

ISSN 2304-9081

Учредители:
Уральское отделение РАН
Оренбургский научный центр УрО РАН

Бюллетень
Оренбургского научного центра
УрО РАН
(электронный журнал)



2014 * № 2

On-line версия журнала на сайте
<http://www.elmag.uran.ru>

© И.В. Зорин, 2014

УДК 612.017.11

И.В. Зорин

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИНИЦИАЦИИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ПМР

Оренбургская государственная медицинская академия, Оренбург, Россия

Цель исследования – прогнозирование формирования тубуло-интерстициального поражения почек (ТИПП) у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР). Обследовано 30 детей с рефлюкс-нефропатией А (РН А) на начальной стадии ТИПП и 40 пациентов с ПМР без интерстициального фиброза. Контрольная группа состояла из 30 детей без органического поражения почек. Диагноз РН А верифицирован с учетом критериев J.M. Smellie (1984), ПМР - по критериям Международного комитета по изучению ПМР (1981). Степень ПМР была диагностирована с использованием цистографии. Выделено 2 группы пациентов: 1. 40 детей с ПМР без нефросклероза; 2. 30 - с рефлюкс-нефропатией А. Больным проводили ультразвуковое исследование почек, в том числе цветную доплерографию, DMSA сканирование, анализ суточной экскреции с мочой интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), трансформирующего фактора роста- β (ТФР- β), определение функции почек по пробе Реберга с пересчетом по формуле Шварца. Установлено увеличение продукции и выведения с мочой провоспалительных цитокинов: ИЛ-6, ИЛ-8, факторов роста: ФНО- α , ТФР- β , снижение параметров интратрениальной гемодинамики по данным доплерографии сосудов почек и DMSA сканирования, снижение функции почек по данным скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и DMSA сканирования. На основании оценки совокупности высоких корреляционных парных связей ($r > 0,6$) предикторов инициации интерстициального повреждения установлен их долевой вклад в формирование ТИПП у детей с ПМР. В ходе проведенного факторного анализа подтверждено ведущее значение иммунологических предикторов в инициации ТИПП (фактор 1 – 38,05%), полученных при совокупной оценке корреляционных связей (31,6%). На основании результатов математического анализа с использованием модели построения множественной регрессии на основе выявленных ведущих предикторов инициации интерстициального повреждения создано уравнение множественной регрессии, описывающее прогноз формирования ТИПП у детей с ПМР. На основании научно доказанной концепции формирования ТИПП у пациентов с ПМР разработан алгоритм ранней диагностики ТИПП у детей.

Ключевые слова: рефлюкс-нефропатия, формирование, интерстициальный фиброз, интерлейкины, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, тубуло-интерстициальное поражение почек, прогнозирование, ранняя диагностика.

PREDICTION OF INITIATION OF INTERSTITIAL RENAL DAMAGE IN PATIENTS WITH VUR

I.V. Zorin

Orenburg State Medical Academy, Orenburg, Russia

The aim of study was to predict formation of tubulo-interstitial renal damage (TIRD) in children with vesicoureteral reflux (VUR). We examined 30 children with reflux nephropathy A (RN A) at the initial stage of TIRD and 40 patients with VUR without interstitial fibrosis. The

control group consisted of 30 children without organic renal disease. A diagnosis of RN was verified according to the criteria of JM Smellie (1984), VUR according to the criteria of the International Committee for the Study of VUR (1981). VUR was diagnosed with cystography. There were 2 groups of patients: 1. 40 children with VUR without nephrosclerosis; 2. 30 - with reflux nephropathy A. The patients received renal ultrasound, including color Doppler, DMSA scan, analyze the 24 h urinary excretion of interleukin (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10), TNF- α , TGF- β , the definition of renal function on the sample Rehberg translated at the Schwartz formula. We established increase of 24 h urinary excretion of the proinflammatory cytokines IL-6, IL-8, growth factors: TNF- α , TGF- β , the decrease of intrarenal hemodynamics according to renal vascular Doppler and DMSA scan, decreased kidney function according to the glomerular filtration rate (GFR) and the DMSA scan. We established fractional contribution to the formation of TIRD in children with VUR based on an assessment of paired together high correlation relationships ($r > 0,6$) of predictors of initiation of interstitial damage. Factor analysis confirmed the leading role of immunological predictors of TIRD (factor 1 - 38.05%) in the initiation obtained by cumulative estimate of correlation (31.6%). We created multiple regression equation, which describes the formation of TIRD prognosis in children with VUR based on the results of mathematical analysis using multiple regression model construction based on identified major predictors of initiation of interstitial damage. We developed algorithm of early diagnosis of TIRD (RN) in children with VUR.

Key words: reflux nephropathy, formation, interstitial fibrosis, interleukins, vesicoureteral reflux, tubulointerstitial kidney damage, prediction, early diagnosis.

Проблема тубуло-интерстициального поражения почек (ТИПП) остается актуальной в педиатрической нефрологии в связи с многообразием причин ее развития, прогрессированием и развитием хронической болезни почек (ХБП), терминальной почечной недостаточности (ТПН), множественностью причин, обуславливающих инициацию интерстициального повреждения почек [1, 14, 15, 25, 49, 54].

К факторам инициации интерстициального повреждения относят: интраренальный рефлюкс; активность бактериального воспаления, в том числе свойства микробных агентов; гемодинамические нарушения, токсическое действие лекарств, артериальную гипертензию, гипоксию, гиперфльтрацию в сохранных нефронах, протеинурию при гломерулонефритах [17, 18, 27, 28, 31, 37, 43, 56, 66, 74, 77].

Нарушение уродинамики – значимый фактор инициации интерстициального повреждения почек [3, 13, 60, 89]. Доказательствами роли пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) в инициации ТИПП являются: ПМР обнаруживается у 85-100% детей и 50% взрослых со сморщиванием почек на фоне хронического пиелонефрита; у 30-60% детей с ПМР выявляется сморщивание почек; интерстициальный фиброз наблюдается у 25% детей с рецидивирующим пиелонефритом, из которых 30-50% имеют ПМР; частота смор-

щивания почек коррелирует со степенью рефлюкса, интерстициальный фиброз более типичен для рефлюкса на фоне хронического пиелонефрита, нежели для «стерильного» рефлюкса; интерстициальный фиброз может быть смоделирован созданием рефлюкса и инфицированием нижних мочевыводящих путей [19, 29, 33, 57, 65, 82].

Факторами риска развития интерстициального фиброза при хроническом пиелонефрите являются: III-V степень ПМР, двусторонний ПМР, интраренальный рефлюкс, сочетание с обструкцией, частые рецидивы пиелонефрита, поздняя диагностика, невыполнение назначений врача, генетические факторы (DDфенотип гена АКФ) [20,30,41,59,83].

Известно, что ПМР – одна из частых причин нарушения уродинамики, развития хронического пиелонефрита и рефлюкс-нефропатии у детей [47, 51, 69]. Такие факторы как локализация, размер и форма устья мочеточника способствуют формированию ПМР [71]. Существует предположение о зависимости между эктопией мочеточника и степенью ПМР [26, 38, 42, 45].

Д.М. Андреевой сформулировано предположение, что развитие интерстициального фиброза у детей с ПМР является не осложнением, а проявлением ПМР, то есть дисплазии почек [2]. При изучении ПМР установлено, что ТПН развивается преимущественно у больных с тяжелой степенью ПМР, а артериальная гипертензия наблюдается у больных с любой степенью ПМР и развивается у больных с частыми рецидивами хронического пиелонефрита [72, 73]. Тяжесть ПМР и степень выраженности морфологических изменений находятся в прямой зависимости [68, 78]. Установлена зависимость формирования интерстициального фиброза от ПМР: чем меньше степень ПМР, тем большее значение имеет ренальная инфекция в формировании ТИПП [7, 50]. Длительно существующий ПМР приводит к деструкции и сморщиванию почек [79]. Р.А. Жетищев, проведя прижизненные морфологические исследования ткани почек больных с рефлюкс-нефропатией (РН), установил, что у 15% обследованных детей с хроническим пиелонефритом на фоне ПМР развивается интерстициальный фиброз, у 10% больных формирование хронического пиелонефрита произошло на фоне дисплазии почечной паренхимы [12].

В настоящее время обсуждаются 3 основных механизма формирования интерстициального фиброза при ПМР: дисплазия почечной ткани в сочетании с ПМР; «стерильный» персистирующий ПМР, запускающий иммуноло-

гический механизм развития нефросклероза; деструкция почки в результате инфицированного ПМР в чашечно-лоханочную систему и сосочки. Эти механизмы могут существовать как в отдельности, так и в сочетании друг с другом [9, 43, 55, 61, 84, 87].

Повреждение почечной паренхимы наиболее часто отмечаются при инфицировании интратрениального рефлюкса [6, 63]. Однако, возможен интратрениальный рефлюкс стерильной мочой с развитием абактериального ТИПП с исходом в интерстициальный фиброз [48, 80, 85]. Ренальная инфекция является одним из основных факторов, приводящих к инфильтрации почечного интерстиция воспалительными клетками с последующей выработкой ими медиаторов воспаления и фиброгенеза [8].

Установлено, что при ПМР высокой степени происходит нарушение внутрпочечной гемодинамики путем снижения артериального кровотока вследствие повышения внутримоханочного и внутрикательцевого давления [62]. Таким образом, у больных с нарушениями уродинамики возникает не только микробно-воспалительное поражение почек, но и нарушение внутриорганной гемодинамики, приводящие к формированию стойкой ишемии почки с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и развитию артериальной гипертензии ренального генеза [5, 16]. Установлено, что ангиотензин II, продукт активации РААС, является медиатором оксидативного стресса, стимулирует высвобождение просклеротических цитокинов и факторов роста, стимулирует активацию фибробластов [21, 32]. Следовательно, замыкается патологический механизм ТИПП, состоящий из оксидативного стресса, воспаления и эндотелиальной дисфункции [11, 35, 58].

Таким образом, факторами инициации интерстициального повреждения почек являются нарушение уродинамики (степень и длительность воздействия ПМР), внутрпочечной гемодинамики, ренальная инфекция, САКУТ, эндотелиальная дисфункция с активацией выработки цитокинов и факторов роста, артериальная гипертензия, протеинурия при гломерулопатиях, наличие дисплазии почечной ткани, генетическая предрасположенность [34, 36, 40, 44, 46, 52, 67, 76, 88].

В настоящее время в литературе приводятся лишь несколько систем прогнозирования формирования и прогрессирования хронических заболеваний почек у взрослых пациентов, включающих 6-8 независимых клинических и морфологических признаков заболевания с оценкой риска неблагоприятного почечного

исхода [64, 70, 86]. В литературе нами не найдено ни одного исследования по разработке системы прогнозирования формирования ТИПП у детей. Перспективным является поиск новых маркеров и предикторов инициации интерстициального повреждения почек у детей с ПМР с последующей оценкой их прогностической значимости и вклада в формирование ТИПП.

Материалы и методы обследования.

В работе проведено полное нефро-урологическое обследование 70 детей с рефлюкс-нефропатией (РН) с тубуло-интерстициальным поражением почек и детей с ПМР без признаков интерстициального фиброза. Контрольную группу составили 30 детей без органической патологии почек. Возраст обследованных детей варьировал от 1 года до 17 лет (средний возраст – $10,1 \pm 2,1$ лет).

Диагноз РН верифицировался на основании критериев, предложенных J.M. Smellie и включающих клиничко-анамнестические и параклинические (рентгено-урологические, радиологические, эхографические, функциональные, лабораторные) данные обследования.

Верификация ПМР проводилась в соответствии с критериями, разработанными Комитетом по интернациональному изучению пузырно-мочеточникового рефлюкса в 1981 г. Степень ПМР диагностировалась на основании степени заброса контрастного вещества и дилатации чашечно-лоханочной системы почек при проведении микционной цистографии.

В результате проведенного обследования были выделены следующие группы клинического наблюдения:

1. Дети с ПМР без признаков интерстициального фиброза (n=40);
2. Дети с ТИПП (РН А) (n=30).

Контрольную группу составили дети (n=30) без органической патологии почек.

Всем детям, включенным в исследование, проводилось полное нефро-урологическое клиничко-параклиническое обследование с использованием современных методов диагностики. Лабораторно верифицировался мочевои синдром (лейкоцитурия, протеинурия, в том числе альбуминурия, бактериурия, микрогематурия). Функциональное состояние почек оценивалось пробами Реберга с поправкой по формуле Шварца, Зимницкого, определением показателей экскреции титруемых кислот, аммиака в суточном объеме

мочи [4]. Пациентам проводилась нефросцинтиграфия с определением участков нефросклероза, показателей ангиографии и экскреторной функции почек.

Клинико-параклиническое обследование детей и проспективное наблюдение за ними проводились на базе Регионального детского нефроурологического центра (научный руководитель – заведующий кафедрой факультетской педиатрии ОрГМА, д.м.н., профессор А.А. Вялкова) в государственном автономном учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница № 6» города Оренбурга (главный врач – к.м.н. А.И. Карпов).

Всем детям проводилось определение в моче, экскретируемой за 24 часа цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), трансформирующего фактора роста- β (ТФР- β). Сбор мочи проводился на общем режиме в течение суток; забор образцов, по 15 мл каждый, осуществлялся из общего объема после измерения суточного диуреза. Образцы мочи хранились при -20°C до проведения анализа. Для измерения уровней изучаемых цитокинов и факторов роста использовались наборы для иммуноферментного анализа: “The BioSource Human ELISA”, (BIOSOURCE, США). Применение их основано на “сэндвич”-методе твердо-фазного энзимсвязанного иммуносорбентного анализа (ELISA - enzyme-linked immunosorbent assay), принцип которого заключается в качественном и количественном определении изучаемого антигена путем его послойного связывания со специфичными к нему моноклональными антителами, фиксированными на поверхности лунок 96-местной планшетки. После добавления к ним изучаемых образцов или стандартов исследуемый антиген связывается с иммобилизованными антителами. После удаления методом отмывания не связавшихся протеинов в лунки добавляются поликлональные антитела, связанные с энзимом. Они наслаиваются на иммобилизованный в ходе первой инкубации антиген по принципу “сэндвича”. После этого их излишек отмывается и в лунки добавляется раствор хромогенного субстрата, который, прореагировав с энзимом, дает характерное окрашивание. По интенсивности последнего оценивается содержание в пробе исследуемого антигена. Выполнение исследований методом ИФА проводилось на многофункциональном анализаторе «Clima» (Финляндия) [39, 53, 75, 81].

Проведено изучение внутрипочечной гемодинамики методом ультразвукового исследования в режиме дуплексного доплеровского сканирования с цветным картированием и доплерографией почечных сосудов. Проводи-

лась последовательная локация почечной артерии в области почечного синуса, на уровне междолевой, сегментарной и дуговой артерий. Количественный анализ кровотока осуществляли с помощью компьютерной программы для сосудистых исследований по следующим параметрам: V_s - максимальная величина скорости в фазе систолы, мм/сек; V_d - конечная минимальная величина скорости в фазе диастолы, мм/сек; индекс Stuart (систолюдиастолическое соотношение); R_i - индекс резистентности; P_i - пульсационный индекс [10, 22-24].

Статистическая обработка материала произведена 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 считали различие при $p < 0,05$. Для выявления статистически значимых различий в сравниваемых группах использованы 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 оценивалась 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.

Для выявления предикторов инициации интерстициального повреждения (формирования ТИПП) проведены дисперсионный анализ, корреляционный анализ, факторный анализ. Дисперсионный анализ позволил выделить в каждой группе сравнения показатели, среднее значение которых различно ($p < 0,05$). Корреляционный анализ выявил взаимосвязь зависимых и независимых исследуемых показателей, определил вклад отдельных предикторов в формирование ТИПП у детей с ПМР на основании оценки совокупности парных корреляционных зависимостей ($r > 0,6$). Факторный анализ проведен с целью установления групповых обусловленностей между предикторами формирования ТИПП, что позволило сгруппировать ближайшие из них по дисперсии.

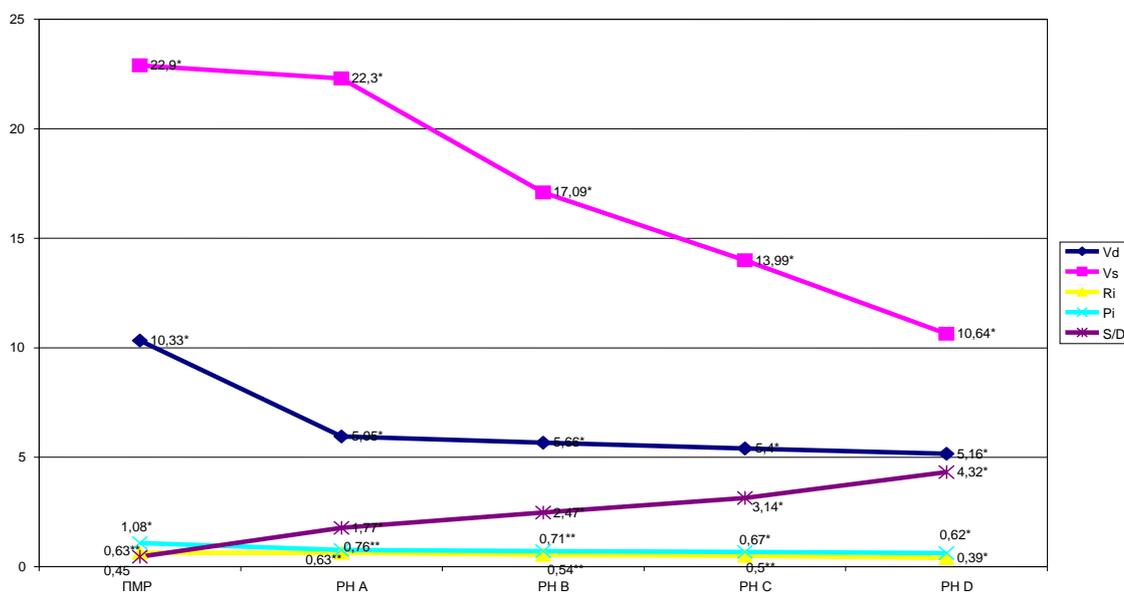
Регрессионные модели с использованием наиболее информативных показателей построены для прогнозирования формирования ТИПП у детей с ПМР. Точность уравнений регрессии определялась коэффициентом детерми-

нации ($>0,5$), обуславливающим высокую прогностическую характеристику построенных моделей прогнозирования инициации ТИПП у детей с ПМР.

Результаты и их обсуждение.

При анализе показателей внутрипочечной гемодинамики у детей с РН по данным доплерографии сосудов почек доказано, что по мере инициации интерстициального повреждения происходит снижение внутрипочечного кровотока, доказываемое снижением показателей систолической скорости кровотока (V_s), диастолической скорости кровотока (V_d) ($p < 0,05$) (рис. 1).

При сравнительном анализе показателей внутрипочечной гемодинамики не установлено статистически значимых различий ($p > 0,05$) показателей индекса резистентности (R_i) у пациентов с ПМР без признаков нефросклероза и пациентов с ТИПП (РН А) (рис. 1).



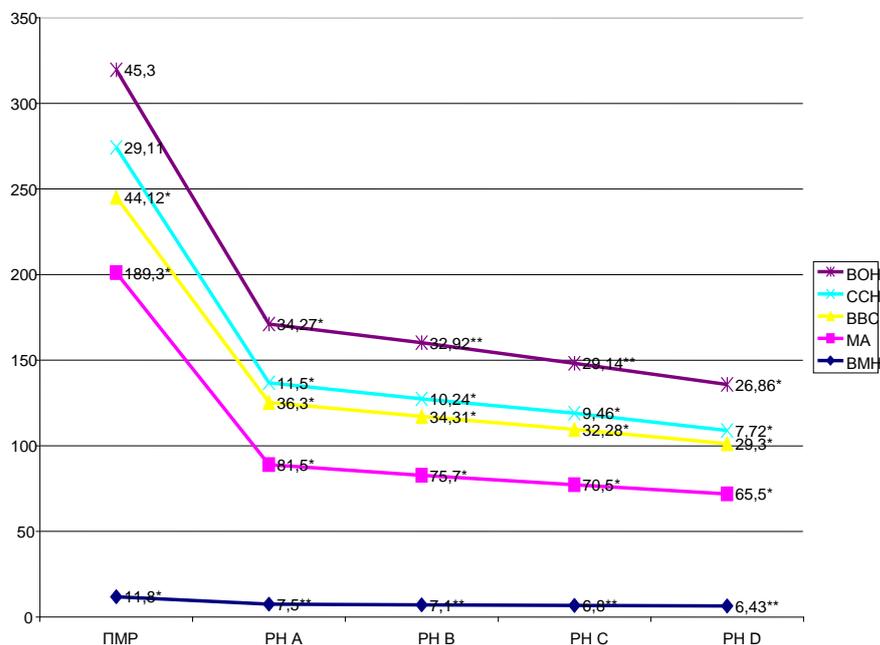
Примечание: * $p < 0,05$, ** $p > 0,05$

Рис. 1. Параметры внутрипочечной гемодинамики у пациентов с ПМР без нефросклероза и ТИПП по данным доплерографии сосудов почек.

Проведенные сравнительные исследования интратенальной гемодинамики у детей с РН доказывают снижение ее показателей, отражая наличие ангиопатии тубуло-интерстициальной ткани почек (ТИТП), что свидетельствует о нарастании ишемических изменений в почках по мере инициации интерстициального повреждения.

Поэтапное снижение параметров внутрипочечной гемодинамики подтверждены сравнительными данными нефросцинтиграфии, проведенной у детей с ПМР и ТИПП (РН А).

Установлено, что при инициации интерстициального повреждения происходит снижение показателей максимальной активности (МА), средней скорости прохождения РФП через сосудистое русло почек (ССН), вклада суммарных скоростей (ВВС) ($p > 0,05$) (рис. 2).



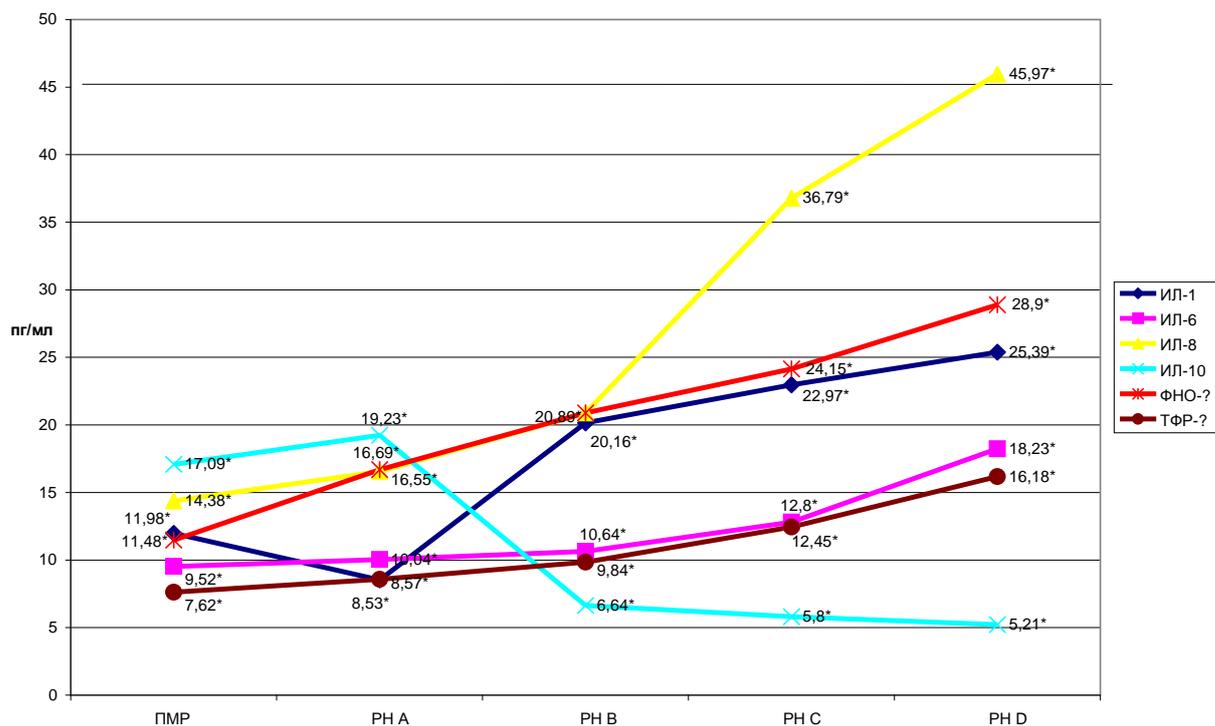
Примечание: * $p < 0,05$, ** $p > 0,05$

Рис. 2. Параметры нефросцинтиграфии пациентов с ПМР и ТИПП.

Анализ структурных изменений почек по данным нефросцинтиграфии у детей выявил изменения показателей в виде уменьшения размеров почки в сочетании со снижением количества функционирующей паренхимы и неровностью контуров почки, наличием очаговых или диффузных проявлений нефросклероза у 100% больных с ТИПП (PH A) ($n=30$). Полученные в ходе проведенного исследования данные доказывают формирование склеротических изменений в почках с параллельным снижением их функционального состояния и внутрипочечной гемодинамики при инициации интерстициального повреждения у детей с нарушением уродинамики (ПМР).

При оценке цитокинового профиля у детей с ПМР без признаков интерстициального фиброза и ТИПП доказан разнонаправленный характер продукции и экскреции с мочой провоспалительных, просклеротических, противовоспалительных цитокинов и факторов роста (рис. 3). При формировании ТИПП происходит увеличение продукции и экскреции с мочой провоспалительных цитокинов: ИЛ-6, ИЛ-8, провоспалительного ФНО- α , просклеротического ТФР- β , противовоспалительного ИЛ-10 с одновременным

поэтапным снижением выработки и экскреции с мочой провоспалительного ИЛ-1.



Примечание: * $p < 0,05$

Рис. 3. Цитокиновый профиль больных с ПМР без признаков нефросклероза и с ТИПП.

Анализ суточной экскреции с мочой цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) и факторов роста (ФНО- α , ТФР- β) свидетельствует о преобладании продукции и экскреции провоспалительных, прослеротических цитокинов и факторов роста, что подтверждает превалирование процесса фиброгенеза над воспалением по мере формирования ТИПП.

С целью уточнения предикторов формирования ТИПП у детей с ПМР без признаков нефросклероза проведен корреляционный анализ изученных анамнестических, клинко-параклинических, гемодинамических, уродинамических, иммунологических показателей ТИПП.

На основании оценки совокупности высоких корреляционных парных связей ($r > 0,6$) предикторов инициации интерстициального повреждения установлен их доленой вклад в формирование ТИПП у детей с ПМР.

Ведущее место среди предикторов инициации интерстициального повреждения по данным корреляционного анализа принадлежит иммунологическим факторам 31,6% (провоспалительным цитокинам: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, противовоспалительному цитокину ИЛ-10; факторам роста: провоспалитель-

ному ФНО- α , просклеротическому ТФР- β). На долю клинико-параclinical факторов приходится 18,1% (альбинурия/протеинурия, частота артериальной гипертензии по данным СМАД, частота ренальной инфекции, СКФ); уродинамических факторов 13,5% (высокая степень ПМР, сочетание ПМР с САКУТ, сочетание ПМР с НМП); гемодинамических факторов 26,3% (V_d , V_s по данным доплерографии сосудов почек; МА, ССН, ВВС по данным ДНСГ); анамнестических факторов 10,5% (наследственная отягощенность по РН, отягощенный антенатальный период).

Установленные предикторы инициации ТИПП по результатам корреляционного анализа были подвергнуты факторному анализу, распределившему предикторы формирования интерстициального повреждения на 3 группы факторов, объединивших 83,03% обобщенной дисперсии.

Первый фактор (38,05%) - «фактор воспаления», поскольку он объединил 6 иммунологических показателей (провоспалительные цитокины: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, противовоспалительный цитокин ИЛ-10; факторы роста: провоспалительный ФНО- α , просклеротический ТФР- β) и 1 клинический показатель (частота ренальной инфекции). Второй фактор (25,94%) – «клинико-гемодинамический» в связи с объединением в своем составе 3 клинических показателей (альбинурия/протеинурия, частота артериальной гипертензии по данным СМАД, СКФ) и 5 гемодинамических (V_d , V_s по данным доплерографии сосудов почек; МА, ССН, ВВС по данным ДНСГ). Третий фактор (19,04%) – «наследственный», так как он объединил 2 анамнестических показателя (наследственная отягощенность по РН, отягощенный антенатальный период) и 3 уродинамических показателя (высокая степень ПМР, сочетание ПМР с САКУТ, сочетание ПМР с НМП). В ходе проведенного факторного анализа подтверждено ведущее значение иммунологических предикторов в инициации ТИПП (фактор 1 – 38,05%), полученных при совокупной оценке корреляционных связей (31,6%).

На основании результатов математического анализа с использованием модели построения множественной регрессии на основе выявленных ведущих предикторов инициации интерстициального повреждения создано уравнение множественной регрессии, описывающее прогноз формирования ТИПП у детей с ПМР:

$$y=84,819+2,021 * X_1-0,857 * X_2+0,576 * X_3,$$

где y – СКФ у детей с ТИПП (РН А),

$X_1 - C_{\text{ИЛ-6}} \text{ пг /мл детей с ПМР ,}$

$X_2 - C_{\text{ФНО-}\alpha} \text{ пг /мл детей с ПМР ,}$

$X_3 - Vd \text{ мм/с детей с ПМР.}$

На основании научно доказанной концепции формирования ТИПП у пациентов с ПМР разработан алгоритм ранней диагностики ТИПП у детей.

Обсуждение.

По мере инициации интерстициального повреждения почек у пациентов с рефлюкс-нефропатией отмечается поэтапное снижение параметров интратрениальной гемодинамики: систолической скорости кровотока (V_s) и диастолической скорости кровотока (V_d).

Предикторами инициации интерстициального повреждения почек у детей являются иммунные (увеличение продукции провоспалительных, прослеротических цитокинов и факторов роста при снижении продукции противовоспалительных цитокинов); гемодинамические (снижение V_s , V_d), клинико-параклинические (артериальная гипертензия, альбуминурия/протеинурия, ренальная инфекция) факторы.

Ведущими предикторами формирования тубуло-интерстициального поражения почек у детей с ПМР являются иммунные (увеличение продукции провоспалительных, прослеротических цитокинов и факторов роста при снижении продукции противовоспалительных цитокинов) нарушения, вклад которых при формировании составляет 38,05%.

Нарушение уродинамики является неиммунным фактором инициации интерстициального повреждения почек у детей с ПМР.

Прогнозирование инициации интерстициального повреждения почек у пациентов с ПМР основывается на использовании комплекса иммунологических, гемодинамических факторов, позволяющих с вероятностью 94% прогнозировать развитие рефлюкс-нефропатии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Р.А., Алиев С.И. Роль этиологических и других факторов в развитии и прогнозе хронической почечной недостаточности. Нефрология и диализ. 2003. 3: 275 - 276.
2. Андреева Д.М. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей с патологией органов мочевой системы. Уральский медицинский журнал. 2008. 14 (54): 60-63.
3. Беляев А.П., Перевезенцева Ю.Б., Румянцева И.В. Методы функциональной диагностики вторично-сморщенной почки. Актуальные проблемы педиатрии и детской нефрологии. СПб., 2001: 200-203.
4. Вялкова А.А., Гордиенко Л.М., Гриценко В.А., Седашкина О.А. Инфекция мочевой системы у детей: диагностика и лечение. Нефрология. 2009. 13 (3): 111-112.

5. Буракова А.И. Характеристика структурно-функциональных и гемодинамических показателей у детей с синдромом «малой» почки. Нефрология. 2009. 13 (3): 113-114.
6. Бухарин О.В., Вялкова А.А., Гриценко В.А. Клинико-микробиологическое обоснование ранней диагностики пиелонефрита у детей. Российский педиатрический журнал. 2003. 2: 42-47.
7. Ваганова Е.А., Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А. и др. Иммунные нарушения у детей с острым пиелонефритом в разные периоды заболевания. Аллергология и иммунология. 2005. 2: 308-309.
8. Вялкова А.А., Гриценко В.А., Гордиенко Л.М. Инфекция мочевой системы у детей – новые решения старой проблемы. Нефрология. 2010. 14 (4): 63-76.
9. Глухова Л.В. Особенности клинического течения и гемодинамики почек у детей с хроническим вторичным пиелонефритом, развившимся на фоне дисплазии соединительной ткани. Автореф. дис. ...канд.мед.наук. Челябинск, 2006. 22с.
10. Головачева Е.И. Клинико-гемодинамическая характеристика рефлюкс-нефропатии у детей. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Оренбург, 2002. 23с.
11. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса. Цитокины и воспаление. 2007. 4: 9-21.
12. Жетищев Р.А., Мамбетова А.М. Диспластические фенотипы у больных с врождёнными аномалиями органов мочевой системы. Матер. I Междунар. Конгресса по перинатальной медицине, посв. 85-летию академика РАМН В.А. Таболина. М., 2011: 81.
13. Зоркин С.Н. Факторы риска развития повреждения почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Вопросы современной педиатрии. 2003. 2 (1): 71-73.
14. Игнатова М.С. Детская нефрология. Руководство для врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. 696 с.
15. Игнатова М.С. Распространенность заболеваний органов мочевой системы у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2000. 45 (1): 24-29.
16. Карабаева А.Ж., Каюков И. Г., Есаян А.М., Смирнов А.В. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система при хронической болезни почек. Нефрология. 2006. 10 (4): 43-48.
17. Картамышева Н.Н., Чумакова О.В., Кучеренко А.Г., Сергеева Т.В. Межклеточные взаимодействия в патогенезе тубулоинтерстициального повреждения. Нефрология и диализ. 2002. 4: 255-259.
18. Картамышева Н.Н., Чумакова О.В., Кучеренко А.Г. Некоторые механизмы формирования тубулоинтерстициального компонента при хронических заболеваниях почек. Медицинский научный и учебно-методический журнал. 2002. 6: 176 -187.
19. Лопаткин Н.А. (ред.) Урология: Нац. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
20. Махачев Б.М. Рефлюкс-нефропатия у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2004. 6: 24-28.
21. Новиков В.С. Программированная клеточная гибель. СПб.: Наука, 1996. 276 с.
22. Ольхова Е.Б. Эхографическая оценка почек при рефлюкс-нефропатии у детей. Детская хирургия. 1999. 5: 27-31.
23. Ольхова Е.Б. Эхографические аспекты нефросклероза детей. Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. 2000. 2: 136-142.
24. Ольхова Е.Б., Крылова Е.М., Ефремова И.И. Возможности ультразвуковой оценки состояния почек при рефлюкс-нефропатии у детей. Эхография. 2001. 1: 61-67
25. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. СПб.: СОТИС, 2005. 718 с.
26. Паунова С.С. Рефлюкс-нефропатии В кн.: Детская нефрология. Руководство для врачей / Под ред М.С. Игнатовой. 3-е издание. М.: МИА. 2011: 502-511.
27. Паунова С.С. Патогенетические основы формирования рефлюкс-нефропатии у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2004. 25 с.

28. Паунова С.С. ПМР и рефлюксная нефропатия. Матер. Междунар. школы по детской нефрологии под эгидой International paediatric nephrology association, european society for paediatric nephrology. Лекции. Оренбург. 2010: 233-247.
29. Пекарева Н.А., Пантелева Е.Ю., Лоскутова С.А., Чупрова А.В. Особенности течения и диагностики пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. Педиатрия. 2008. 3: 31-36.
30. Пугачев, А.Г. Детская урология. Руководство для врачей! М:ГЭОТАР-Медиа., 2009. 832 с.
31. Ранняя диагностика рефлюкс-нефропатии у детей. Информационно-методическое письмо/ Под ред. А.А. Вялковой. Оренбург, 2002. 18 с.
32. Ратнер М.Я. Современные представления о значении медиаторов в патогенезе фиброза почечного интерстиция. Тер.архив. 1997. 12: 87-88.
33. Севергина Л.О., Леонова Л.В., Севергина Э.С. и др. Сопряжённость гемодинамических параметров с морфологическими изменениями в почках детей при врождённом гидро-нефрозе. Архив патологии. 2011. 73 (2): 14-17.
34. Сивцева Е.М. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронических заболеваний почек у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011. 1: 47-53.
35. Смирнов А.В., Смирнов К.А. Проренин и ренин новые мишени для рено- и кардиопротективной терапии. Нефрология. 2009. 13 (1): 15-20.
36. Справочник по клинической иммунологии / Под ред. Л.П. Сизякиной и И.И. Андреевой. Ростов-на-Дону: ФЕНИКС, 2004. 448с.
37. Трубка, О.О. Характеристика факторов риска формирования нефропатий у детей раннего возраста. Вестник Оренбургского государственного университета. 2006. 13: 287-288.
38. Фомин Д.К. Диагностика обструктивных уропатий у детей методами ядерной медицины. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2008. 44 с.
39. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина. 2000. 429с.
40. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина. 2010. 440 с.
41. Ханно Ф.М. Руководство по клинической урологии. М.: МИА. 2006: 516-519.
42. Хворостов И.Н., Зоркин С.Н., Смирнов И.Е. Обструктивные уропатии. Урология. 2005. 4: 73-76.
43. Шейман Д.А. Патофизиология почки. - СПб: БИНОМ; Невский диалект, 1999.- С.64-79.
44. Шишкин А.Н., Кирилук Д.В. Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек. Нефрология. 2005. 9 (2): 16-22.
45. Яцык С. П. Иммунологическая и радиоизотопная оценка состояния почек и мочевых путей при обструктивных уропатиях у детей и подростков: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2005. 38с.
46. Bangstad H-J, Seljeflot I, Berg T.J. Renal tubulointerstitial expansion is associated with endothelial dysfunction and inflammation in type 1 diabetes. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. 2009. 69 (1): 138-144.
47. Bundy D.G., Serwint J.R. Vesicoureteral Reflux. Pediat Rev. 2007. 28: 6-8.
48. Celedon C.L., Bitsori M., Tullus K. Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidney. Pediatr.Nephrol. 2007. 22: 727-736.
49. Cerdon M. Reflux nephropathy. J. Pediatric urology. 2008. 4: 414-421.
50. Chertin B., Natsheh A., Fridmans A. et al. Renal scarring and urinary tract infection after endoscopic correction of vesicoureteral reflux. J. Urol. 2009. 182 (4): 1706-1707.
51. Chevalier R.L., Goyal S., Kim A. et al. Renal tubulointerstitial injury from ureteral obstruction in the neonatal rat is attenuated by IGF-1 . Kidney Int. 2000. 57 (3): 882-890.
52. Choi Y.J., Chakraborty S., Nguyen V. et al. Peritubular capillary loss is associated with chronic tubulointerstitial injury in human kidney: altered expression of vascular endothelial growth factor. Hum. Pathol. 2000. 31 (12): 1491—1497.

53. Clarke C.J., Hales A., Hunt A., Foxwell B.M. IL-10-mediated suppression of TNF-alpha production is independent of its ability to inhibit NF kappa B activity. *Eur J. Immunol.* 1998. 28: 1719-1726.
54. Dillon M., Chulananda G. Reflux Nephropathy. *JASN.* 1998. 9: 2377-2383.
55. Dziarmaga J., Quinlan P., Goodyer. Renal hypoplasia: lessons from Pax2. *Pediatr Nephrol.* 2006. 21: 26-31.
56. Eckardt K.-U., Bernhardt W.W., Weidemann A. et al. Role of hypoxia in the pathogenesis of renal disease. *Kidney International.* 2005. 68: S46-S51.
57. Edwin, A.S. Pyelonephritis, renal scarring, and reflux nephropathy: a pediatric urologist's perspective. *Pediatr Radiol.* 2008. 38: 76-82.
58. Endemann D.H., Schiffrin E.L. Endothelial dysfunction. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. 15: 1983-1992.
59. Fanos V., Cataldi L. Antibiotics or surgery for vesicoureteric reflux in children. *Lancet.* 2004. 364 (9446): 1720-1722.
60. Gaione P., Ciofetta G., Collum G. et al. Renal damage in vesico-ureteric reflux. *BJU International.* 2004. 93 (4): 591-595.
61. Gonzalez C.C, Bitsori M., Tullus K. Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidneys. *Pediatr Nephrol.* 2007. 22: 1014-1020.
62. Haberlik A. Detection of low-grade vesicoureteral reflux in children by color Doppler imaging mode. *Pediatr. Surg. Int.* 1997. 12 (1): 38-43.
63. Hagerty J., Maizels M., Kirsch A. et al. Treatment of occult reflux lowers the incidence rate of pediatric febrile urinary tract infection. *J. Urol.* 2008. 72 (1): 72-78.
64. Johnson E.S., Thorp M.L., Piatt R.W. et al. Predicting the risk of dialysis and transplant among patients with CKD: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2008. 52: 653-660.
65. Jose M.P.S., Jose S.S.D., Eleonora M.L. et al. Independent risk factors for renal damage in a series of primary vesicoureteral reflux: A multivariate analysis. *Nephrology.* 2009. 14 (2): 198-204.
66. Jung D.E., Koo J.W. Urinary excretion of various urinary proteins in children with vesicoureteral reflux. *Pediat. Soc.* 2003. 46 (10): 987-982.
67. Kang D.H., Kanellis J., Hugo C. et al., Role of the microvascular endothelium in progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002. 13: 806-816.
68. Kawate, T. Histochemical analysis of renal dysplasia with ureteral atresia / T. Kawate, R. Kamura, T. Uchida et al. *Acta Hystochem. Cytochem.* 2009. 42 (3): 65-71.
69. Kuwabara N., Tamada S., Iwai T. et al. Attenuation of renal fibrosis by curcumin in rat obstructive nephropathy. *Urology.* 2006. 67: 440-446.
70. Landray M.J., Emberson J.R., Blackwell L. et al. Prediction of ESRD and death among people with CKD: the Chronic Renal Impairment in Birmingham (CRIB) prospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2010. 56: 1082-1094.
71. Lee J.H., Son C.H., Lee M.S. et al. Vesicoureteral reflux increases the risk of renal scars: a study of unilateral reflux. *Pediatr. Nephrol.* 2006. 21: 1281-1287.
72. Macedo C.S., Riyuzo M.C., Bastos H.D. Renal scars in children with primart vesicouretrtal reflux. *J Pediatr (Rio).* 2003. 79 (4): 355-362.
73. Coulthard M.G., Orr P.F.H., Manas D., O'Donnell M. Renal scarring caused by vesicoureteric reflux and urinary infections study in pigs. *Pediatr Nephrol.* 2002. 17: 481-484.
74. Manotham K., Tanaka T., Matsumoto M. Transdifferentiation of cultured tubular cells induced by hypoxia. *Kidney International.* 2004. 65 (4): 871-880.
75. Mezzano S., Droguett M.A., Burgos M.E. et al. Overexpression of chemokines, fibrogenic cytokines and myofibroblasts in human membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2000. 57: 147-158.
76. Nangaku M. Mechanisms of tubulointerstitial injury in the-kidney: final common pathways to end-stage renal failure. *Intern Med.* 2004. 43: 9.17.

77. Norman J.T., Clark I.M., Garcia P.L. Hypoxia promotes fibrogenesis in human renal fibroblasts. *Kidney Int.* 2000. 58 (6): 2351-2366.
78. Oh M.M., Jin M.H., Bae J.H. et al. The role of vesicoureteral reflux in acute renal cortical scintigraphic lesion and ultimate scar formation. *J. Uroli.* 2008. 180 (5): 1884-1885.
79. Orellana P., Baquedano P., Rangarajan V. et al. Relationship between acute pyelonephritis, renal scarring, and vesicoureteral reflux: Results of a coordinated research project. *Pediatr Nephrol.* 2004. 19: 1122-1126.
80. Roth K., Koo H., Spottswood S., Chan J. Obstructive uropathy: an important cause of chronic renal failure in children. *Clin. Pediatr.* 2002. 41 (5): 309-314.
81. Rovin B. Chemokines as therapeutic targets in renal inflammation. *Am. J. Kidney Dis.* 1999. 34 (4): 761-767.
82. Soylu A., Demir B.K. et al. Predictors of renal scar in children with urinary infection and vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol.* 2008. 23 (12): 2227-2232.
83. Suzuki Y., Lopez-Franco O., Gomez-Garre D. et al. Renal tubulointerstitial damage caused by persistent proteinuria is attenuated in ATI-deficient mice: role of endothelin-1. *Am. J. Pathol.* 2001. 159: 1895-1904.
84. Swerkersson S., Jodal U., Sixt R. et al. Relationship among vesicoureteral reflux, urinary tract infection and renal damage in children. *J. Urol.* 2007. 178: 647-651.
85. Tombesi M., Ferrari C.M., Bertolotti J.J. Renal damage in refluxing and non-refluxing siblings of index children with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol.* 2005. 20: 1201-1202.
86. Wakai K., Kawamura T., Endoh M. et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 2006. 21: 2800-2808.
87. Winyard P., Chitty L.S. Dysplastic Kidneys. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008. 13: 142-151.
88. Yudkin J.S., Matyn C.N., Phillips D.L., Gale C.R. Association of microalbuminuria with intrauterine growth retardation. *Nephron.* 2001. 89: 309-314.
89. Zaffanello M., Franchini M., Brugnara M., Fanos V. Evaluating kidney damage from vesico-ureteral reflux in children. *J. Kidney diseases and transplantation.* 2009. 20 (1): 57-68.

Поступила 02.06.2014

(Контактная информация: Зорин Игорь Владимирович - к.м.н., доцент Оренбургской государственной медицинской академии; E-mail: zorin2000@yandex.ru)