

© И.В.Зорин, А.А.Вялкова, 2015
УДК [616.61-002.17:616.61.617]-053.32-036.8

И.В. Зорин¹, А.А. Вялкова¹

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ТУБУЛО-ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С РЕФЛЮКС-НЕФРОПАТИЕЙ

¹кафедра факультетской педиатрии Оренбургского государственного медицинского университета, Россия

I.V. Zorin¹, A.A. Vyalkova¹

PREDICTION OF PROGRESSION OF TUBULOINTERSTITIAL DAMAGE IN CHILDREN WITH REFLUX NEPHROPATHY

¹the department of faculty Pediatric of Orenburg state medical university, Russian Federation

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – разработать критерии прогнозирования течения тубуло-интерстициального поражения почек у детей с рефлюкс-нефропатией (РН). Пациенты и методы. Определены и сопоставлены комплекс клинико-анамнестических и параклинических данных 148 детей в возрасте от 1 года до 17 лет, в том числе пациентов с рефлюкс-нефропатией (n=118) и детей контрольной группы (n=30). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Доказано, что при прогрессировании тубуло-интерстициального поражения почек отмечается рост частоты артериальной гипертензии; постадийное снижение скорости клубочковой фильтрации и показателей канальцевых функций почек; снижение частоты рецидивов ренальной инфекции; увеличение показателя альбуминурии/протеинурии; снижение параметров интраренальной гемодинамики: систолической скорости кровотока (Vs), диастолической скорости кровотока (Vd); 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 ИЛ-10. Вклад иммунных факторов при прогрессировании ТИПП у пациентов с РН составляет 42,1%. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Прогнозирование прогрессирования тубуло-интерстициального поражения почек у детей с рефлюкс-нефропатией основано на оценке комплекса иммунологических, клинико-параклинических показателей, позволяющих на основании суммы вклада значений каждого из них с вероятностью 80% прогнозировать прогрессирование рефлюкс-нефропатии. Дополнительными критериями прогрессирования тубуло-интерстициальной болезни почек (ТИБП), ассоциированной с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР), являются: увеличение суточной экскреции с мочой ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ТФР- β при снижении суточной экскреции с мочой ИЛ-10 в сочетании со снижением параметров внутривисцеральной гемодинамики по показателям доплерографии сосудов почек, увеличением уровня альбуминурии/протеинурии и частоты артериальной гипертензии по данным СМАД.

Ключевые слова: рефлюкс-нефропатия, прогнозирование, прогрессирование, тубуло-интерстициальное поражение почек, альбуминурия/протеинурия, цитокины.

ABSTRACT

THE AIM of the study was to develop criteria for predicting of progression of tubulo-interstitial damage (TID) in children with reflux nephropathy. Patients and methods. Comparison of clinical, paraclinical data of 148 children aged from 1 year to 17 years, including patients with reflux nephropathy (n = 118) and control group (n = 30) was done. **RESULTS.** Progression of TID occurs stepwise increase in frequency of hypertension; reduce frequency of relapses of renal infection; reduction in GFR and tubular renal functions outcome in CKD; increase in the albuminuria / proteinuria; intrarenal hemodynamics reduction parameters: systolic blood flow velocity, diastolic velocity; increased excretion of proinflammatory cytokines IL-1, IL-6, IL-8, a proinflammatory TNF- α , TGF- β simultaneous stepwise reduction of urinary excretion of antiinflammatory IL-10. The contribution of immune factors in the progression of TIPP in patients with PH constitute to 42.1%. **CONCLUSION.** Prediction of progression of TID in children with reflux nephropathy is based on an assessment of the complex immunological, clinical and paraclinical factors allowing the deposit amount on the basis of the values of each of them with a probability of 80% to predict the progression of reflux nephropathy. Additional criteria for progression of tubulointerstitial kidney diseases are indicators: increase in daily urinary excretion of IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- β in reducing the daily urinary excretion of IL-10 in combination with a reduction of parameters of US Doppler, increasing levels of albuminuria / proteinuria, frequency of hypertension according to ABPM.

Key words: reflux nephropathy, prediction, progression, tubulointerstitial damage, albuminuria/proteinuria, cytokines.

ВВЕДЕНИЕ

Тубуло-интерстициальное поражение почек (ТИПП) является одной из наиболее актуальных

Зорин И.В. 460014, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Кафедра факультетской педиатрии ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России. Тел./факс: +7 (3532) 354-236. E-mail: zorin2000@yandex.ru

проблем педиатрии и нефрологии [1]. Начало XXI века во всем мире ознаменовано ростом распространенности хронической болезни почек (ХБП) уже в детском возрасте, снижению качества жизни и социальной активности пациентов [1–3].

В структуре причин ХБП от 22% (North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study, 2010) до 57,6% (European Renal Association-European Dialysis Transplant Association, 2012) занимают тубуло-интерстициальные болезни почек (ТИБП), чаще ассоциированные с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и исходом в рефлюкс-нефропатию, врожденными или наследственными нефропатиями, уropатиями с нарушением уродинамики, чаще осложненных ренальной инфекцией [4–7].

В связи с этим, необходимость разработки новых методов прогнозирования течения ТИБП и оптимизации профилактики прогрессирования тубуло-интерстициального поражения почек является актуальным [6–10].

Цель исследования – разработать критерии прогнозирования течения тубуло-интерстициального поражения почек у детей с рефлюкс-нефропатией.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено определение и сопоставлены комплекс клинических и параклинических данных 148 детей с рефлюкс-нефропатией (n=118) и детей контрольной группы (n=30) в возрасте от 1 года до 17 лет (табл. 1).

Критерии включения больных в исследование:

- добровольное информированное согласие родителей ребенка на участие в клиническом исследовании;

- возраст пациентов от 1 года до 18 лет включительно;

- наличие верифицированных диагнозов по международным критериям: РН (J.M. Smellie, 1985) [11];

- отсутствие клинико-лабораторных признаков обострения заболевания в течение последних 3 месяцев.

Критерии исключения больных из исследования:

- отказ родителей от участия в клиническом исследовании;

- двусторонняя РН.

При постановке диагноза РН использована классификация, предложенная J.M.Smellie [11]:

РН А – наличие 1 очага нефросклероза;

РН В – выявление более 2 очагов нефросклероза с сохранением участков неизменной паренхимы;

РН С – генерализованные изменения почечной паренхимы, уменьшение почки в размерах;

РН D – конечная стадия сморщивания почки, с сохранением менее 10% функционирующей паренхимы.

В результате проведенного обследования выделены группы клинического наблюдения:

1. дети с рефлюкс-нефропатией А (n=30)
2. дети с рефлюкс-нефропатией В (n=30)
3. дети с рефлюкс-нефропатией С (n=30)
4. дети с рефлюкс-нефропатией D (n=28)

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

Клинико-параклиническое обследование детей проводилось на базах регионального детского нефрологического центра (научный руководитель – д.м.н., профессор А.А. Вялкова).

Всем детям проводилось полное нефрологическое и урологическое обследование, включающее суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с оценкой: среднего значения АД (систолического (САД), диастолического (ДАД), индекса времени (ИВ); суточного индекса (СИ) [12].

Статическая нефросцинтиграфия проводилась на базе отделений радиоизотопной диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Оренбургская областная клиническая больница» (главный врач – кандидат медицинских наук А.М. Чевычалов), Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарская областная клиническая больница им. М.И. Калинина» (главный врач Д.Н. Купцов).

Оценка показателей внутривисочечной гемодинамики проводилась методом ультразвукового ис-

Таблица 1

Характеристика наблюдаемых детей по возрасту, полу и формам заболевания

Исследуемый признак	Больные РН, n=118		Контрольная группа, n=30	
	n	%	n	%
Возраст				
1–3 лет	19	16,1	4	13,4
4–7 лет	18	15,3	5	16,6
8–12 лет	36	30,5	9	30
13–17 лет	45	38,1	12	40
Пол				
Мальчики	57	48,3	15	50
Девочки	61	51,7	15	50
Давность болезни				
до 1 года	30	25,4		
1–3 года	26	22,1		
4–6 лет	32	27,1		
Более 6 лет	30	25,4		
Соотношение				
Мальчики : девочки	1:1,1		1:1,1	
Средний возраст, лет (M±m)	10,4±0,67		9,5±2,14	

Примечание. РН-рефлюкс-нефропатия.

следования в режиме дуплексного доплеровского сканирования с цветным картированием и доплерографией почечных сосудов, последовательной локацией 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 (систола-диастолическое соотношение); R_i – индекс резистивности; P_i – пульсационный индекс.

Всем детям проводилось определение в моче, экскретируемой за 24 часа, цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, факторов роста: ФНО- α , ТФР- β . Сбор мочи проводился на общем режиме в течение суток; забор образцов, по 15 мл каждый, осуществляется 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 IL-1 α ELISA», «The BioSource Human IL-6 ELISA», «The BioSource Human IL-8/NAP-1 ELISA», «The BioSource Human IL-10 ELISA», «The BioSource Human TNF- α ELISA», «The BioSource Human TGF- β 1 ELISA» (BIOSOURCE, США). Выполнение исследований методом ИФА проводилось на многофункциональном анализаторе «Clima» (Финляндия).

Определение альбуминурии/протеинурии проводилось прямым иммунотурбидиметрическим методом. Содержание альбумина в исследуемом образце определяли по калибровочной кривой, которую строили по результатам определения концентрации альбумина с применением набора калибраторов. Содержание альбумина, определенное во второй после утренней 3-часовой порции мочи, умножали на 8 для получения содержания альбумина в суточной моче с последующим пересчетом по формуле: Альбумин/креатинин (мг/г) = альбумин (г/л) \times 1000 / креатинин (г/л).

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.

Факторный анализ проведен для установления групповых обусловленностей между предикторами формирования и прогрессирования ТИПП, позволивший сгруппировать ближайшие из них по дисперсии. Регрессионные модели с использованием наиболее информативных показателей построены для прогнозирования формирования ТИБП у детей, ассоциированной с ПМР и прогрессирования ТИПП у пациентов с РН. Точность уравнений регрессии определялась коэффициентом детерминации.

Для определения информативности разработанных алгоритмов ранней диагностики ТИБП у детей, ассоциированной с ПМР, прогрессирования ТИПП у пациентов с РН, созданных на основе описанных выше моделей прогнозирования, применены принципы клинической эпидемиологии с оценкой чувствительности (Se), специфичности (Sp), точности (Ac), прогностической ценности положительного результата (ПЦПР), прогностической ценности отрицательного результата (ПЦОР) [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке результатов суточного мониторинга артериального давления (СМАД) у детей с РН на разных стадиях ТИБП установлено, что по мере прогрессирования ТИПП достоверно ($p < 0,05$) увеличивается частота артериальной гипертензии при РН (РН А 56,6%, $n=17$; РН В 90%, $n=27$; РН С 100%, $n=30$; РН D 100%, $n=30$). У 43,1% ($n=44$) детей суточный индекс верифицировался как «over-dippers», у 56,9% ($n=58$) пациентов как «non-dippers».

При сравнении частоты рецидивов ренальной инфекции у детей на разных стадиях РН доказано, что по мере прогрессирования ТИПП частота рецидивов ренальной инфекции достоверно снижается: у пациентов с начальными проявлениями ТИПП (РН А и РН В) ренальная инфекция диагностировалась в 100% случаев, у детей с РН С в 83,3%, а с РН D в 67,8% случаев ($p < 0,05$). Достоверных отличий этиологической структуры

ренальной инфекции в зависимости от степени структурных и функциональных изменений при ТИПП не выявлено ($p > 0,001$).

По мере прогрессирования ТИПП происходит поэтапное снижение частоты бактериального воспаления ТИТП, что отражает превалирование процесса фиброгенеза над процессом бактериального воспаления при прогрессировании ТИПП.

Анализ лабораторных показателей на различных стадиях ТИПП показал, что у всех пациентов с РН выявлен мочевого синдром, характеризующийся сочетанием альбуминурии/протеинурии (100%, $n=118$) с лейкоцитурией (88,1%, $n=104$), микрогематурией (75,4%, $n=89$).

По мере прогрессирования ТИПП происходит постадийное увеличение уровня альбуминурии/протеинурии от 74,7 до 617,2 мг/сут, что отражает степень выраженности эндотелиальной дисфункции сосудов ТИТП по мере прогрессирования ТИПП.

При анализе показателей внутривисочечной гемодинамики у детей с РН по данным доплерографии сосудов почек по мере инициации интерстициального повреждения и прогрессирования ТИПП происходит постадийное снижение внутривисочечного кровотока: снижение показателей систолической скорости кровотока (V_s), диастолической скорости кровотока (V_d) ($p < 0,05$).

При сравнительном анализе показателей внутривисочечной гемодинамики у пациентов с ТИПП установлена зависимость показателей от стадии РН; доказано, что на начальных стадиях прогрессирования ТИПП (РН А и РН В) не выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$) показателей индекса резистивности (R_i), показателей пульсационного индекса (P_i) ($p > 0,05$). Проведенные сравнительные исследования интрависочечной гемодинамики у детей с РН доказывают постадийное снижение ее показателей, отражая наличие ангиопатии ТИТП, свидетельствующее о нарастании ишемических изменений в почках по мере инициации интерстициального повреждения и прогрессирования ТИПП.

При сравнительном анализе функционального состояния почек у детей с РН показаны различия частоты нарушений почечных функций у детей с РН в зависимости от стадии прогрессирования ТИПП ($p < 0,05$).

ХБП со снижением СКФ диагностирована у 88 детей, что составило 74,6% от общего количества пациентов с ТИПП. У 25,4% детей с ТИПП показатели СКФ соответствовали возрастным нормам и сочетались со структурными изменениями почек

по данным НСГ. ХБП I стадии диагностирована у 30 детей с ТИПП (25,4% от общего количества детей с ТИПП), II стадия ХБП у 58 больных (49,2% больных с ТИПП). Установлено достоверное снижение СКФ у пациентов на начальной стадии ТИПП (РН А) по сравнению с детьми без признаков нефросклероза ($p < 0,05$). По мере прогрессирования ТИПП происходило поэтапное снижение функционального потенциала почек со 121,5 до 62,5 мл/мин/1,73 м².

Поэтапное снижение параметров внутривисочечной гемодинамики, функционального состояния почек подтверждено сравнительными данными НСГ, проведенной у детей с РН на разных стадиях ТИПП и сочетались со структурными изменениями почек по данным НСГ.

По мере прогрессирования ТИПП происходит поэтапное снижение показателей максимальной активности (МА), средней скорости прохождения РФП через сосудистое русло почек (ССН), вклада суммарных скоростей (ВСС) в 2–5 раз ($p < 0,05$).

Анализ структурных изменений почек по данным НСЦ у детей выявил изменения показателей в виде уменьшения размеров почек в сочетании со снижением количества функционирующей паренхимы и неровностью контуров почки, наличием очаговых или диффузных проявлений нефросклероза у 100% больных с РН ($n=118$). При сравнительном анализе структурных изменений почек у детей с РН по данным НСЦ по мере прогрессирования ТИПП происходит нарастание структурных изменений почек в виде поэтапного снижения количества функционирующей паренхимы, уменьшения почки в размерах ($p < 0,05$), что мы расценивали, как поэтапное нарастание склеротических изменений в почках с параллельным снижением их функционального состояния и внутривисочечной гемодинамики по мере прогрессирования ТИПП.

При оценке показателей цитокинового профиля у детей с РН на различных стадиях ТИПП доказан разнонаправленный характер экскреции с мочой провоспалительных, просклеротических, противовоспалительных цитокинов и факторов роста. При прогрессировании ТИПП происходит постадийное увеличение продукции и 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.

Анализ суточной экскреции с мочой цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) и факторов роста

(ФНО- α , ТФР- β) свидетельствовал о преобладании экскреции провоспалительных, просклеротических цитокинов и факторов роста над противовоспалительными, что мы расценивали, как превалирование процесса фиброгенеза над воспалением по мере прогрессирования ТИПП.

Для оценки долевого вклада предикторов в прогрессирование ТИПП у пациентов с РН проведен параметрический корреляционный анализ. На основании результатов корреляционного анализа установлено, что предикторами прогрессирования ТИПП у детей с РН можно считать провоспалительные цитокины: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, противовоспалительный цитокин ИЛ-10; факторы роста: провоспалительный ФНО- α , просклеротический ТФР- β (46,31%). На долю гемодинамических факторов (Vd, Vs по данным доплерографии сосудов почек; МА, ССН, ВВС по данным НСГ) приходится 19,69%; клинико-параклинических факторов (альбуминурия/протеинурия, СКФ, артериальная гипертензия, ренальная инфекция) 17,83%; анамнестических факторов (наследственная отягощенность по РН, отягощенный антенатальный период) 12,21%. Доля уродинамических факторов (высокая степень ПМР, сочетание ПМР с САКУТ, сочетание ПМР с НДМП) оказалась незначительной – 3,96%.

Установленные предикторы прогрессирования ТИПП по результатам корреляционного анализа подвергнуты факторному анализу, распределившему их на 3 группы факторов, объединивших 78,4% обобщенной дисперсии.

Первый фактор (41,3%) – «иммунный» объединил 4 показателя (провоспалительные цитокины: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, провоспалительный ФНО- α). Второй фактор (27,3%) – «фактор фиброгенеза» объединил в своем составе просклеротический ТФР- β , альбуминурию/протеинурию, СКФ, артериальную гипертензию), 5 гемодинамических (Vd, Vs по данным доплерографии сосудов почек; МА, ССН, ВВС по данным НСГ). Третий фактор (9,8%) – «воспалительный» объединил противовоспалительный ИЛ-10 и 1 клинический показатель (ренальная инфекция).

В ходе проведенного факторного анализа показано значение иммунологических предикторов прогрессирования ТИПП (фактор 1 – 41,3%), полученных при совокупной оценке корреляционных связей (46,31%).

Сформулирована концепция прогрессирования ТИПП у детей с РН. Прогрессирование ТИПП происходит стадийно у пациентов, имеющих сочетание факторов: нарастание частоты артериальной гипертензии, альбуминурии/протеинурии;

иммунных нарушений, увеличение продукции и экскреции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α ; просклеротического ТФР- β) одновременно со снижением экскреции противовоспалительного ИЛ-10, ассоциирующих с нарастанием морфологических изменений в интерстициальной ткани почек и одновременным снижением функции почек, а также снижением параметров интраренальной гемодинамики и рецидивов бактериального ренального воспаления.

На основании результатов математического анализа с использованием модели построения множественной регрессии на основе выявленных предикторов прогрессирования ТИПП создано уравнение множественной регрессии по прогнозу прогрессирования ТИПП у детей с РН $R^2 = 0,457$, $F = 9,14$ $p = 0,0002$:

$$y = 46,463 - 0,509 * X_1 - 0,772 * X_2 + 0,453 * X_3,$$

где y – СКФ у детей с ТИПП,
 X_1 – ИЛ-1 (пг /мл/24 ч) в моче детей с РН,
 X_2 – ИЛ-10 (пг /мл/24 ч) в моче детей с РН,
 X_3 – альбуминурия/протеинурия мг/г/24 ч у детей с РН.

Уравнение множественной регрессии по прогнозу прогрессирования ТИПП у детей с РН апробировано на группе пациентов с РН ($n = 100$) на разных стадиях ТИПП, наблюдавшихся проспективно 5 лет, подтвердившее его высокую диагностическую и прогностическую информативность ($Se = 0,87$, $Sp = 0,80$, $Ac = 0,84$, $ПЦПР = 0,83$, $ПЦОР = 0,84$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Тубуло-интерстициальная болезнь почек у детей, ассоциированная с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, характеризуется прогрессирующим течением, наличием синдрома артериальной гипертензии, рецидивами ренальной инфекции и снижением функции почек [7, 14–16].

Функциональное состояние почек детей с тубуло-интерстициальным поражением при рефлюкс-нефропатии зависит от степени структурных изменений интерстициальной ткани: по мере прогрессирования тубуло-интерстициального поражения происходит постадийное снижение скорости клубочковой фильтрации и канальцевых функций почек [16–18].

По мере прогрессирования ТИПП у детей происходит постадийное увеличение показателя альбуминурии/протеинурии, что отражает степень выраженности эндотелиальной дисфункции

сосудов ТИТП при прогрессирования ТИПП [6, 16, 17]. По мере прогрессирования тубуло-интерстициального поражения почек у пациентов с рефлюкс-нефропатией отмечается поэтапное снижение параметров интратенальной гемодинамики: систолической скорости кровотока (V_s), диастолической скорости кровотока (V_d), что отражает наличие ангиопатии тубуло-интерстициальной ткани почек, свидетельствующей о нарастании ишемических изменений в почках по мере прогрессирования рефлюкс-нефропатии.

Прогрессирование ТИПП при рефлюкс-нефропатии характеризуется поэтапным увеличением экскреции с мочой провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, провоспалительного ФНО- α , просклеротического ТФР- β с одновременным поэтапным снижением экскреции с мочой противовоспалительного ИЛ-10, что свидетельствует о превалировании процесса фиброгенеза по мере прогрессирования ТИПП.

Предикторами прогрессирования ТИПП у детей являются увеличение продукции провоспалительных, просклеротических цитокинов и факторов роста при снижении продукции противовоспалительных цитокинов; гемодинамические (снижение V_s , V_d), клинико-параклинические (артериальная гипертензия, альбуминурия/протеинурия, ренальная инфекция, скорость клубочковой фильтрации) факторы. Вклад иммунных факторов при формировании РН составляет 38,05%, при прогрессировании – 42,1%. При этом вклад нарушений уродинамики при ТИПП у детей с рефлюкс-нефропатией составил – 3,9%, что свидетельствует о незначительном влиянии состояния пассажа мочи как фактора прогрессирования РН.

Прогнозирование прогрессирования ТИПП у детей с рефлюкс-нефропатией основано на оценке комплекса иммунных, клинико-параклинических факторов, позволяющих на основании суммы вклада значений каждого из них с вероятностью 80% прогнозировать прогрессирование РН.

Определение суточной экскреции с мочой цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) и факторов роста (ФНО- α , ТФР- β) информативно для прогнозирования течения тубуло-интерстициальной болезни почек у детей, ассоциированной с пузырно-мочеточниковым рефлюксом [8].

Показатели внутрпочечной гемодинамики: V_d , V_s по данным доплерографии сосудов почек необходимо использовать в комплексном обследовании детей с РН для прогнозирования течения ТИПП.

Дополнительными критериями прогресси-

рования тубуло-интерстициальной болезни почек являются показатели: увеличение суточной экскреции с мочой ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ТФР- β при снижении суточной экскреции с мочой ИЛ-10 в сочетании со снижением параметров доплерографии сосудов почек V_d , V_s , увеличением уровня альбуминурии/протеинурии, частоты артериальной гипертензии по данным СМАД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный алгоритм прогнозирования прогрессирования тубуло-интерстициального поражения почек у детей с рефлюкс-нефропатией, основанный на оценке комплекса иммунологических, клинико-параклинических показателей, позволяет с вероятностью 80% прогнозировать прогрессирование рефлюкс-нефропатии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease Evaluation Classification Stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; (39): 1-266.
2. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 2003; (111): 1416-1421.
3. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2012; (27): 363-373
4. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). Annual report 2008. The EMMES Corporation, Rockville, MD.
5. ESPN/ERA-EDTA Registry annual report 2008 – 2012. <http://www.espn-reg.org>.
6. Смирнов А.В., Есаян А.М., Каюков И.Г. и др. Концепция хронической болезни почек в педиатрии. *Нефрология* 2005; (4): 7-12. [Smirnov AV, Esajan AM, Kajukov IG i dr. Konceptija hronicheskoj bolezni pochek v pediatrii. *Nefrologija* 2005; (4): 7-12]
7. Вялкова АА. Хроническая болезнь почек в педиатрической нефрологии. Материалы Международной школы и Российской научно-практической конференции по детской нефрологии «Актуальные проблемы детской нефрологии» (Оренбург, 20-23.05.2010). Оренбург, 2010; 63-75. [Vjalkova AA. Hronicheskaja bolezni' pochek v pediatricheskoj nefrologii. Materialy Mezhdunarodnoj shkoly i Rossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii po detskoj nefrologii «Aktual'nye problemy detskoj nefrologii» (Orenburg, 20-23.05.2010). Orenburg, 2010; 63-75]
8. Игнатова М.С. Детская нефрология. Руководство для врачей. Москва, ООО «Медицинское информационное агентство», 2011; 696 с. [Ignatova M.S. Detskaja nefrologija. Rukovodstvo dlja vrachej. Moskva, ООО «Medicinskoje informacionnoje agentstvo», 2011; 696 s]
9. Ritz E, Fliser D, Adamczak M. Risk Factors for Progression of Chronic Kidney Disease. Evidence-Based Nephrology. Blackwell Publishing Ltd, 2009; 1110-1116
10. Taal MW, Chertow GM., Marsden PA., Yu ASL., Brenner BM. Risk factors and chronic kidney disease. *The kidney* 2012; 1517-1532
11. Smellie, J.M., Ransley P.G. Development of new renal scars: a collaborative study. *BJM*, 1985; (290): 1457 – 1460
12. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recom-

mendations of the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension* 2009; (27): 1719-1742

13. Котельников Г.П., Шпигель А.С. Доказательная медицина. Учебное пособие. Самара, 2009; 1-90 [Kotel'nikov G.P., Shpigel' A.S. Dokazatel'naja medicina. Uchebnoe posobie. Samara, 2009; 1-90]

14. Вялкова А.А. Современные представления о тубулоинтерстициальных нефропатиях и концепция хронической болезни почек в практической нефрологии. *Педиатрия* 2008; (3): 129-131 [Vjalkova AA. Sovremennye predstavlenija o tubulointersticijal'nyh nefropatijah i koncepcija hronicheskoj bolezni pochek v prakticheskoj nefrologii. *Pediatrija* 2008; (3): 129-131]

15. Вялкова А.А. «Актуальные проблемы тубулоинтерстициального поражения почек у детей» *Педиатрия* 2008; (3): с. 122-127 [Vjalkova AA. Aktual'nye problemy tubulointersticijal'nogo porazhenija pochek u detej. *Pediatrija* 2008; (3): 122-127]

16. А.В.Папаян, Н.Д.Савенкова «Клиническая нефрология детского возраста». Руководство для врачей. СПб: «Левша. Санкт-Петербург»; 2008; 600с [A.V.Papajan, N.D.Savenkova «Klinicheskaja nefrologija detskogo vozrasta». Rukovodstvo dlja vrachej. SPb: «Levsha. Sankt-Peterburg»; 2008; 600 s]

17. Маковецкая Г.А., Гасилина Е.С, Борисова ОВ. Функциональный портрет почки при тубулоинтерстициальных поражениях у детей. *Нефрология* 2003; (2): 55-61 [Makoveckaja G.A., Gasilina E.S, Borisova OV. Funkcional'nyj portret pochki pri tubulointersticijal'nyh porazhenijah u detej. *Nefrologija* 2003; (2): 55-61]

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 05.01.2015 г.

Принята в печать: 05.03.2015 г.