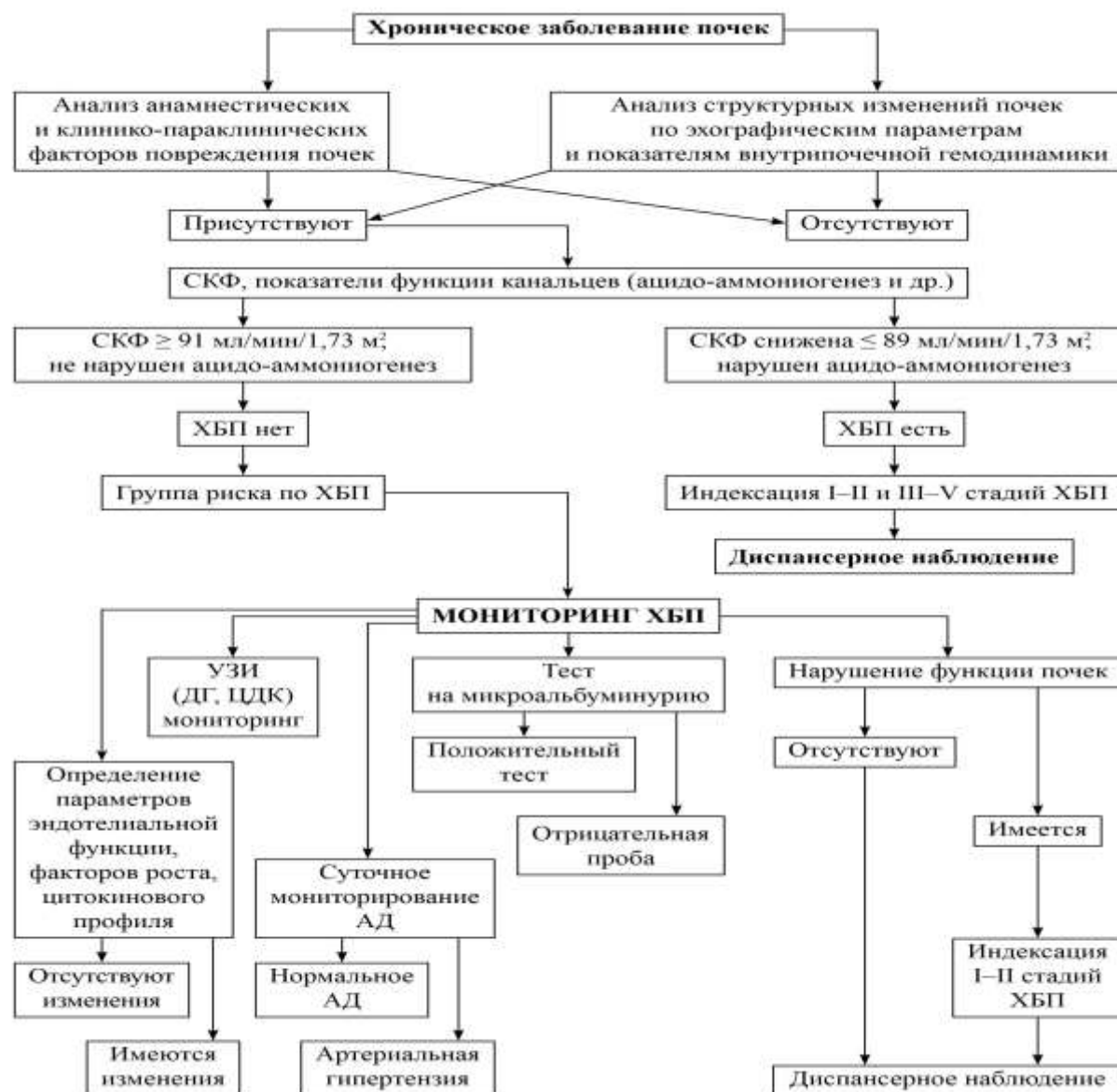


Рисунок 10 – Алгоритм ранней диагностики ХБП у детей

Таким образом, для диагностики ранних стадий ХБП у детей информативным является оценка комплекса клинико-анамнестических показателей (наследственности по патологии почек, структурно-функционального состояния почек) и патогенетических факторов: внутривисочечной гемодинамики, состояния уродинамики, АД, МАУ в сочетании с показателями эндотелиальной дисфункции, факторов роста и цитокинового статуса.

ВЫВОДЫ:

1. Частота I–II стадии ХБП у детей, по данным госпитализированных случаев за 10-летний период (2009–2019 гг.), составляет 74,3 %, III–IV стадии – 25,7 %. В структуре ХБП преобладают ТИБП (80 %), ассоциированные с ВПР ОМС, рефлюкс-уропатией, уrolитиазом, чаще (98 %) осложненных ренальной инфекцией. У 8,9 % детей ХБП сформировалась на фоне гломерулопатий; у 6,7 %

детей – на фоне других врожденно-наследственных нефропатии; у 4,4 % детей – как исход ГУС.

2. Клинико-патогенетические особенности различных стадий ХБП характеризуются сочетанным нарушением уродинамики у детей с рефлюкс-уропатией и (или) ВПР органов мочевой системы, внутривисочечной гемодинамики, развитием ХБП при давности ХЗП чаще (83,4 %) до 4-х лет от дебюта почечной патологии, поэтапным нарастанием артериальной гипертензии при снижении СКФ и показателей тубулярной функции, ассоциирующихся с МАУ, высокой частотой (100 %) дисплазии соединительной ткани.

3. У детей с субклинической (I–II) стадией ХБП комплекс показателей эндотелиальной дисфункции (ЭТ-1, PAI-1, гомоцистеина, цистатина С, uNGAL, ADMA), факторов роста (ТФР-β, ФНО-α, PDGF-AA), цитокинового профиля (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) отличается от уровня этих параметров у здоровых детей и пациентов с ХЗП без признаков ХБП, что подтверждает их информативность как дополнительных критериев ранней диагностики ХБП.

4. Показатели эндотелиальной дисфункции, факторов роста и цитокинового профиля имеют достоверные различия в зависимости от стадии ХБП у детей с нарастанием уровня показателей эндотелиальной дисфункции и цитокинового статуса и повышением концентрации ЭТ-1, PAI-1, гомоцистеина, цистатина С, ADMA, PDGF-AA в крови; повышением uNGAL, цистатина С, ТФР-β, ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 в моче; снижением ИЛ-10 в моче ($p < 0,001$), коррелирующих с прогрессирующим снижением СКФ, постадийным нарастанием артериальной гипертензии, нарушением внутривисочечной гемодинамики, уровня МАУ.

5. Для диагностики ранних стадий ХБП у детей информативным является оценка комплекса показателей: наследственной предрасположенности по патологии почек, нарушений структурно-функционального состояния почек и внутривисочечной гемодинамики, состояния уродинамики, артериальной гипертензии, протеинурии в сочетании с показателями эндотелиальной дисфункции, факторов роста и цитокинового статуса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Формирование групп риска по ХБП рекомендуется провести с учетом комплекса информативных факторов риска: отягощенная наследственность по ХЗП, неблагоприятный медико-биологический анамнез, патология перинатального периода: гипоксия плода, ЗВУР, недоношенность в сочетании с патогенетическими факторами: наличием ВПР ОМС и ПМР с нарушением уродинамики и внутривисочечной гемодинамики, наличием АГ, МАУ.

2. Разработанный алгоритм ранней диагностики ХБП в детском возрасте с оценкой комплекса клинико-параклинических, структурных, функциональных показателей и гемодинамических изменений почек в сочетании с параметрами функции эндотелия и цитокинового статуса рекомендовано использовать для индивидуальной профилактики ХБП врачами специализированного нефрологического центра, а также педиатрами и нефрологами первичного звена здравоохранения.

3. У пациентов с прогрессирующим течением ХЗП в программу диагностического обследования помимо общепринятых показателей рекомендовано включить определение показателей эндотелиальной дисфункции (ЭТ-1, PAI-1, ADMA, гомоцистеина, цистатина С, uNGAL), факторов роста (PDGF-AA, ТФР-β, ФНО-α) цитокинового профиля (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-1).

5. Формирование регионального регистра детей с ХБП позволяет дифференцированно подходить к медицинскому наблюдению пациентов, своевременно проводить превентивные мероприятия в группе детей с высоким риском формирования и прогрессирования ХБП, включающих совершенствование пре- и антенатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний почек, как важнейшей основы профилактики формирования и прогрессирования ХБП в детском возрасте.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

С целью дальнейшего совершенствования ранней диагностики ХБП в детском возрасте необходимо продолжить поиск молекулярно-генетических маркеров ХБП и биомаркеров, которые оказывают влияние на пролиферативную, тромботическую и ангиогенную функции эндотелия.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Чеснокова, С. А. Факторы риска и биомаркеры диагностики вторичных заболеваний почек у детей / С. А. Дребнева (Чеснокова), А. А. Вялкова, Е. В. Савельева, С. В. Барсукова. – Текст : непосредственный // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 32, № 4. – С. 208–209.

2. Чеснокова, С. А. Тубулопатия у детей грудного и раннего возраста : почечный канальцевый ацидоз, проксимальный тип / С. А. Дребнева (Чеснокова), А. А. Вялкова, О. О. Устинова, Л. А. Гайкова. – Текст : непосредственный // Материалы IX Научно-практической конференции «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург–2016». – Санкт-Петербург, 3–5 марта 2016. – 2016. – С. 30–31.

3. Чеснокова, С. А. Факторы риска и биомаркеры диагностики вторичных заболеваний почек у детей / С. А. Дребнева (Чеснокова), А. А. Вялкова, Е. В. Савельева, С. В. Плотникова. – Текст : непосредственный // Материалы VIII Российского форума с международным участием «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения». – Санкт-Петербург, 12–13 сентября 2016. – 2016. – С. 30–31.

4. Чеснокова, С. А. Эпидемиологическая характеристика гемолитико-уремического синдрома у детей Оренбургской области / С. А. Дребнева (Чеснокова), Е. В. Гунькова, А. А. Вялкова, В. В. Тырсин. – Текст : непосредственный // Материалы XV Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 32, № 4. – С. 209–210.

5. Чеснокова, С. А. Заболевания почек и ожирение : Молекулярные взаимосвязи и новые подходы к диагностике : Обзор литературы / С. А. Чеснокова, А. А. Вялкова, Е. Н. Лебедева, С. Н. Афолина, Л. В. Куценко,

Е. В. Лукерина. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2017. – Т. 21, № 3. – С. 57–66.

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

7. Tcesnokova, S. Microbiological Structure of urinary tract infection in children in Orenburg region / S. Tcesnokova, A. Vyalkova, I. Zorin, V. Gritsenko, S. Drebezova, E. Gunkova, A. Akhmetgaleeva. – Text : immediate // Abstracts of the 50th Anniversary European Society for Paediatric Nephrology Meeting, Glasgow, 6–9 September 2017 // Pediatric Nephrology. – 2017. – Vol. 32, № 9. – P. 080.

8. Tcesnokova, S. Prevention of relapse of uti in children / S. Tcesnokova, I. Zorin, A. Vyalkova, L. Gordienko, S. Plotnikova. – Text : immediate // Abstracts of the 50th Anniversary European Society for Paediatric Nephrology Meeting, Glasgow, 6–9 September 2017 // Pediatric Nephrology. – 2017. – Vol. 32, № 9. – P. 093.

9. Tcesnokova, S. Significance of examination of concentration of II-10 in 24 H urine for early diagnostic of renal scarring in patients with vesicoureteric reflux / S. Tcesnokova, I. Zorin, A. Vyalkova, O. Ustinova, L. Gaikova, A. Izvekova, A. Lifichenko, S. Drebezova, E. Gunkova. – Text : immediate // Abstracts of the 50th Anniversary European Society for Paediatric Nephrology Meeting, Glasgow, 6–9 September 2017 // Pediatric Nephrology. – 2017. – Vol. 32, № 9. – P. 030.

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

11. Чеснокова, С. А. Факторы формирования и клинические особенности хронической болезни почек у детей Оренбургской области / С. А. Чеснокова, С. В. Плотникова. – Текст : непосредственный // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 312–314.

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

13. Чеснокова, С. А. Факторы риска формирования хронической болезни почек у детей / С. А. Чеснокова. – Текст : непосредственный // Материалы II Международного молодежного научно-практического форума «Медицина будущего: от разработки до внедрения». – Оренбург, 18–19 апреля 2018. – 2018. – С. 531.

14. Чеснокова, С. А. Клиническая характеристика хронической болезни почек у детей Оренбургской области / С. А. Чеснокова. – Текст : непосредственный // Материалы дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Инновации в медицине и фармации–2018». – Минск, октябрь 2018. – 2018. – С. 502–505.

15. Чеснокова, С. А. Хроническая болезнь почек у детей / С. А. Чеснокова, А. А. Вялкова, И. В. Зорин, С. В. Плотникова. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2019. – Т. 23, № 5. – С. 29–46.
16. Чеснокова, С. А. Дислипидемия как патогенетический фактор формирования хронической болезни почек / С. А. Чеснокова, Е. Н. Лебедева, А. А. Вялкова, С. Н. Афонина. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2019. – Т. 23, № 5. – С. 56–64.
17. Чеснокова, С. А. Роль цитокинов и факторов роста в формировании и прогрессировании хронической болезни почек у детей / С. А. Чеснокова, И. В. Зорин, А. А. Вялкова, Е. В. Гунькова, Л. В. Куценко, С. В. Плотникова, С. М. Коннова. – Текст : непосредственный // Лечащий врач. – 2019. – № 9. – С. 6–9.
18. Tchesnokova, S. Nosological structure of chronic kidney disease in children of Orenburg region / S. Tchesnokova, S. Plotnikova, A. Vyalkova, I. Zorin, E. Gunkova, L. Kutsenko, O. Ustinova, L. Gajkova. – Text : immediate // Abstracts of the 18th Congress of the International Paediatric Nephrology Association Venice (Italy), 17–21 October 2019 // Pediatric Nephrology. – 2019. – Vol. 34. – P. 1964.
19. Tchesnokova, S. Predictors of formation and progression of ckd in children / S. Tchesnokova, A. Vyalkova, I. Zorin, S. Plotnikova. – Text : immediate // Abstracts of the 18th Congress of the International Paediatric Nephrology Association Venice (Italy), 17–21 October // Pediatric Nephrology. – 2019. – Vol. 34. – P. 2008.
20. Чеснокова, С. А. Дислипидемия как фактор формирования тубулоинтерстициальной болезни почек у детей / С. А. Чеснокова, А. А. Вялкова, Е. Н. Лебедева, С. Н. Афонина, С. Н. Николаева, С. В. Плотникова. – Текст : непосредственный // Материалы Объединенного съезда научного общества нефрологов России (IX Съезд НОНР) и Ассоциации нефрологов России // Приложение к журналу Нефрология. – 2019. – Т. 23, № 1. – С. 132–133.
21. Чеснокова, С. А. Ранняя диагностика хронической болезни почек у детей / С. А. Чеснокова, А. А. Вялкова, И. В. Зорин, С. В. Плотникова. – Текст : непосредственный // Материалы Объединенного съезда научного общества нефрологов России (IX Съезд НОНР) и Ассоциации нефрологов России // Приложение к журналу Нефрология. – 2019. – Т. 23, № 1. – С. 135–136.
22. Чеснокова, С. А. Ранняя диагностика и лечение инфекций мочевой системы у новорожденных и детей грудного возраста / С. А. Чеснокова, А. А. Вялкова, С. В. Плотникова. – Текст : непосредственный // Материалы XII Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версия и контраверсия». – Сочи, 7 сентября 2019. – 2019. – С. 102–103.
23. Чеснокова, С. А. Факторы и механизмы формирования хронической болезни почек у детей / С. А. Чеснокова. – Текст : непосредственный // Материалы III Международного молодежного научно-практического форума «Медицина будущего: от разработки до внедрения», посвященного 75-летию Оренбургского государственного медицинского университета. – Оренбург, 17–19 апреля 2019. – 2019. – С. 616.
24. Чеснокова, С. А. Заболевания органов мочевой системы и хроническая болезнь почек у детей в Оренбургской области / С. А. Чеснокова, А. А. Вялкова. – Текст : непосредственный // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию

СамГМУ «Аспирантские чтения–2019» «Молодые ученые: научные исследования и инновации». – Самара, 10 октября 2019. – 2019. – С. 197.

25. Чеснокова, С. А. Критерии диагностики ранних стадий хронической болезни почек у детей / С. А. Чеснокова. – Текст : непосредственный // Материалы IV Международного молодежного форума «Медицина будущего: от разработки до внедрения». – Оренбург, 16–17 апреля 2020. – 2020. – С. 298.

26. Чеснокова, С. А. Ранняя диагностика и профилактика прогрессирования хронической болезни почек у детей в практике врача-педиатра и нефролога : информационно-методическое письмо под общей редакцией д. м. н. проф. А. А. Вялковой / С. А. Чеснокова, А. А. Вялкова // Информационно-методическое письмо. – Оренбург, 2020. – 25 с.

АВТОРСКИЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА И ПАТЕНТЫ:

Заявки на изобретения «Способ диагностики начальной стадии хронической болезни почек у детей» (регистрационный номер 2020131901 от 25.09.2020), «Способ диагностики доклинической стадии вторичных нефропатий у детей».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	–	артериальная гипертензия
АД	–	артериальное давление
ЗВУР	–	задержка внутриутробного развития плода
Ил	–	Интерлейкин
МАУ	–	Микроальбуминурия
НСГ	–	Нефросцинтиграфия
СКФ	–	скорость клубочковой фильтрации
СМАД	–	суточное мониторирование артериального давления
ТИБП	–	тубуло-интерстициальная болезнь почек
ТФР-β	–	трансформирующий фактор роста β
ФНО-α	–	фактор некроза опухоли-α
ХБП	–	хроническая болезнь почек
ХЗП	–	хронические заболевания почек
ЦДК	–	цветное доплеровское картирование
ЭТ-1	–	эндотелин-1
АДМА	–	асимметричный диметиларгинин
ELISA	–	иммуноферментный анализ
Cys3	–	цистатин С сыворотки крови
uCys3	–	цистатин С мочи
uNGAL	–	мочевой липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов
Pi	–	пульсационный индекс
PAI-1	–	ингибитор активации плазминогена-1
PDGF-AA	–	тромбоцитарный фактор роста-AA
Ri	–	индекс резистентности
S/D	–	систолическое-диастолическое соотношение
Vd	–	диастолическая скорость кровотока
Vs	–	систолическая скорость кровотока