

**Ахмеджанова Н.И., Ахмеджанов И.А.,
Юлдашев Б.А.**

**ХРОНИЧЕСКИЙ ПИЕЛОНЕФРИТ
У ДЕТЕЙ: ДИАГНОСТИКА И
ЛЕЧЕНИЕ**

**ТОШКЕНТ
«IJOD-PRINT»
2020**

УДК 616.61-002.3-053.2
КБК 56.9
X 94

Ахмеджанова, Н.И. и др.

Хронический пиелонефрит у детей диагностика и лечение
[Текст] : учебник /Ахмеджанова, Н.И. и др. .- Ташкент: МЧЖ «IJOD-
PRINT»,2020.- 176 с.

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

Агзамова Ш. А. - д.м.н., профессор кафедры Амбулаторной
медицины, физического воспитания Ташкентского Педиатрического
медицинского института.

Шарипов Р. Х. - д.м.н., доцент, заведующий кафедрой
педиатрии факультета последипломного образования Самаркандского
Государственного медицинского института.

В монографии приведены современные аспекты хронического пиелонефрита у детей: решенные и нерешенные проблемы диагностики и лечения заболевания. Даны особенности течения пиелонефрита у детей в современных условиях на основе изучения динамики показателей касающихся общей эпидемиологической ситуации, этиологии и клинических проявлений пиелонефрита у детей в г. Самарканде, в течение пяти лет (2013 - 2017). Особое внимание уделено цитокиновому статусу детей, в частности приведены данные содержания интерлейкинов-1, 6, 8, 10 в моче при хроническом пиелонефрите у детей, а также приводится патогенетическая роль нарушений метаболизма белка в формировании и прогрессировании данной патологии у детей. По результатам работы разработана систематизированная комплексная терапевтическая тактика, адаптированная в условиях практического здравоохранения и внедренная в практику

Монография предназначена для врачей общей практики, врачей педиатров и нефрологов, врачей смежных специальностей, магистров и студентов медицинских институтов.

ISBN 978-9943-6383-5-8

© АХМЕДЖАНОВА Н.И., и др
© «IJOD-PRINT»—2020

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|------|--|
| АГ | - артериальная гипертензия |
| АК | - аммонийный коэффициент |
| АЛБ | - альбумин |
| АТ | - ангиотензин |
| АТ | - титрационная кислотность |
| ВП | - воспалительный процесс |
| ИЛ | - интерлейкин |
| ИМП | - инфекция мочевых путей |
| ИНФ | - интерферон |
| ИТ | - индекс токсичности |
| ИФР | - инсулиноподобный фактор роста |
| КИА | - коэффициент изменённого альбумина |
| КФ | - клубочковая фильтрация |
| КЭК | - концентрация эндогенного креатинина |
| лХП | - латентный хронический пиелонефрит |
| ЛС | - лимфатическая система |
| л/т | - лимфотропный |
| ЛУ | - лимфатический узел |
| МСР | - моноцитарный хемоаттрактанный протеин-1 |
| ОБ | - общий белок |
| ОКА | - общая концентрация альбумина |
| ПТК | - проксимальные тубулярные клетки |
| РЛАТ | - региональная лимфотропная антибиотикотерапия |
| рХП | - рецидивирующий хронический пиелонефрит |
| СКФ | - скорость клубочковой фильтрации |
| ССА | - связывающая способность альбумина |
| ТИИ | - тубулоинтерстициальные изменения |
| ТИК | - тубулоинтерстициальный компонент |
| ТИТ | - тубулоинтерстициальная ткань |
| ХЗП | - хронические заболевания почек |

- ХП - хронический пиелонефрит
- ЦК - цитокины
- УЗИ - ультразвуковое исследование
- ФСП - функциональное состояние почек
- ЭИ - эндогенная интоксикация
- ЭКА - эффективная концентрация альбумина
- ЭЦМ - экстрацеллюлярный матрикс
- С - комплимент
- PDGF - тромбоцитарный фактор роста
- FGF - фибробластный фактор роста
- VEGF - васкулярный эндотелиально-клеточный фактор роста

Предисловие

Данная монография содержит современное представление о действии врача по диагностике, лечению и профилактике хронического пиелонефрита у детей.

Данная патология склонна к хронизации, рецидивированию и прогрессированию с формированием нефросклероза и развитием ХПН, приводящих к инвалидизации организма и требующих экстраординарных вмешательств. Наблюдения ведущих нефрологов свидетельствует, что рецидивирующее течение определяется у 30-50% пациентов, причем у 90% из них первый рецидив возникает в течение ближайших трех месяцев после первого эпизода. Вероятно, единая схема лечения, несмотря на все достоинства, не всегда определяет положительный результат.

Работая над данной монографией, мы стремились по возможности наиболее полно и систематично отразить всю современную информацию о клинико-эпидемиологических особенностях хронического пиелонефрита у детей. Особое внимание было уделено подробному описанию динамики клинических, функциональных, иммунологических и биохимических исследований, интерпретация которых является залогом не только правильной клинической диагностики, но и адекватного индивидуального подбора оптимальных методов лечения детей с хроническим пиелонефритом.

ГЛАВА 1. КОНЦЕПЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И ХРОНИЗАЦИИ ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ

Несмотря на успехи теоретической и практической нефрологии, заболеваемость ХП у детей, в последние годы, отличается высокой тенденцией к росту и представляет серьёзную медико-социальную проблему, составляя в структуре органов мочевой системы от 40% до 70% [238, 251].

Хотя ИМП имеет преобладание у 3-5% девочек и 1% у мальчиков, важность инфекции заключается в том, что, если ее не своевременно диагностировать, это может привести к возникновению длительных осложнений [113, 114, 125]. Эти осложнения в основном формируются после образования рубцевания почек у пациентов с ИМП. Почечное рубцевание значительно коррелирует с наличием везико-уретрального рефлюкса и рецидивирующего пиелонефрита [142, 290, 291].

Ежегодный прирост лиц с данной патологией составляет 1,2%. Зачастую, пиелонефритом заболевают в детском возрасте, а страдают от него всю последующую жизнь [188, 211, 305]. Именно в детском возрасте необходимо выявлять больных пиелонефритом, особенно, латентно протекающим и потому трудно диагностируемым, а также детей с риском возникновения пиелонефрита [68, 82, 87].

Данная патология склонна к хронизации, рецидивированию и прогрессированию с формированием нефросклероза и развитием ХПН, приводящих к инвалидизации организма и требующих экстраординарных вмешательств [161, 144]. Ежегодно в мире среди детей фиксируется около 50 млн. случаев инфекции мочевыводящих путей. Число больных за последние годы увеличилось и составляет 3,46 на 1000 населения [17, 34, 67].

Среди причин первичной инвалидизации, вследствие заболеваний органов мочевой системы, доля ХП составляет 21-25% [257, 283]. Чаще всего, пиелонефрит возникает на фоне органических или функциональных изменений уродинамики, сопровождающихся нарушением лимфо- и кровообращения [5, 15, 80].

ХП представляет значительные трудности для диагностики в связи с большим числом случаев стёртых, латентных форм, которые прогрессируя, нередко выявляют уже как хронические заболевания [95, 99]. К группе риска относятся дети с аномалиями мочевыводящих путей, а также дети с гипероксалурией, интерстициальным нефритом и из семей с нарушениями обмена веществ [63, 72, 106, 158].

В отношении факторов риска в течение последних лет были опубликованы множество работ, анализируя которые мы выделили основные [261]. Наиболее подробно анализ факторов риска развития и неблагоприятного течения пиелонефрита у детей представлен в работах Н.Л. Сорра, D.J. Shapiro и соавт. (2009-2011).

В своих работах авторы систематизировали их по принципу «патогенетической причастности» отдельных факторов риска к реализации конкретных этапов патогенеза почечной инфекции [182, 183]. В частности на этапе пребывания уропатогенов в исходном биотопе (преморбидный этап) и этапе миграции уропатогенов в почки (этап транслокации) имеют значение дисбиоз кишечника, хронические заболевания, иммунодефицитные состояния, ранний возраст ребенка, а также контакты с потенциальными уропатогенами, искусственное вскармливание, антибиотикотерапия, экополлютанты с иммунодепрессивным действием, стрессовые воздействия [10, 124, 202, 230, 274].

Этап заселения уропатогенами (колонизация) определяется наличием таких факторов как иммунодефицитные состояния, нарушения уродинамики, наличие рецепторов на уроэпителии, тератогенные факторы при беременности, стрессы, повышение

экскреции кальция, оксалатов и уратов [115, 280]. На этапах инициации воспалительного процесса и элиминации уропатогенов в почках (альтерации и санации) определяющим, являются наличие тубулоинтерстициального нефрита, дисплазий почечной ткани, нарушения уро- и гемодинамики в почках, антибиотикотерапия, стрессы [49, 160, 297].

К значимым факторам риска формирования пиелонефрита у детей относят и наследственную отягощенность в отношении заболеваний почек, наличие гипероксалурии у родителей [157]. В различных публикациях приводятся данные, что наследственная предрасположенность встречается у детей с пиелонефритом в 18,8 % случаев. В частности при пиелонефрите описаны генетические маркеры (HLA-A3, A1 и B17, антигенные сочетания A1, B5; A1, B7; A1, B17; A1, A2) [63, 64].

Авторы подчеркивают, что вероятность развития и неблагоприятного течения пиелонефрита у ребенка выше при сочетании нескольких факторов. Такое сочетание при пиелонефрите отмечается с частотой от 18 до 35% [278]. В большинстве других работ на тему факторов риска развития пиелонефрита описываются отдельные факторы и их сочетания [76, 147].

Кроме различных патогенетических концепций развития и прогрессирования пиелонефрита существует также представления о факторах риска хронизации пиелонефрита [72, 135, 165]. Эти факторы, не являясь непосредственной причиной прогрессирования болезни, ей способствуют, создают условия, увеличивающие вероятность прогрессирования заболевания [30, 190, 224].

К факторам риска формирования хронического пиелонефрита относят патологические состояния перинатального периода. В частности, этими факторами являются: перинатальная гипоксия, перинатальные поражения центральной нервной системы и их последствия [59, 148, 185], гестоз и пиелонефрит у матери во время беременности, профессиональные вредности у матери в периоде беременности [15, 199].

В основе развития в постнатальном периоде пиелонефрита лежит по всей видимости ранняя (про- и перинатальная) поломка нейрогормональных механизмов регуляции гемодинамического обеспечения мочевыделительной системы у детей. Она происходит на ранних этапах на уровне функциональных нарушений, а позднее и морфологических [137, 215, 219].

Правда не всегда пиелонефрит у матери сочетается с развитием пиелонефрита у ребенка. В некоторых случаях развитие пиелонефрита отмечается у детей женщин, страдающих гломерулонефритом.

По видимому, в условиях нефрологической патологии у матери в периоде беременности происходит нарушение формирования органов мочевой системы плода на анатомическом или структурном уровне, что в дальнейшем может способствовать инфицированию мочевой системы ребенка [301].

С.В. Мальцев (2006) указывает на роль в хронизации пиелонефрита перинатальных инфекций. При хроническом пиелонефрите внутриутробное инфицирование встречается в 44% случаев, причем около 50% приходится на долю хламидийной инфекции, еще 28% - это сочетание хламидий с микоплазмой и уреоплазмой [50, 51].

Учитывается возрастной фактор, в частности у детей с дебютом пиелонефрита в раннем возрасте хронизация заболевания, по данным различных авторов, происходит примерно в 80% случаев, в то время как при более позднем начале в 50% [107, 112].

Исследования Л.А. Дасаева (2012) и Coresh J., al. (2007) показали, что у 35% детей с патологией желудочно-кишечного тракта имелись вторичные пиелонефриты с латентным течением. Среди больных с установленным диагнозом вторичного хронического пиелонефрита 65% детей имели хронические заболевания органов пищеварения, среди которых преобладали заболевания кишечника [63, 102].

Поздняя диагностика процесса вследствие стертого течения одна из причин, способствующих хронизации. Среди детей,

имевших в дебюте заболевания жалобы и клинические проявления, переход в хроническую форму отмечается достоверно реже, чем у детей без явных клинических проявлений [156, 159].

Факторами риска хронизации являются нарушения принципов терапии на различных этапах развития заболевания, к таковым относят несвоевременность начала терапии, нарушения при выборе стартового препарата [66, 125].

По данным Сафина А.И., (2006) недостаточная эффективность терапии и соответственно длительная персистенция возбудителя играет значительную роль в хронизации процесса [91].

Нарушения принципов антибактериальной терапии может привести к дополнительной антигенной нагрузке антибактериальными препаратами, которая, учитывая их общее свойство – иммунодепрессивный характер, углубляет исходные нарушения иммунитета и способствует хронизации процесса [7, 84].

В последние годы доказан факт неблагоприятного влияния экологических факторов на частоту, структуру, течение и исходы пиелонефрита у детей [118, 282]. Установлена высокая частота инфекционных поражений почек в экологически неблагоприятных районах, особенностью пиелонефрита в таких случаях являлся характер мочевого синдрома с преобладанием фосфатно-кальциевой кристаллурии и выраженной кальциурии [173, 175].

В исследованиях ряда авторов показано, что у детей, проживающих рядом с дорогой, перекрестком и промышленным предприятием, хронизация пиелонефрита отмечена в 80% случаев, в то время как среди детей, не подвергающихся влиянию ни одного из факторов в 18,2% [11, 84].

Анализ влияния экологических факторов позволил установить патологическое накопление у детей с пиелонефритом микроэлементов, токсичных эссенциальных тяжелых металлов (Pb, Sr, Cr) [189, 193]. Микроэлементный дисбаланс приводит у 40-60% больных к поражению канальцевого отдела нефрона,

вызывая функциональные нарушения, а также способствует повышению экскреции щавелевой кислоты, уратов с мочой, что содействует прогрессированию заболевания [71, 98, 130, 150, 162, 169].

Недавние исследования показали, что ИМС является важным фактором риска почечного рубцевания. Даже один эпизод острого пиелонефрита приводит к почечным рубцам и ухудшению функции почек в 10-65% случаях, несмотря на своевременное введение противомикробной терапии [127].

Мы выдвигаем гипотезу о том, что гипероксалурия может специально предрасполагать пациентов к длительной ИМС, характеризующейся переходом от состояния активного (клинически очевидной) воспаления до состояния латентного воспаления после лечения антибиотиками [164, 168]. Тем не менее, из-за недостаточно выраженных клинических проявлений, диагностика латентного воспаления в мочевом тракте проблематична, что указывает на необходимость разработки новых чувствительных и специфических диагностических скрининг-тестов [177, 194, 197].

Многочисленные исследования показали, что измерение уровня сывороточных и мочевых цитокинов у пациентов с острым пиелонефритом, по-видимому, являются полезным инструментом для прогнозирования риска почечных рубцов в последующем [136, 137, 138]. Меньше внимания уделялось анализу мочи цитокинов после очевидного клинического улучшения состояния пациента после применения антибиотикотерапии. Анализ концентраций цитокинов в моче после разрешения клинических признаков и симптомов острого пиелонефрита помогут диагностировать латентный воспалительный процесс, мониторинг эффективности подхода к лечению и прогнозирование почечного фиброза [176, 178, 180, 186].

К нашему сведению, это первое исследование, целью которого является исследование уровня провоспалительных (IL-1, IL-6, IL-8), противовоспалительных (IL-10) цитокинов

в моче в клиническом течении хронического пиелонефрита как потенциального биомаркера латентного воспаления в мочевом тракте у детей.

По данным годовых отчетов детской нефрологической службы г. Самарканда в 2017 году на учете в детских поликлиниках состояло 1228 детей с диагнозом пиелонефрит, уровень заболеваемости составил 8,3%.

Следует отметить, что уровень заболеваемости пиелонефритом соответствовал общим тенденциям [289]. Можно отметить постоянный рост заболеваемости пиелонефритом у детей в течение пяти последних лет (табл.2.7.1). Процесс нарастания заболеваемости пиелонефритом носил неравномерный характер. В 2016 году произошло падение заболеваемости, связанное, по всей видимости, с неравномерностью демографических процессов в городе. В 2017 году вновь отмечено повышение числа детей с пиелонефритом на фоне сокращающейся детской популяции, с сохранением тенденции в 2018 году (табл. 1).

Таблица 1

**Абсолютное число детей и заболеваемость пиелонефритом
в г. Самарканде в 2013 -2017 годы**

| Годы | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|
| Детское население | 171514 | 170615 | 172337 | 164969 | 148417 |
| Число детей с ПН | 1435 | 1377 | 1480 | 1235 | 1228 |
| Заболеваемость ПН на 1000 населения | 8,3 | 8,0 | 8,5 | 7,4 | 8,3 |

Обращает на себя внимание постепенное увеличение числа детей с хроническими формами заболевания. Так в 2013 году соотношение числа детей с острым и хроническим пиелонефритом составило 1,0 к 1,68, то в 2017 1,0 к 2,14. В таблице 2 приведены данные о динамике распределения детей с пиелонефритом в зависимости от течения заболевания в течение пяти лет.

Таблица 2

Распределение детей с пиелонефритом, состоящих на учете в поликлиниках г. Самарканда с 2013 по 2017 год в зависимости от течения заболевания

| Течение ПН | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
|------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| ОП | 741 | 755 | 623 | 458 | 454 |
| ХП | 1244 | 1198 | 1043 | 977 | 974 |
| ОП/ХП | 1/1,68 | 1/1,59 | 1/1,67 | 1/2,13 | 1/2,14 |

Считается, что острый пиелонефрит характеризуется активной стадией болезни и обратным развитием симптомов с полной клинико-лабораторной ремиссией в срок до 6 месяцев, отмечается неспецифическое воспаление, которое сопровождается деструкцией ткани почек. Воспалительный процесс поражает преимущественно интерстиций, выявляется большое количество полиморфноядерных лейкоцитов, которые отсутствуют в просвете канальцев. Клубочки, артерии и артериолы не изменены.

Тогда как, ХП диагностируют при сохранении признаков активности заболевания дольше 6 мес. или в случае 2 рецидивов за этот период. В основе ХП лежит специфическое иммунное воспаление, обусловленное инфильтрацией интерстиция почек лимфоцитами и плазматическими клетками, интенсивным синтезом иммуноглобулинов, образованием иммунных комплексов и их отложением на базальных мембранах канальцев с выделением биологически активных лимфокинов, которые усиливают деструкцию и вызывают усиленный синтез коллагеновых волокон с образованием рубцов в ткани почек.

На этом этапе появляется большое число атрофичных канальцев, увеличивается перигломерулярный фиброз. Следствием названных процессов является поражение и разрушение клубочков, коллагенизация вне- и внутрикапсулярного пространства, гиалиноз петель капилляров.

Дальнейшая характеристика особенностей современного течения пиелонефрита у детей складывалась также из наблюдения

за детьми, лечившимися с этим диагнозом в 1-клинике СамМИ с 2013 по 2017 годы. В течение пяти лет в 1-клинике СамМИ лечились 532 ребенка с диагнозом – пиелонефрит (табл. 3).

Таблица 3

**Структура пиелонефрита у детей лечившихся в
1-клинике СамМИ с 2013 по 2017годы**

| Течение ПН | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
|----------------|------------|-----------|------------|-----------|-----------|
| Острый ПН | 42(31,8%) | 37(34,9%) | 46 (49,4%) | 37(45,1%) | 30(25,2%) |
| Хронический ПН | 90 (68,2%) | 69(65%) | 47(50,5%) | 45(54,9%) | 89(74,7%) |
| Всего | 132 | 106 | 93 | 82 | 119 |

Далее мы приводим соотношение количества детей с различными вариантами течения хронического пиелонефрита среди пациентов 1-клиники СамМИ с 2013 по 2017 года. Обращает внимание тот факт, что несмотря на то, что рецидивирующее течение пиелонефрита остается более распространенным вариантом течения болезни, постепенно увеличивается число детей с латентным пиелонефритом [174,222] (табл. 4).

Таблица 4

**Распределение детей с хроническим пиелонефритом,
лечившихся в 1-клинике СамМИ с 2013 по 2017год, в
зависимости от течения заболевания**

| Течение ПН | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
|-------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Рецидивирующий ПН | 78-86,6% | 59-85,5% | 36-76,5% | 30-66,6% | 74-83,1% |
| Латентный ПН | 12-13,4% | 10-14,5% | 11-23,5% | 15-33,4% | 15-16,9% |
| Всего | 90-100% | 69-100% | 47-100% | 45-100% | 89-100% |

Если в периоде с 2013 по 2015 год процент детей с латентным течением заболевания колебался от 13,4% до 23,5%, то в 2016 и 2017 годах этот показатель колеблется в пределах 33,4-16,9% (рис. 1).

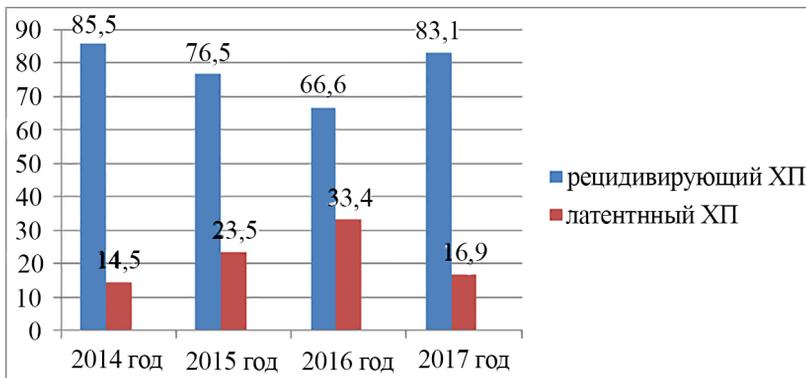


Рис. 1 Динамика процентного соотношения детей с различными формами хронического пиелонефрита, лечившихся в 1-клинике СамМИ с 2013 по 2017 годы

Среди наблюдавшихся в рассматриваемый период детей преобладали пациенты с вторичным пиелонефритом. Диагноз первичный пиелонефрит был выставлен в 143 случаях из 532, что составило 26,8%. С вторичным пиелонефритом наблюдались соответственно 389(73,1%) детей (табл. 5).

Таблица 5

Распределение детей с пиелонефритом лечившихся в 1-клинике СамМИ с 2013 по 2017 год в зависимости от формы и течения заболевания

| Форма ПН | 2013 | | 2014 | | 2015 | | 2016 | | 2017 | |
|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | Первичный | Вторичный |
| Острый ПН | 18 | 24 | 19 | 18 | 22 | 24 | 21 | 16 | 20 | 10 |
| Хронический ПН | 8 | 82 | 9 | 60 | 10 | 37 | 8 | 37 | 8 | 81 |
| Всего | 26 | 106 | 28 | 78 | 32 | 61 | 29 | 53 | 28 | 91 |

Структура причин вторичного пиелонефрита представлена в таблице 6.

Таблица 6

Структура причин вторичного пиелонефрита у детей
лечившихся в 1-клинике СамМИ с 2013 по 2017годы

| Причины вторичного ПН | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
|-----------------------|------|------|------|------|------|
| Гипероксалурия | 106 | 78 | 61 | 53 | 91 |
| Удвоенная почка | 1 | 2 | 2 | 3 | 3 |
| Нефроптоз | - | 1 | 1 | 2 | - |
| Дистопия | 1 | - | 1 | - | - |
| Гидронефроз | - | - | 2 | 1 | - |
| Гипоплазия | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 |

В структуре вторичных пиелонефритов существенных изменений в течение пяти лет не произошло. Среди пациентов нефрологического отделения преобладали дети с вторичным пиелонефритом на фоне гипероксалурии (389 детей - 73,1%). Высокая частота гипероксалурии очень важно и с социальной точки зрения— это, очевидно, связано с местной экологией (жесткая вода) и климатом (жара, недостаточное потребление воды).

Количество детей с рефлюксами (3,2%), нарушениями тонуса мочевого пузыря (16,8%), пиелозктазиями (6%) было стабильным в течение всего периода наблюдения и соответствовало профилю отделения.

По нашим данным постепенно увеличивается число детей, имеющих груз генетической предрасположенности к развитию воспалительных заболеваний почек. Анализ родословных детей с пиелонефритом показал наличие генетической предрасположенности у 30,5% детей с острым пиелонефритом и у 48,3% детей с хроническим пиелонефритом в 2013 году по сравнению с 39,0% детей с острым пиелонефритом и 71,0% детей с хроническим пиелонефритом в 2017 году (табл. 7).

Таблица 7

Распределение детей лечившихся с наследственной предрасположенностью к пиелонефриту в 1-клинике СамМИ с 2013 по 2017 годы в зависимости от течения болезни

| Течение ПН | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
|------------|----------|----------|----------|----------|--------|
| ОП | 13-31% | 12-33% | 16-35% | 14-37% | 12-39% |
| ХП | 43-48,3% | 35-51,0% | 26-55,0% | 27-60,0% | 63-71% |

Частота нефропатий в семьях, где дети имеют заболевания почек в три раза чаще. В связи с этим влияние заболевания почек матери на плод может быть как неспецифическим, отражающимся на развитии плода в целом, так и специфическим (органотропным), сказывающимся на органах мочевыделительной системы. При этом, в комплексном исследовании уропатий немаловажную роль играет генеологический анамнез. Среди родственников чаще встречался пиелонефрит у матери (48,4%), отмечались также другие воспалительные заболевания органов мочевой системы (в основном у родственников по материнской линии). Реже встречались гломерулонефрит, артериальная гипертензия, мочекаменная болезнь. В значительной части семей (37,3%) заболевания органов мочевой системы встречались у нескольких членов и распределялись как по вертикали (в разных поколениях), так и по горизонтали (в одном поколении).

Сейчас уже хорошо доказано, что основным источником патогенов для почки служит кишечник. Возможно, в этих семьях существует выраженный дисбиоз. Частота острой инфекционной патологии ЖКТ в этих семьях составляла более 24%.

Изучение структуры возбудителей заболевания показало, что в течение последних десятков лет среди возбудителей пиелонефрита преобладали грамотрицательные микроорганизмы. За пятилетний период наблюдения уменьшилось число детей, у которых не удалось выявить возбудителя болезни [279].

Анализ спектра возбудителей, явившихся причиной

развития пиелонефрита, показал наличие тенденций к снижению доли наиболее распространенного возбудителя - *E. coli* среди выделяемых микроорганизмов при проведении бактериологического исследования мочи. Ее высеваемость из мочи составила в 2013 году - 72,6%, в 2014 году - 75,1%, 2015 году - 69,5%, в 2016 году - 51,8% и в 2017 году - 47,6%. Высеваемость *P.mirabilis* в течение периода наблюдения сохранялась на постоянном уровне и колебалась от 3,5% до 3,8%. Нами отмечено постепенное уменьшение роли *St. Aureus* (на 35%) в течение последних 5 лет в качестве возбудителя пиелонефрита. Его выделение у детей неуклонно уменьшается, хотя и сохраняется на достаточно высоком уровне.

Уменьшение доли традиционных возбудителей происходило за счет увеличения таких микроорганизмов, как клебсиелла, псевдомонес, хламидии. Выделение этих возбудителей у детей с пиелонефритом увеличилось в течение рассматриваемого периода в два раза (высеваемость бактерий рода *Klebsiella* с 2,7% до 5,4%, а бактерий рода *Pseudomonas aeruginosa* с 2,3% до 4,0%). Увеличение частоты выделения из мочи больных пиелонефритом детей бактерий рода *Klebsiella*, а также *Pseudomonas aeruginosa* отражает общие тенденции. На постоянном уровне сохраняется процент детей, у которых выделяются ассоциации возбудителей, частота их выделения колеблется от 10,5% до 12,4%. Выделение из мочи *Acinetobactus spp.* в наших наблюдениях гораздо ниже, чем приводится в доступной литературе [10, 97]. Частота выделения этого возбудителя колеблется от 1,6% до 4,2% в разные годы, но с тенденцией к постепенному увеличению.

В целом, наши наблюдения совпадают с общими тенденциями, приведенными в литературе, когда наблюдается снижение роли традиционных уропатогенов (*E.Coli*, *Str.faecalis*) за счет увеличения выделения таких возбудителей, как *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, хламидии. Изменение спектра возбудителей безусловно играет свою роль в изменение течения заболевания.

Интересным представляется на наш взгляд анализ ближайших и отдаленных исходов острого пиелонефрита у детей, лечившихся в 1-клинике СамМИ. А также анализ особенностей клинического течения различных форм пиелонефрита у детей. Нами проанализировано 233 амбулаторных карт детей, перенесших острый пиелонефрит и лечившихся в 1-клинике СамМИ с 2013 по 2015 годы.

Критерии острого пиелонефрита: клинические проявления болезни и симптомы интоксикации ярко выражены, температура тела – выше 38,5°C, отмечены нарастания изменений в крови (лейкоцитоз – 15*/л и более, повышенное СОЭ-25 мм/час и более, положительная реакция на С-реактивный белок до +++/++++) и в моче (выраженная лейкоцитурия, протеинурия, микрогематурия, бактериурия, оксалурия), отмечены нарушения функционального состояния почек. Исходы острого пиелонефрита представлены в таблице 8.

Таблица 8

Исходы острого пиелонефрита у детей лечившихся в 1-клинике СамМИ с 2013 по 2015 год

| Исход острого ПН | 2013 | 2014 | 2015 |
|--------------------------|-------|-------|-------|
| Выздоровление | 44% | 41,0% | 38,2% |
| Хр. рецидивирующий ПН, % | 42,6% | 44,5% | 45,0% |
| Хр. латентный ПН, % | 13,4% | 14,5% | 16,8% |
| Всего | 100% | 100% | 100% |

Критерии латентного пиелонефрита: клинически не проявляется, заболевание выявляется случайно на фоне, таких заболеваний, как ОРВИ, ЖКТ, температура тела – нормальная, симптомы интоксикации – отсутствуют или незначительно выражены, лейкоцитоз – до 10*/л, незначительное повышение СОЭ до 10 мм/ч, С-реактивный белок – нет/+ и мочи (умеренная

лейкоцитурия, бактериурия, микрогематурия, протеинурия, оксалурия), функциональное состояние почек без изменений.

Анализ исходов острого пиелонефрита у детей показал, что выздоравливает меньше половины пациентов, перенесших острый процесс. Причем число детей с выздоровлением уменьшается с 44,0% в 2013 году до 31,5% в 2017 году, а число детей с переходом в хронический процесс постепенно нарастает.

«Ремиссия»-восстановление всех клинико-лабораторных показателей заболевания.

«Выздоровление» - нормализация всех клинико-лабораторных показателей и отсутствие рецидивов заболевания в течении 3-х лет.

Рецидивирующий процесс явился исходом острого у большинства детей и составлял в разные годы от 42,6% до 45,0%. Эта же форма преобладала и среди пациентов с хроническим пиелонефритом. Рецидивы заболевания возникали, как правило, у детей младшего возраста (от 1 года до 6 лет), страдавших вторичным пиелонефритом на фоне гипероксалурии (91,3%). В этой группе детей часто встречались аномалии развития органов мочевой системы. В частности выявлялись удвоение почек (2,8%), нефроптоз (0,56%), что значительно выше, чем средние значения в обследуемой группе. У 15,9% детей наблюдалась сочетанная патология.

Анализ спектра уропатогенов у детей с исходом в рецидивирующий процесс показал, что при первой атаке пиелонефрита преобладали *E. Coli*, но процент высевов этого возбудителя был ниже, чем в общей группе и составил 62,9%, при увеличении высева *St. saprofiticus* до 17,3%. Однако, последующие атаки пиелонефрита сопровождались сменой возбудителя в 20,1% случаев, в основном на условнопатогенную флору. У части детей была выделена сочетанная флора (*E. Coli* + *P.mirabilis* - 3,2%, *E. Coli* + *St. saprofiticus*- 2,5%).

При рецидивирующем течении заболевания более часто выделялись такие виды возбудителя как *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*. Пациенты, у которых не удалось идентифицировать возбудителей составили около 10%. Среднее число рецидивов

в наблюдаемой группе детей составило $1,98 \pm 0,72$ рецидива в течение года, эта цифра оставалась стабильной на протяжении 5 лет наблюдения. Рецидивы болезни протекали в двух вариантах. Обращает внимание постепенное увеличение числа детей с вялым малосимптомным вариантом рецидива (табл. 9). В этих случаях рецидивы сопровождались невыраженным синдромом интоксикации, субфебрильной температурой.

Таблица 9

Соотношение различных вариантов течения рецидивов у детей с рецидивирующим пиелонефритом лечившихся в 1-клинике СамМИ с 2013 по 2017 год

| Вариант рецидива | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
|------------------|----------|---------|---------|---------|---------|
| Малосимптомный | 65-83,3% | 47-80% | 31-85% | 25-82% | 63-86% |
| Острый | 13-16,7% | 12-20% | 5-15% | 5-12% | 11-14% |
| Всего | 78-100% | 59-100% | 36-100% | 30-100% | 74-100% |

Мочевой синдром характеризовался умеренной лейкоцитурией (25-30 клеток в поле зрения), «мягкой» протеинурией, бактериурией. Рецидивы имели склонность к затяжному течению и продолжались 6-7 недель, в отличие от 4 недель при остром течении. При остром течении рецидива наблюдалась выраженная интоксикация, подъем температуры до высоких цифр, боли в животе, массивная лейкоцитурия и бактериурия. Удельный вес таких детей был небольшим и постепенно уменьшался в процессе наблюдения.

В ряде случаев исходом острого воспалительного процесса в почках был латентный пиелонефрит. Доля детей с латентным течением среди пациентов 1-клиники СамМИ постепенно увеличивалась. Так в 2013 году число детей с латентным пиелонефритом составило 12(13,4%), в 2014– 10(14,5%), а в 2017 году 15 (16,8%) (табл.2.7.8). Полученные данные показывают увеличивающуюся склонность к стертому, малосимптомному течению болезни.

У части детей латентный пиелонефрит был исходом острого процесса, в большинстве случаев (89,3%) заболевание было выявлено случайно и проявлялось изолированным мочевым синдромом. Верификация диагноза проводилась в стационарных условиях и основывалась на результатах обследования, принятого в 1-клинике СамМИ.

У пациентов с латентным пиелонефритом наиболее выражен груз генетической предрасположенности к развитию заболеваний органов мочевой системы. Более половины детей этой группы имели высокую концентрацию родственников с заболеваниями почек в родословной.

Бактериологическая характеристика латентного пиелонефрита имеет свои особенности. В этой группе детей значительно уменьшается выделение *E. Coli* (36,8% детей), увеличивается удельный вес условнопатогенной (9,5%) и смешанной флоры (7,2%). У этих детей в ряде случаев выделены такие возбудители, как хламидии (9,3%). Достаточно часто при латентном пиелонефрите не удается идентифицировать возбудителя, процент таких детей значительно выше, чем при других вариантах течения болезни (27,9%).

Это еще раз подтверждает положение о том, что в данном случае развитие болезни несвязано прямо с действием возбудителя и косвенно свидетельствует о нарушении реакции макроорганизма на действие последнего. Среди особенностей современного течения пиелонефрита у детей, мы считаем необходимым отметить, увеличение числа детей с нарушением функционального состояния почек среди пациентов с хроническими формами заболевания [277].

Таким образом, механизм развития пиелонефрита в современных условиях можно представить следующим образом. У ребенка перенесшего острый пиелонефрит вероятность выздоровления колеблется в диапазоне 38,2-44,0%, вероятность хронизации в диапазоне 56,0-61,8%.

Хронизация может реализоваться в виде рецидивирующего

процесса (вероятность в диапазоне 66,6-86,6%) или латентного пиелонефрита (вероятность в диапазоне 13,4-33,4%). Рецидивирующий пиелонефрит может протекать в двух вариантах, чаще в виде стертых малосимптомных рецидивов (вероятность в диапазоне 80,0-86,0%) и реже в виде развернутых клинически выраженных рецидивов с наличием системных признаков (вероятность в диапазоне 12,0-20,0 %).

В ряде случаев исходом рецидивирующего пиелонефрита может быть переход в латентную форму заболевания. Переход в латентный пиелонефрит происходит у детей, имеющих малосимптомный вариант течения рецидивов.

Таким образом, реализация развития латентного пиелонефрита у детей может быть в результате острого пиелонефрита (вероятность в диапазоне 13,4-16,8%), рецидивирующего процесса (42,6-45,0%) и, чаще всего, иметь самостоятельное происхождение (вероятность около 80%).

ГЛАВА 2. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК ПРИ ПИЕЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ, РОЛЬ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Несмотря на успехи теоретической и практической нефрологии, заболеваемость ХП у детей, в последние годы, отличается высокой тенденцией к росту и представляет серьёзную медико-социальную проблему, составляя в структуре органов мочевой системы от 40% до 70%. Зачастую, пиелонефритом заболевают в детском возрасте, а страдают от него всю последующую жизнь. Именно в детском возрасте необходимо выявлять больных пиелонефритом, особенно, латентно протекающим и потому трудно диагностируемым, а также детей с риском возникновения пиелонефрита. «...ежегодно в мире среди детей фиксируется около 50 млн. случаев инфекции мочевыводящих путей. Число больных за последние годы увеличилось и составляет 3,46 на 1000 населения. Отсутствие в Узбекистане рекомендаций по ведению таких больных, критериев ранней диагностики, эффективных методов лечения у детей приводит к затруднениям и различиям в лечебно-диагностической тактике врачей.

Особое внимание в мире для определения заболевания детей, в частности, при патологии органов мочевыделительной системы, проводится целый ряд исследований по ранней диагностике хронического пиелонефрита, разработке новых подходов к лечению данного недуга.

Разработка клинко-патогенетических вариантов пиелонефрита у детей основывалась на наблюдении, обследовании и анализе полученных результатов 249 детей с различными вариантами течения заболевания, лечившихся в 1-клинике СамМИ г. Самарканда в период с 2013-2017 года.

При определении диагноза ХП нами была использована

классификация, предложенная А.Ф. Возиановым, В.Г. Майданником, И.В. Багдасаровым (2004). Больные проходили общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследования.

Группой контроля служили 25 практически здоровых детей не страдающих хроническими заболеваниями, не болевших в течение последних 2 месяцев, с благоприятным нефрологическим семейным анамнезом в возрасте от 4 до 15 лет.

Дифференциально-диагностическими критериями при распределении детей на группы служили результаты изучения анамнеза, объективного обследования больного, клинко-лабораторных данных (включая общий анализ мочи, пробу Нечипоренко, бакпосев мочи больных с выявлением возбудителя, определение числа активных лейкоцитов в моче), а также специальные патохимические исследования.

Среди наших больных преобладали дети с дисметаболической нефропатией с оксалатно-кальциевой кристаллурией, больные с уратурией в наше исследование не включены.

Дифференциально-диагностическими критериями гипероксалурии являются: уменьшение объёма мочи на 20% в течение суток и насыщенный её характер, уровень оксалатов в моче выше $25 \pm 2,4$ мг/сут, усиленная потливость в периоды отчётливого уменьшения выделения мочи при резком повышении удельного веса, особенно, в жаркий летний период; гематурия (10-46 эритроцитов в поле зрения); лейкоцитурия, носящая абактериальный характер ($>18-20$ кл. в п.з.), незначительная протеинурия (от 0,033% до 0,165%) при отсутствии всяких внепочечных симптомов заболевания [129, 134, 152].

Параметры почек, обычно, не отличались от таковых у здоровых детей, но в отдельных случаях определяли умеренное расширение чашечек (7,7%), в дне которых, при УЗИ, визуализировался песок (89%).

Распределение обследованных детей в зависимости от течения болезни, пола и возраста представлены в таблице 10. В

ходе исследования, было обнаружено, что девочки поступали в стационар чаще, чем мальчики в среднем соотношении 2,05:1. Такое соотношение поступающих в стационар девочек и мальчиков согласуется с данными других исследователей [17].

С острым пиелонефритом было 72 пациентов от 4 до 15 лет, с хроническим пиелонефритом - 177детей в возрасте от 4 до 15 лет, из них 105 (59,3%) больных были с непрерывно-рецидивирующей формой воспаления и 72 (40,7%) с латентно протекающим ХП. Мальчиков и юношей с ХП было 68 (38,4%), девочек - 109 (61,6%).

Таблица 10

Распределение детей с пиелонефритом по полу, возрасту и течению болезни

| Возраст Пол | Острый пиелонефрит | | Рецидивирующий ХП | | Латентный ХП | |
|----------------|--------------------|----|-------------------|----|--------------|----|
| | Ж | М | Ж | М | Ж | М |
| 4-7 лет | 15 | 8 | 34 | 19 | 12 | 15 |
| 8-12 лет | 28 | 11 | 35 | 14 | 11 | 8 |
| 13-15 лет | 6 | 4 | 11 | 10 | 6 | 2 |
| Всего | 49 | 23 | 80 | 43 | 29 | 25 |

Анализ анамнестических данных показал, что большинство детей были от первой беременности (69,5%). Многие матери имели отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Так 53,9% женщин имели в анамнезе аборт, самопроизвольные выкидыши. У 87,7% женщин беременность протекала с осложнениями: в виде гестоза (46,2%), угрозы прерывания (16,3%), наличие инфекций-37%. Гестационный пиелонефрит отмечался в 12,7% случаев, ОРВИ во время беременности перенесли 27,1% женщин. Осложнения в родах (слабость родовых сил, кровотечение) наблюдались у 32,7% матерей, что в 8% случаев потребовало оперативного родоразрешения.

Большинство детей были доношенными, недоношенными родились 4,8% детей. У некоторых детей имелись признаки асфиксии легкой степени (6,1%), риск реализации внутриутробной инфекции (3,3%). Дальнейшее психофизическое развитие детей соответствовало физиологической норме. К моменту поступления в нефрологическое отделение некоторые дети имели сопутствующую хроническую патологию. Так у 8,1% пациентов имелся хронический тонзиллит, у 2,7% - хронический гастродуоденит, часто отмечались функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта (17,6%).

Мы пользовались стандартами терапии ХП, принятыми в Узбекистане (по А.Ф. Возианову, В.Г. Майданнику, И.В. Багдасарову (2004) и на рекомендации ВОЗ). В частности, проводилась антибиотикотерапия с учётом чувствительности к антибиотикам (в первую очередь – это цефалоспорины II-III поколения).

При идентификации возбудителя и выборе антибиотикотерапии эмпирически, с использованием аффинного теста, проводили исследование на бактериальную обсеменённость мочевыводящих путей. В данном тесте достоверным признаком бактериурии, является наличие не менее 100 000 микробных тел на 1 мл мочи.

Бактериологическая характеристика детей всех групп характеризовалась преобладанием среди возбудителей *E.coli*, выделяемой при остром пиелонефрите в 55,6% случаев, при рецидивирующем пиелонефрите в 48,6% и у детей с латентным пиелонефритом в 16,9% случаев.

На втором месте по частоте выявляемости находился *St. saprophyticus* у 11 (8,2%), на третьем – *Proteus mirabilis* – у 9 (6,76%).

В меньшем числе случаев, обнаруживались другие возбудители: *Streptococcus faecalis* – у 8 (6%), *Klebsiella pneumonia* и *Enterobacter spp.* – у 7 (5,26%), *Acinetobacter spp.* и *Pseudomonas aeruginosa* – у 4 (3%). Микрофлора рода *Candida* выделялась в 6,92% случаев (рис.2)

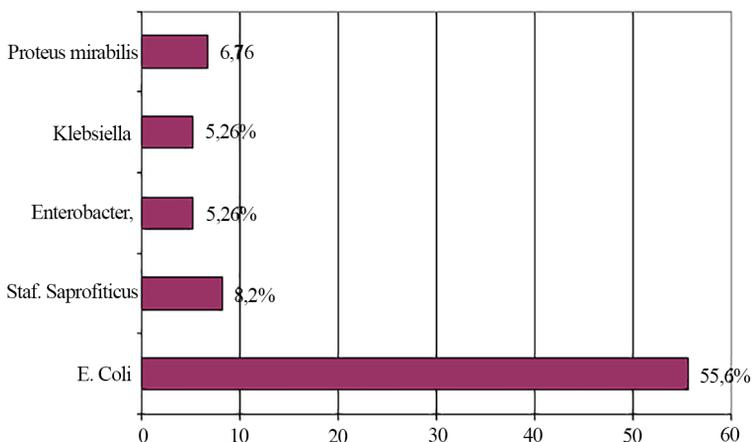


Рис. 2. Бактериальная обсеменённость мочевыводящих путей при остром пиелонефрите.

При рецидивирующем пиелонефрите частота выделения кишечной палочки и стафилококка была близкой к острому процессу, но наблюдались высевы таких возбудителей как энтеробактерии и протей, а также смешанная флора. Обращает внимание значительное уменьшение высеваемости традиционных возбудителей при латентном течении заболевания. При этой форме пиелонефрита наблюдаются тенденции вытеснения привычных уропатогенов такими возбудителями, как Enterobacter - 8,6%, Pseudomonas - 5,7% и Proteus mirabilis - 10,5%.

Сочетания возбудителей E. coli+Proteus, E. coli+St. saprophiticus выявлялись примерно в одинаковом проценте наблюдений независимо от течения болезни. У части детей возбудителя заболевания выделить не удалось. При хронических формах заболевания такая ситуация встречалась чаще - 15,6%. При латентном пиелонефрите возбудитель не выявлен в 63,1% случаев.

Таблица 11

**Результаты бактериологического исследования мочи у
детей с хроническим пиелонефритом**

| Вид возбудителя | Рецидивирующий ХП | | Латентный ХП | |
|---------------------------|-------------------|------|--------------|------|
| | Абс. | % | Абс. | % |
| E. coli | 51 | 48,6 | 12 | 16,9 |
| Prot.mirab | 11 | 10,5 | 3 | 4,0 |
| Klebsiella | - | - | 3 | 4,0 |
| Acinetobactus spp. | - | - | 2 | 2,7 |
| Enterobacter | 9 | 8,6 | 1 | 1,3 |
| E coli+ St. saprophiticus | 8 | 7,6 | 3 | 4,0 |
| Pseudomonas | 6 | 5,7 | 1 | 1,3 |
| E coli + Proteus | 4 | 3,8 | 2 | 2,7 |
| Возбудитель не выявлен | 16 | 15,2 | 45 | 63,1 |

В рассматриваемой группе детей преобладали пациенты с вторичным пиелонефритом, в большинстве случаев на фоне гипероксалурии, у некоторых была выявлена врожденная патология мочевой системы (табл. 12). Первичный пиелонефрит встречался достаточно редко (37 пациентов - 14,8%).

Среди причин развития вторичного пиелонефрита преобладала гипероксалурия, при чем при хроническом течении заболевания она встречалась значительно чаще (с одинаковой частотой как при латентном, так и при рецидивирующем процессе у большинства детей - 91,6% и 91,4%). Среди аномалий развития органов мочевой системы преобладали: удвоенная почка и нейрогенная дисфункция мочевого пузыря.

Таблица 12

Структура причин развития пиелонефрита у детей

| Аномалии развития ОМС | Острый ПН | | Рецидивирующий ХП | | Латентный ХП | |
|--|-----------|------|----------------------|------|-----------------|------|
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Гипероксалурия | 62 | 86,1 | 96 | 91,4 | 66 | 91,6 |
| Удвоенная почка | 4 | 5,5 | 5 | 4,7 | 2 | 2,7 |
| Нефроптоз | 2 | 2,7 | 1 | 0,95 | 1 | 1,3 |
| Дистопия | 1 | 1,3 | 1 | 0,95 | - | - |
| Пиелозктазия | 5 | 6,9 | 12 | 11,4 | 7 | 9,7 |
| Гидронефроз | - | - | 2 | 1,9 | 1 | 1,38 |
| Гипоплазия | 3 | 4,1 | 4 | 3,8 | 1 | 1,38 |
| Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря | 8 | 11,1 | 20 | 19 | 14 | 19,4 |
| Везико-уретральный рефлюкс | - | - | 2 | 1,9 | 6 | 8,8 |

При латентном пиелонефрите часто определялись гипоректорный мочевой пузырь (19,4%) и пузырно-мочеточниковый рефлюкс (8,8%). Часто определялось сочетание гипероксалурии и аномалий развития мочевой системы.

В 49 случаях (19,6%) пиелонефрит носил семейный характер. Среди детей с наследственной отягощенностью в отношении заболеваний почек преобладали больные с хроническими формами (23 - с рецидивирующим пиелонефритом, 26- с латентным пиелонефритом).

Результаты анализа родословных этих детей свидетельствуют о высокой концентрации патологии мочевыделительной системы в их семьях. Чаше других встречался хронический пиелонефрит у матери (55 семьи). В 12-ти семьях заболевания почек отмечались у многих родственников и прослеживались как по вертикали, так и по горизонтали, то есть в нескольких поколениях или у многих членов одного поколения.

Анализ динамики клинических признаков пиелонефрита у обследованных детей показал, что системные признаки (лихорадка, симптомы интоксикации) наблюдались у большинства больных с острым течением заболевания. Средние сроки купирования системных проявлений составили $9,2 \pm 1,66$ суток.

Болевой синдром (в виде болей в пояснице) встречался не во всех группах, но с одинаковой частотой (67-83% обследованных). Болевой синдром имел затяжное течение, наблюдался в острый период. Двусторонние боли выявлены у 67 (37,8%) и у 110 (62,2%) детей – односторонние. Из них у 12 (16,6%) больных с острым пиелонефритом боли носили приступообразный характер по типу почечной колики (табл. 13).

Из числа жалоб больных с хроническим рецидивирующим пиелонефритом головная боль встречалась у 30 (28,5%) пациентов; слабость, быстрая утомляемость, потливость у 97 (92,3%), снижение аппетита у 48 (45,7%) детей, что следует связывать с нарастающей интоксикацией организма, свойственной хроническому воспалительному процессу. Артериальное давление было повышено (на 15% от возрастной нормы) у 9,5% больных с ХП, и в основном в возрасте 8-14 лет.

У больных с ХП, относительно выраженными были отёки, особенно, на лице, в области век, чаще в утренние часы.

Дизурические расстройства в наших наблюдениях встречались нередко (42 больных - 16,8%), проявлялись в виде болезненного и учащённого мочеиспускания.

Таблица 13

Частота выявления симптомов у обследованных больных

| Основные жалобы | Хронический пиелонефрит | Острый пиелонефрит |
|----------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Ноющие боли в поясничной области | 71 (67,8%) | 60 (83,3%) |
| Тошнота | 12 (11,4%) | 34 (47,2%) |
| Головная боль | 30 (28,5%) | 23 (31,9%) |

| | | |
|--|------------|------------|
| Слабость | 97 (92,3%) | 54 (75%) |
| Повышение Т тела | 51 (49%) | 43 (59,7%) |
| Повышение артериального давления | 10 (9,5%) | - |
| Отёчность век по утрам | 105 (100%) | 72 (100%) |
| Дизурические расстройства | 81 (77,1%) | 37 (51,4%) |
| Диспептические явления | 48 (45,7%) | 16 (22,2%) |
| Положительный симптом покалывания | 100 (95%) | 60 (83,3%) |
| Боли в животе по типу почечной колики | - | 12 (16,6%) |
| Ночной энурез | 34 (32,3%) | 8 (11,1%) |

У восьми детей при остром течении заболевания дизурические расстройства купировались в период обратного развития симптомов.

В 34 случаях ночное недержание мочи сохранялось и в периоде клинико-лабораторной ремиссии хронического пиелонефрита.

Общий анализ крови характеризовался повышением СОЭ выше 25 мм/час у всех детей с острым течением пиелонефрита, у 42 детей (40%) с хроническим рецидивирующим течением пиелонефрита. При латентном пиелонефрите изменений со стороны общего анализа крови выявлено не было.

У части больных острым и рецидивирующим процессом определялась диспротеинемия за счет повышения γ -глобулинов, увеличения С-реактивного протеина.

Мочевой синдром характеризовался во всех случаях патологической лейкоцитурией различных степеней (от 20-32 лейкоцитов в поле зрения до лейкоцитурии, неподдающейся подсчету), «мягкой» протеинурией, бактериурией. В ряде случаев в моче определялась микрогематурия в виде единичных эритроцитов канальцевого происхождения. У всех детей с синдромом гематурии пиелонефрит развивался на фоне оксалатно-кальциевой кристаллурии. Динамика мочевого синдрома зависела от течения заболевания.

При остром течении пиелонефрита средние сроки купирования

мочевого синдрома составили $21,7 \pm 2,76$ суток, в случае рецидивирующего течения $27,7 \pm 3,54$ суток, при латентном пиелонефрите мочевого синдром наблюдался практически постоянно.

При анализе взаимосвязи основных клинико-анамнестических признаков с симптоматикой ХП у девочек выявлено, что важное место в развитии ХП занимают циститы, которые были выявлены у 10 (9%) обследованных, ранее перенесённые пиелонефриты у 105 (96,3%), вульвовагиниты в анамнезе - у 3 (2,7%), острый пиелонефрит, перенесённый в раннем возрасте – у 19 (17,4%), гипероксалурия – у 98(90%) детей.

У мальчиков важными патогенетическими факторами развития ХП были: цистит выявленный в анамнезе у 6 (8,8%) детей, острый пиелонефрит - у 30 (44%), гипероксалурия – у 61 (90%) больного.

Сопутствующая патология среди мальчиков была следующей: частые переохлаждения и простудные заболевания у 38 (34%), перенесённая пневмония выявленная в анамнезе у 2 (2,19%), бронхит – у 2 (2,19%), заболевания органов ЖКТ – у 10 (9,1%), гепатохолецистит у 10 (9,1%), лямблиоз кишечника – у 4 (4,3%), хронический тонзиллит в стадии обострения – у 4 (4,3%), острая ревматическая лихорадка – у 11 (12%), анемия 1 и 2 степени – у 91 (100%) больного.

Сопутствующая патология среди девочек была распределена следующим образом: бронхит – у 3 (1,89%), вегето-сосудистая дистония у 3 (1,89%) пациентов, заболевания ЖКТ – у 13 (8,22%), гепатохолецистит – у 13 (8,22%), лямблиоз кишечника – у 7 (4,43%), хронический тонзиллит в стадии обострения – у 12 (7,59%), острая ревматическая лихорадка – у 16 (10,1%), двусторонний аднексит – у 1 (0,63%), анемия 1 и 2 степени – у 158 (100%) больных.

Все эти факторы в той или иной степени, как у мальчиков, так и у девочек приводят к повреждению целостности клеток внутренних органов, усугубляя не только патологический

процесс в почках, но и состояние всего организма в целом [145, 161, 166, 170]. При этом, ведущую роль играет нарушение лимфооттока, лимфостаз, что способствует отёку интерстиция, создаёт предпосылки к поражению всех тканей почек, включая клубочковый аппарат.

Таким образом, начинаясь в мочевыводящих путях, воспалительный процесс постепенно распространяется на всю почку. Для адекватного ведения больных ХП важна дифференцировка вариантов течения этого заболевания: имеет место обструкция или нет, острый или хронический это процесс.

У детей с ХП по данным УЗИ у 67 (37,8%) больных преобладала двусторонняя локализация хронического воспалительного процесса, у 75 (42,4%) детей воспалительный процесс был правосторонним, у 35 (19,8%) больных отмечался левосторонний пиелонефрит, по нашему мнению, это связано с относительно меньшим количеством лимфатических узлов и сосудов на паранефральной клетчатке правой почки, чем с левой стороны. Патологические изменения при ХП характеризовались нечёткостью контуров почки у 40 (22,6%) детей, у 101 (57%) больного обнаружены увеличение в объёме поражённой почки, утолщение и уплотнение паренхимы, уплотнение сосочков имело место у 23 (13%) больных, у 42 (23,7%) больных выявлены признаки расширения и деформации чашечно-лоханочных структур. У 224 (90%) больных были обнаружены тени в лоханках (песок), повышение эхогенности паренхимы и наличие эхопозитивных включений размерами 0,2-0,7 см округлой формы.

Тубулоинтерстициальное повреждение - общий путь прогрессирования хронических заболеваний почек, ведущий к терминальной стадии функциональных нарушений вне зависимости от этиологического фактора [116, 265, 271].

Механизмы патогенеза изменений ТИГ можно условно разделить на 3 **взаимосвязанных и взаимоподдерживаемых** этапа: инфильтрация воспалительными клетками почечного

интерстиция, развитие интерстициального фиброза и формирование тубулярной атрофии [218, 220].

Эти механизмы реализуются путем активации межклеточных взаимодействий, включающих **регуляцию** посредством транскрипционных нуклеарных факторов (семейство NF) **генов**, кодирующих вазоактивные, воспалительные, просклеротические и противовоспалительные медиаторы и их рецепторы [33, 221]. При этом важная роль в регуляции фундаментальных клеточных ответов на иммунные и неиммунные формы повреждения отводится положительным (циклин и циклин-зависимая киназа) и отрицательным (ингибиторы циклин-зависимой киназы) клеточным регуляторным протеинам [301].

Наиболее значимым эффектом медиаторов является их действие как **локальных аутокринных и паракринных факторов**, что обеспечивается совпадением условий стимуляции секреции цитокинов и усиления экспрессии рецепторов на клетках- мишенях [14]. Только в присутствии выраженного и длительного повреждения происходит накопление в крови некоторых агрессивных факторов, интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, которые могут оказывать влияние на клетки дистантных органов [153, 154].

В качестве **инициальных эффектов** рассматриваются непосредственные и ишемические воздействия на тубулоинтерстициальную ткань, что в большей степени относится к первично интерстициальным заболеваниям; в присутствии гломерулопатий особое место отводится протеинурии [100, 140].

Наиболее **важными клеточными элементами**, участвующими в формировании ТИИ, являются проксимальные тубулярные клетки (ПТК), макрофаги/моноциты, фибробласты [181, 196, 284]. В единичном исследовании продемонстрировано значение дистальных канальцевых клеток.

В качестве **ключевых медиаторов** в настоящее время рассматриваются моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1) и ТФР- β [57, 93, 126]. Однако их эффекты опосредованы

множеством других факторов, среди которых наиболее отмечены ИЛ- 1, 2, 6, 8, интерферон- γ (ИНФ- γ), компоненты комплемента (С), ангиотензин (АТ) II, тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фибробластный фактор роста (FGF) и др. [58, 59, 191]. Поскольку ответ на повреждение в конечном счете зависит от соотношения активности провоспалительных, просклеротических и противовоспалительных медиаторов, важно влияние **«протективных»** факторов, таких как противовоспалительный ИЛ-10, инсулиноподобный (ИФР) и васкулярный эндотелиальноклеточный фактор роста (VEGF) [96].

Необходимо учитывать на различных этапах патогенеза повреждения ТИТ **многогранность и взаимообусловленность** инициальных эффектов, клеточных взаимодействий и функций их опосредующих медиаторов, включенных как в положительные, так и в отрицательные петли повреждения, механизмы которых до конца не изучены [148].

В целом, патогенез ТИИ можно представить как **процесс взаимодействия неиммунных и иммунных факторов**, включающих протеинурию, тубулярную ишемию, гипоксию, элементы перекисного окисления, белковые и ферментные факторы, уменьшение функциональной почечной массы, изменения реабсорбции тубулярной жидкости, иммунные клетки, цитокины, ростовые факторы и др. [198].

Ключевое событие на первом (индукционном) этапе – **повреждение** посредством тубулярной ишемии и протеинурии **проксимальных канальцевых клеток**, которые освобождают цитокины и факторы роста. Последние способствуют **привлечению макрофагов** и Т-лимфоцитов в интерстиций почек, которые в свою очередь секретируют цитокины и другие.

Цитокины и ростовые факторы стимулируют дальнейшее привлечение клеток в интерстиций, поддерживая и усиливая существующие изменения [209, 237, 258]. При этом происходит критическое событие 2 этапа - **увеличение в числе и активация** главных медиаторов фиброгенеза - **фибробластов**,

которые в здоровых почках находятся в спокойном состоянии и отвечают за поддержание экстрацеллюлярноматричного гомеостаза. Количество фибротических клеток нарастает **посредством 2 механизмов:** в частности, путем пролиферации резидентных интерстициальных фибробластов и эпителиально-мезенхимальной трансформации тубулярных эпителиальных клеток [13, 143].

Активация фибробластов происходит посредством 4 механизмов: путем стимуляции факторами роста, направленным клеточно-клеточным контактом, экстрацеллюлярным матриксом (ЭЦМ) через интегрины, окружающими условиями, такими как гипоксия, гипогликемия или гиперлипидемия [118].

Активированные фибробласты меняют свой фенотип подобно миофибробластам [48, 61] и начинают экспрессию *de novo* гладкомышечного актина. Они имеют увеличенные пролиферативные способности и синтезируют повышенное количество ЭЦМ. При этом происходит усиление экспрессии ингибиторов протеаз, которые предотвращают разрушение матричных белков [105]. Увеличенная матричная продукция в сочетании с уменьшенной матричной деградацией, которая усиливает отложение экстрацеллюлярно-матричного компонента, может быть условно разделена на две фазы: **воспалительного и поствоспалительного матричного синтеза.**

Первая -модель физиологической органной репарации. После нее еще возможно полное восстановление, как продемонстрировано в моделях на животных. 2 фаза принципиально отличает раневое заживление от склероза. В этом случае на фоне уменьшения степени интерстициальной целлюлярной инфильтрации фибробласты остаются активированными и ЭЦМ-компоненты откладываются постоянно в увеличивающемся количестве, ведя к нарушению органов функций и деструкции органной архитектуры [106, 109].

Расширение интерстиция **усугубляет тубулярное повреждение,** увеличивая гипоксию канальцевых клеток,

развившуюся в результате функционирования в условиях ишемии и повышенной протеиновой реабсорбции. Все это приводит к формированию тубулярной атрофии [128]. В результате воспалительных, склеротических и атрофических изменений идет прогрессивное снижение почечных функций [86, 282].

По мнению ряда авторов, центральную роль, в повреждении канальцевых клеток и последующих процессах, таких как клеточная пролиферация, апоптоз и экстрацеллюлярная матричная экспансия, играет гипоксия («кислородный» стресс) путем модификации белков и липидов, что обуславливает возможное применение антиоксидантов (флавоксатин) для лечения прогрессирующего интерстициального фиброза [286].

Качество протеинурии может иметь значение в развитии изменений ТИТ. По мнению ряда авторов, более высокая селективность соответствует менее выраженным ТИИ [179].

Однако, в исследовании группы итальянских ученых, проведенном у взрослых больных, установлена важность функции протеиновой реабсорбции, даже без сопутствующего повреждения гломерулярного фильтрационного уровня, феномена, определяющего тубулярную токсичность персистирующей протеинурии, в том числе низкомолекулярной [39]. Проксимальные тубулярные клетки секретируют множество медиаторов, среди которых ФНО- α , интерлейкины 1, 2, 6, 8, 15, 17, эндотелины 1, 3, компоненты комплемента, MCP-1, PDGF, TFR- β [228, 234, 241].

На первом этапе тубулоинтерстициального повреждения наиболее важную роль играют так называемые «**провоспалительные**» факторы (MCP-1, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-2, эндотелин-1, ИЛ-8), при этом у многих из них обнаружены дополнительные эффекты в отношении последующих изменений ТИТ.

В клинических условиях отмечено значимое повышение мочевого уровня ИЛ-6 в присутствии выраженных изменений ТИТ у детей с рефлюкс-нефропатией, одновременно с этим

гистологический анализ у части больных показал повышенное экспрессирование ИЛ-6 в канальцах [242].

Наиболее важным эффектом ФНО- α в сочетании с ИЛ-1 является стимуляция образования **моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1**, ключевого хемокина в отношении моноцитов, являющихся основным компонентом инфильтратов почечного интерстиция [259].

Помимо действия в отношении MCP-1, ИЛ-1 регулирует экспрессию другого макрофагального хемоаттрактантного фактора - остеопонтина [260]. Мощным активатором макрофагов является **интерферон- γ** . Его увеличенное местное образование активированными Т-клетками может, по-видимому, непосредственно, благоприятствовать привлечению моноцитов. Помимо этого ИНФ- γ индуцирует ген активного, главным образом, в отношении Т-лимфоцитов хемокина RANTES (regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted) и вызывает продукцию ИЛ-15, который имеет эффекты, сходные с действиями ИЛ-2 (стимуляция пролиферации Т-лимфоцитов) [262, 275].

Активация ПТК инфильтрированными Т-клетками увеличивает и удерживает местные воспалительные ответы через хемокиновую продукцию, различно опсредованную растворимыми и клеточно-контакт зависимыми факторами [293, 295].

Участие **ИЛ-8** как провоспалительного фактора в патогенезе ТИИ, по-видимому, наиболее значимо при пиелонефрите в связи с его большей направленностью в отношении нейтрофилов [294]. Это подтверждает увеличенная мочевая экскреция ИЛ-8 у взрослых больных с хроническим пиелонефритом в сравнении с тем же показателем у пациентов с гломерулонефритом [296], однако уровень ИЛ-8 в моче в зависимости от степени изменений ТИТ при ХГН в этом исследовании не представлен.

В моделях на животных установлено, что в прогрессировании ТИИ вследствие острого пиелонефрита имеет значение

экспрессия ИЛ-8-рецепторов, дисфункция которых изменяет трансэпителиальную нейтрофильную миграцию и способствует разрушению тканей [248].

Помимо указанных факторов на привлечение моноцитов оказывает влияние протеинурия путем продуцируемых ПТК липидных хемоаттрактантов - комплексов альбумина и жирных кислот [31]. Координированная регуляция молекул, ответственных за привлечение и активность макрофагов, фундаментальный ответ на тубулоинтерстициальное повреждение, зависит от интактности ренин-ангиотензиновой системы. Другие факторы, такие как ИНФ- γ , ИЛ-10, кортикостероиды, ингибируют продукцию коллагена I типа. За исключением ИНФ- γ , они действуют на транскрипцию соответствующего гена [59, 79].

Механизмы поражения канальцевых клеток, имеющие место в начале развития тубулоинтерстициального повреждения, оказываются значимыми и в последующем, усугубляясь по мере нарастания ТИН и вызывая в конечном счете **атрофию канальцевого эпителия**. Определенное значение в гибели резидуальных ренальных клеток принадлежит **апоптозу**, который ведет к медленному прогрессивному уменьшению клеток, кульминацией чего является атрофия и малоклеточный фибротический тубулоинтерстициальный склероз [246, 288].

Помимо изучения агрессивных в отношении тубулоинтерстициальной ткани факторов, имеют место единичные наблюдения протективных химических факторов.

Потенциальным протективным эффектом может обладать ИЛ-10, поскольку является сильным ингибитором активности макрофагов, в том числе и их функционирования в роли антигенпредставляющих клеток и, следовательно, ингибирует Т-лимфоцитарные реакции [242]. Повышение уровня продукции ИЛ-10 обуславливает ФНО- α и в значительно меньшей степени, ТФР- β [113]. При этом существует регуляция ФНО- α по принципу обратной связи с ИЛ-10 [242]. Помимо этого, являясь основным противовоспалительным цитокином, ИЛ-10 угнетает

секрецию ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 [234, 237] посредством ингибции экспрессии главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) II класса активированных моноцитов/макрофагов [210]. Обнаружены негативные эффекты ИЛ-10: увеличение нейтрофильной инфильтрации в очаге острого воспаления посредством индукции E-селектина [228], повышение пролиферации и дифференцировки В-клеток, увеличение антителозависимой клеточной цитотоксичности [241].

Таким образом, известные к настоящему времени научные факты расширяют понимание патогенетических механизмов хронического почечного повреждения. Недавние экспериментальные и, в значительно меньшей степени, клинические исследования продемонстрировали роль иммунных и неиммунных механизмов в формировании изменений ТИТ.

Последние наблюдения, касающиеся событий, которые регулируют этот процесс, могут направить дальнейшее изучение к определению новых подходов к диагностике (мочевая экскреция цитокинов и факторов роста) и лечению хронических заболеваний почек [250, 278, 293].

В целом, несмотря на признание определяющего значения ТИТ в функционировании почки в физиологических и патологических условиях механизмы патогенеза ТИИ у человека изучены недостаточно, клинических наблюдений крайне мало, исследования в детском возрасте - единичные.

Комплексное изучение взаимодействия агрессивных и протективных факторов в патогенезе ТИИ в клинических условиях не проводилось. Не определены наиболее неблагоприятные условия, способствующие формированию тубулоинтерстициального повреждения, нет его четких диагностических критериев [273, 287]. Это положение послужило основанием для проведения наших исследований.

Для построения концептуальной модели прогрессирования пиелонефрита в детском возрасте важным, по нашему мнению, является определение роли нарушения функционального состояния почек в этом процессе.

Исследованный контингент включал в себя: 72 детей с острым пиелонефритом, 105 детей с рецидивирующим и 72 детей – с латентным течением заболевания в возрасте от 4 до 15 лет. Давность заболевания составила от 1 года до 10 лет.

Показатели функционального состояния почек оценивались в острый период болезни, в период формирования клинико-лабораторной ремиссии, через 1 год и через 3 года после острого периода.

Динамика основных показателей ренальной функции у детей I, II и III групп в процессе формирования ремиссии представлена в таблицах 4.1.

Период обострения заболевания у детей с ХП характеризовался нарушением ренальной функции преимущественно за счет ее канальцевой составляющей. Нарушение функции проксимального канальца было умеренно выражено в виде снижения канальцевой реабсорбции до $97,11 \pm 0,94\%$. На высоте воспаления понижалась концентрационная функция (относительная плотность мочи max $1016 \pm 0,71$), а также функции дистального канальца, о чем свидетельствовали пониженные показатели ацидо- и аммионогенеза (до $25,3 \pm 0,45$ мкг/сут и до $31,0 \pm 0,52$ мкг/сут соответственно).

В активном периоде болезни отмечалось небольшое повышение суточной протеинурии до 350 мг/сут, которое расценивалось нами как проявление канальцевой дисфункции на высоте воспалительного процесса. Азотовыделительная функция и электролитный состав крови не страдали.

От проведения динамической нефросцинтиграфии в остром периоде заболевания мы решили воздержаться. В группе детей с острым пиелонефритом (72 детей) изменения ренальной функции имели несколько другие тенденции (табл. 14). Нарушения ренальной функции касались, в основном, канальцевой составляющей, показатели функции клубочков оставались не нарушенными в течение всего периода наблюдения. В периоде

манифестации отмечалось нарушение концентрационной функции, и оставалась сохранным.

Однако состояние дистальных канальцев, снижение титруемой кислотности и аммиака мочи, было нарушенным в течение более длительного времени.

Таким образом, при пиелонефрите уровень суточной протеинурии отражает степень тубулярных нарушений. В течение трех лет наблюдения 9 пациентам была проведена динамическая сцинтиграфия, у 6 из них были выявлены умеренные симметричные нарушения накопительно-выделительной функции, которые появились поздно, когда после перенесенного пиелонефрита прошло около трех лет.

Таблица 14

Показатели функционального состояния почек у детей в активную фазу при различных патогенетических формах пиелонефрита у детей с длительностью заболевания до 5 лет

| Наименование показателя | У здоровых детей | При остром пиелонефрите | Рецидивирующий ХП | Латентный ХП |
|---|------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Функциональное состояние дистального отдела канальцев | | | | |
| Относительная плотность мочи | | 1017±0,54 P<0,001 | 1016 ±1,49 P<0,001 | 1020±0,76 P>0,1 |
| Max m | 1022±0,62 1010±0,42 | 1002 ±0,33 P<0,001 | 1003 ±1,62 P<0,001 | 1001 ±0,97 P<0,001 |
| Суточная экскреция титруемых к-т (мкг/сут) | 51,0±2,8 | 26,3±0,62 P<0,001 | 25,3±0,45 P<0,001 | 22,3±0,52 P<0,001 |
| Суточная экскреция аммония (мкг/сут) | 46,8±1,2 | 34,1±0,77 P<0,001 | 31,0±0,52 P<0,001 | 29,67±0,58 P<0,001 |
| АК | 0,478 | 0,56 | 0,55 | 0,57 |

| | | | | |
|---|------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Оксалурия, мг/сут | 25±2,4 | 47,8±2,5 | 49,3±1,42 | 51,0±2,44 |
| Суммарная функция почек | | | | |
| Креатинин (мкмоль/л) | 98,6±7,8 | 78,19±1,23 P<0,001 | 101,3±0,87 P<0,001 | 101,9±0,91 P<0,001 |
| Мочевина (ммоль/л) | 5,7±0,8 | 4,85±0,11 P>0,1 | 5,21±0,97 P>0,1 | 5,4±0,12 P>0,1 |
| Калий крови (ммоль/л) | 4,98 ±1,18 | 3,9±0,76 P>0,1 | 4,2±0,95 P>0,1 | 4,63±0,78 P>0,1 |
| Суточная экскреция белка (мг/сут) | 0,02±0,003 | 0,18±0,03 P<0,001 | 0,17±0,02 P<0,001 | 0,19±0,03 P<0,001 |
| Осмолярность мочи (ммоль/ сут) | 1000±200 | 679,2±10,5 P<0,001 | 636,6±11,3 P<0,001 | 651,5±16,3 P<0,001 |

Примечание: P–достоверность различия между показателями здоровых и у детей с хроническим пиелонефритом.

Таким образом, нарушение функционального состояния почек в условиях активной фазы воспаления имеет двойное значение. С одной стороны можно прогнозировать исход по изменению ренальной функции. Судя по всему, у ряда детей имеется первичный дефект тубулярной системы, который обуславливает стертую реакцию на воспаление функционального состояния при исходе в хронический пиелонефрит. Это предположение соответствует современным воззрениям на пиелонефрит (особенно на вторичный развившийся на фоне гипероксалурии), как на полигенно наследуемое заболевание с предполагаемым первичным дефектом тубулоинтерстициальной ткани [188, 204, 219, 245, 267].

В тоже время, нельзя отрицать патогенетическое значение функциональных нарушений в поддержании хронического воспаления. Изменения ренальной функции при хроническом

пиелонефрите зависели от формы болезни и длительности течения воспалительного процесса. Среди наблюдавшихся детей с хроническим течением болезни 68 имели давность заболевания менее 5 лет. Результаты исследования ренальной функции этих детей представлены в таблице 4.1.

Обращает на себя внимание отсутствие нарушения концентрационной функции почек при относительно небольшой давности заболевания. Исключение составляет период обострения при рецидивирующем пиелонефрите, когда происходит нарушение функции канальцев вследствие острого воспаления, отека и метаболических внутриклеточных нарушений в клетках канальцевого эпителия.

В отличие от концентрирования мочи функция ацидо- и аммиогенеза были нарушены у большинства больных с хроническим пиелонефритом. Вероятно, степень поражения канальцевого аппарата более значительна, чем кажется на первый взгляд. Нарушение функции дистальных канальцев связано как с постоянно поддерживаемым воспалением, а также с постепенным развитием склеротических процессов в канальцевом аппарате, что было показано ранее. Определение экскреции аммиака основывается на установлении противодействия уровню метаболического ацидоза.

Определение АТ даёт более точное представление о выделении почками водородных ионов, чем рН мочи. Сопоставление с другими показателями (количество NH_3 в моче, рН мочи, рН крови) имеет большое значение для оценки кислотно-щелочного равновесия в организме.

Установлено, что у больных с латентным ХП до лечения наблюдалось более низкое содержание NH_3 , АТ в моче $29,67 \pm 0,58$ ммоль/сут, $22,3 \pm 0,52$ ммоль/сут ($P < 0,001$), что свидетельствует о более высокой тенденции к появлению ацидоза по сравнению с рецидивирующим ХП $31,0 \pm 0,52$ ммоль/сут, $25,3 \pm 0,45$ ммоль/сут ($P < 0,001$). При этом АК у детей с рецидивирующим ХП составлял

55%, а у детей с латентным ХП 57%, тогда как у здоровых детей этот показатель был равен 47,8%.

Следовательно, участие почек детей с ХП в стадии обострения в регуляции кислотно-основного гомеостаза осуществлялось в основном за счёт активного выделения водородных ионов в виде аммиака, нежели АТ.

Наличие у детей с хроническим пиелонефритом (рецидивирующим и латентным) постоянной минимальной протеинурии во все периоды заболевания позволяет предположить вовлечение и проксимального отдела канальцев.

Полученные данные соответствовали результатам динамической нефросцинтиграфии с тубулотропным препаратом МАG-3, проведенной у всех детей этой группы в периоде ремиссии. У большинства пациентов выявлено умеренное симметричное нарушение накопительно-выделительной функции.

Среди детей, страдавших хроническим пиелонефритом, нами была выделена группа из 37 детей (24 с рецидивирующим и 13 с латентным пиелонефритом) давность заболевания которых составил более 5 лет. В этой группе имелись два ребенка, у которых хронический пиелонефрит развился на фоне врожденной патологии спинного мозга, приведшей к нарушениям функции тазовых органов. У этих детей болезнь протекала более 10 лет и привела к уменьшению количества действующих нефронов, что проявлялось признаками хронической почечной недостаточности. Имелись нарушения азотовыделительной функции, гиперкалиемия, гипокальцемия, снижение клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции. Нарушения функции канальцев проявлялось снижением относительной плотности мочи, ацидо- и аммонιοгенеза.

Остальные дети этой группы имели нарушения функционального состояния почек разной степени выраженности, в целом более значимые, чем при давности болезни менее 5 лет. Показатели ренальной функции в этой группе представлены в таблице 15. Нарушения функции почек касались в основном

канальцевого аппарата. Показатели суммарной функции нарушены не были.

В отличие от детей с небольшой давностью заболевания в этой группе появились признаки снижения концентрационной функции почек при латентном пиелонефрите. Снижение концентрационной функции выявлено у 7 детей (46,2%) с латентным течением заболевания. Все они имели гипероксалурию. При рецидивирующем течении пиелонефрита концентрационная функция снижалась в периоды обострения и восстанавливалась в периоде ремиссии независимо от длительности заболевания.

Нарушения функции дистального (ацидо- и аммиогенез) и проксимального (протеинурия) канальцев выявлялись у большинства детей с длительно текущим заболеванием, однако степень выраженности их не зависела от давности болезни.

В тоже время, анализ нефросцинтиграмм показал более выраженные нарушения канальцевой функции у детей с большей давностью заболевания. Это были в основном симметричные нарушения накопительно-выделительной функции, но абсолютные значения показателей были большими.

Таблица 15

Показатели функционального состояния почек при хроническом пиелонефрите у детей с длительностью заболевания более 5 лет

| Наименование показателя | У здоровых детей | Рецидивирующий ХП | Латентный ХП |
|--|-------------------------|--------------------------|----------------------|
| Функциональное состояние дистального отдела канальцев | | | |
| Относительная плотность мочи Max m | 1022±0,62 | 1017 ±0949 P<0,001 | 1017±0,98 P<0,001 |
| | 1010±0,42 | 1005 ±2,71 P<0,001 | 1003±0,98 P<0,001 |

| | | | |
|--|------------|-----------------------|-----------------------|
| Суточная экскреция титруемых к-т (мкг/сут) | 51,0±2,8 | 22,8±1,5 P<0,001 | 20,4±1,3 P<0,001 |
| Суточная экскреция аммония (мкг/сут) | 46,8±1,2 | 30,2±1,3 P<0,001 | 28,9±1,0 P<0,001 |
| Оксалурия, мг/сут | 25±2,4 | 50,8±2,7 | 52,3±2,52 |
| Суммарная функция почек | | | |
| Креатинин (мкмоль/л) | 98,6±7,8 | 108,4±1,7 P<0,001 | 109,6±1,8 P<0,001 |
| Мочевина (ммоль/л) | 5,7±0,8 | 5,6±0,92 P>0,1 | 5,7±0,8 P>0,1 |
| Калий крови (ммоль/л) | 4,98±1,18 | 5,2±1,03 P>0,1 | 5,90±1,72 P>0,1 |
| Суточная экскреция белка (мг/сут) | 0,02±0,003 | 0,23±0,041 P<0,001 | 0,25±0,07 P<0,001 |
| Осмолярность мочи (ммоль/сут) | 1000±200 | 616,6±9,3 P<0,001 | 621,5±12,3 P<0,001 |

Примечание: P–достоверность различия между показателями здоровых и у детей с хроническим пиелонефритом

С целью более полного представления о состоянии ренальной функции мы провели ее оценку. Наиболее значимыми в нарушении ренальной функции были показатели ацидо- и аммонийногенеза, суточная протеинурия, а также показатель максимального времени динамической нефросцинтиграфии.

Оценивая результаты системного анализа, можно предположить, что ренальная функция меняется по-разному в зависимости от исхода заболевания.

В целом, тенденция такова, что в остром периоде функциональное состояние почек снижается за счет нарушения концентрационной функции и функции дистального канальца.

В основе выявленных нарушений лежат воспалительные изменения тубулоинтерстициальной ткани, токсическое действие возбудителя.

В периоде формирования ремиссии происходит увеличение ренальной функции. Почка функционирует интенсивнее, чем в условиях нормы, что, по всей видимости, носит компенсаторный характер. При различных исходах острого пиелонефрита сохраняется описанная тенденция, но при выздоровлении разброс признака более выражен, почка реагирует на воспаление более ярко. При переходе в хроническое течение почка более интактна.

Результаты системного анализа ренальной функции у детей с хроническим пиелонефритом показывают, что степень нарушения функционального состояния почек увеличивается при длительно текущем воспалительном процессе в почечной ткани (табл.4.2). У детей с рецидивирующим пиелонефритом при давности заболевания более 5 лет снижение ренальной функции (в периоде обострения) - более выражено. При латентном течении заболевания сохраняется подобная тенденция, когда дети с длительно текущим заболеванием имеют более низкие показатели ренальной функции. Из рассчитанных весовых коэффициентов наиболее значимыми в нарушении ренальной функции были показатели ацидо- и аммиогенеза, суточная протеинурия, а также показатель максимального времени динамической нефросцинтиграфии.

Нарушения ренальной функции у детей с хроническим пиелонефритом обусловлено постоянно поддерживающимся воспалением в тубулоинтерстициальной ткани почки и наличием склеротических процессов в канальцах. Велика вероятность и наличия первичного дефекта канальцевого аппарата у детей с пиелонефритом на фоне гипероксалурии. Степень нарушений больше, чем при остром процессе и не компенсируется в периоде ремиссии. Хотя выявленные нарушения функционального состояния почек не приводят к нарушениям гомеостаза, сами по себе они способны внести вклад в хронизацию процесса.

ГЛАВА 3. СОСТОЯНИЕ БЕЛКОВОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ПИЕЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ, РОЛЬ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Обширный клинический и экспериментальный материал по проблеме «Белковый обмен и почки» накоплен в практике и широко представлен в отечественной и зарубежной литературе. В данной главе мы решили рассмотреть патогенетическую роль нарушений обмена белка в развитии пиелонефрита. Анализы белкового обмена основывались на следующих параметрах - общий белок крови, уровень альбумина, уровень фракции глобулинов, уровень мочевины, креатинина, показатели функционального состояния альбумина, экскреции оксипролина с мочой.

Для оценки патогенетической роли нарушений обмена белка в развитии пиелонефрита было обследовано 249 детей в возрасте от 4 до 15 лет (72 –с острым, 105 -с рецидивирующим и 72 -с латентным течением заболевания).

Определяли показатели белкового обмена (общий белок сыворотки, белковые фракции, общую и эффективную концентрацию альбумина, связывающую способность альбумина, коэффициент изменённого альбумина и индекс токсичности в сыворотке крови).

В качестве маркера мембранопатологических и склеротических процессов в канальцевом аппарате почек мы исследовали уровень экскреции оксипролина с мочой в процессе течения заболевания. Показатели белкового метаболизма оценивались в острый период болезни, в период формирования клинико-лабораторной ремиссии, через 1, 2 и 3 года после периода обострения.

Для целостного представления о роли нарушений белкового обмена в процессе формирования хронического пиелонефрита

нами проведен анализ полученных показателей. Мы учитывали также такие показатели, как уровень мочевины и креатинина сыворотки.

Изучали состояние альбумина сыворотки крови у всех обследованных методом флуоресцентных зондов при помощи зонда К-35. Конформационная перестройка молекулы сывороточного альбумина при связывании его с флуоресцентным зондом К-35 прямо пропорциональна интенсивности флуоресценции (Е.В. Королик с соавт., 1999). Интенсивность флуоресценции зонда К-35 измерялась на флуориметре «АКЛ-01» (Россия, завод им. В.А. Дегтярева, г. Ковров) при длине волны возбуждения 420 нм и длине волны испускания 530 нм. Результаты выражались в единицах концентрации. Калибровка на значение эффективной и общей концентрации сывороточного альбумина осуществлялась по имитаторам состава сыворотки крови ГСО 6996-91, откалиброванными на значения эффективной и общей концентрации альбумина в лаборатории кафедры медицинской и биологической химии СамГосМИ г. Самарканда.

Кровь брали всем больным строго по медицинским показаниям из локтевой вены в 1-й день поступления и при выписке из стационара. Сыворотку крови получали из цельной крови по общепринятой методике, хранили ее до проведения измерений при 15°С не более 2-х недель. Значение общей и эффективной концентрации альбумина определяли с помощью набора «Альбумин - UTS» (производство ООО «Эйлитон» по заказу ЗАО «А/о Юнимед») в кварцевых кюветах сечения 1 на 1 см. Первый измеряемый параметр отражает общую концентрацию альбумина в сыворотке и практически совпадает с концентрацией альбумина, измеренной унифицированными клиническими методами (Миллер Ю.И., Добрецов Г.Е., 1998; Ф.А. Тугушева с соавт., 1998).

Второй измеряемый параметр назван эффективной концентрацией альбумина, он зависит как от концентрации альбумина, так и от структуры его связывающих центров.

Показатели связывающая способность альбумина и индекс токсичности рассчитывали по формулам: $ССА = (ЭКА / ОКА) * 100\%$, $ИТ = (ОКА / ЭКА) - 1$, где ОКА - общая концентрация альбумина в г/л, ЭКА – эффективная концентрация альбумина, эквивалент «здорового» альбумина, измеренный флуоресцентным методом с зондом К-35, в г/л.

Под «эффективностью» понимается способность альбумина связывать различные вещества в специфических активных центрах собственной молекулы. Показатель связывающей способности альбумина рассматривается, как критерий конформационно-функционального состояния сывороточного альбумина, так как он зависит только от структуры связывающих центров альбумина состояние которых коррелирует с конформацией белковой глобулы. Его значение дает так же представление о наличии «свободных» центров в глобуле белка, способных к комплексообразованию, то есть характеризует удельную функциональную активность альбумина по связыванию веществ.

Связывающая способность альбумина не зависит от общей концентрации альбумина в крови и выражается в процентах (Миллер Ю.И., 1993; Карякина Е.В. 2004).

По величине эффективной концентрации альбумина и связывающей способности можно судить о полноценности альбумина, способности его выполнять свои функции и о степени блокирования альбуминовых центров при патологии (Грызунов Ю.А., Лукичева Т.Н., 1994).

Индекс токсичности отражает степень накопления гидрофобных токсических лигандов, в норме транспортируемых альбумином, в клетках, показывает величину дисбаланса между поступлением токсинов в кровь и их детоксикацией путем сорбции на альбумине (В.Б. Гаврилов с соавт., 2004), а так же долю альбумина, связанного с метаболитами (Л.А.Данилова с соавт., 2003).

Концентрацию изменённого альбумина (КИА) рассчитывали по формуле: $КИА = ОКА - ЭКА$ (г/л).

Клинические, инструментальные и специальные биохимические исследования проведены в сопоставлении с контрольными данными полученными у 25 здоровых детей сопоставимого возраста (\pm) и пола (9 мальчиков и 16 девочек).

В качестве метаболической характеристики мембранопатологических процессов почечной ткани вследствие воспалительного процесса нами было использовано определение оксипролина мочи, который является маркером склеротических процессов канальцевого аппарата. Исследования проводились на базе кафедры медицинской и биологической химии СамГосМИ.

В обычной химической пробирке к 2,5 мл мочи прибавляют 2,5 мл концентрированной соляной кислоты, пробирку запаивают и содержимое гидролизуют 16 часов при температуре 105°C. Перед определением ампулу вскрывают, гидролизат нейтрализуют 2,5 N раствором NaOH до слабокислой реакции по универсальному индикатору. Нейтрализованный гидролизат переносят в мерную колбу емкостью 25 мл и доводят объем до метки дистиллированной водой. Затем гидролизат фильтруют через бумажный фильтр. К 1 мл нейтрализованного разбавленного гидролизата прибавляют 2 мл изопропилового спирта, содержимое тщательно перемешивают. При перемешивании прибавляют 1 мл окислителя, а через 4 мин - 2 мл реактива Эрлиха. Смесь тщательно перемешивают и помещают на водяную баню при температуре 60°C на 21 мин. Затем пробирки охлаждают проточной водой и оставляют при комнатной температуре на 1 час. После этого оптическую плотность окрашенных растворов измеряют на ФЭК при длине волны 562 нм в кюветах с толщиной рабочего слоя 1,0 см.

Мы оценили состояние белкового обмена у 177 детей с хроническим течением пиелонефрита. Из них 105 детей были с рецидивирующим и 72 с латентным течением заболевания (рис. 3).

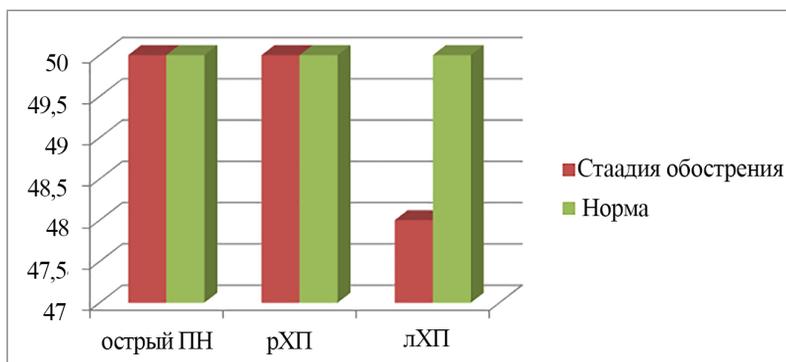


Рис. 3. Показатель ОКА в стадии обострения при различных формах заболевания детей

При рецидивирующем пиелонефрите в периоде обострения и в периоде ремиссии состояние белкового метаболизма сохраняло тенденции, выявленные нами при остром течении процесса. Мы не обнаружили значимого снижения уровня общего белка сыворотки ($67,6 \pm 0,25$ г/л) и общей концентрации альбумина ($49,23 \pm 0,28$ г/л) (табл. 16). Незначительные потери белка, вызванные лихорадочным состоянием, компенсируются белково-синтетической функцией печени. В связи с тем, что обострения пиелонефрита в современных условиях протекают преимущественно в виде малосимптомных вариантов, лихорадочные состояния встречались у детей этой группы редко. Термической инактивации ферментов печени не происходило, что позволило сохранить нормальный уровень синтеза белка.

Таблица 16

Показатели функционального состояния альбумина в период обострения при различных патогенетических формах пиелонефрита у детей

| Показатели | ОБ (г/л) | ОКА (г/л) | ЭКА (г/л) | КИА (г/л) | ССА (%) | ИТ усл.ед. |
|------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Остр. ПН | $67,5 \pm 0,27$ P>0,1 | $50,3 \pm 0,33$ P>0,1 | $34,0 \pm 0,18$ P<0,001 | $16,1 \pm 0,29$ P<0,001 | $67,4 \pm 0,44$ P<0,001 | $0,47 \pm 0,09$ P<0,001 |

| | | | | | | |
|----------|--------------------|---------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Рецид ХП | 67,6±0,25 P>0,1 | 49,23±0,28 P>0,1 | 32,04±0,26 P<0,001 | 17,1±0,37 P<0,001 | 64,8±0,65 P<0,001 | 0,54±0,01 P<0,001 |
| ЛатентХП | 64,7±0,37 P>0,1 | 47,9±0,24 P>0,1 | 33,6±0,3 P<0,001 | 14,3±0,38 P<0,001 | 69,7±0,72 P<0,001 | 0,43±0,01 P<0,001 |

Примечание: P–достоверность различия между показателями здоровых и у детей с хроническим пиелонефритом

Период обострения также как и острый процесс характеризуется снижением эффективной концентрации альбумина, но в большей степени выраженности (32,04±0,26 г/л). Снижение этого показателя сопровождается уменьшением связывающей способности альбумина до 64,8±0,65% (рис.4).

Выявленные изменения, по всей видимости, связаны с более выраженной и сохраняющейся длительное время интоксикацией. В организме происходит избыточное накопление токсических метаболитов, вызывающих состояние эндотоксикоза и нарушение гомеостаза. Известно, [12, 21] что характер интоксикации, ее интенсивность при той или иной патологии определяют скорость распада белковых структур.

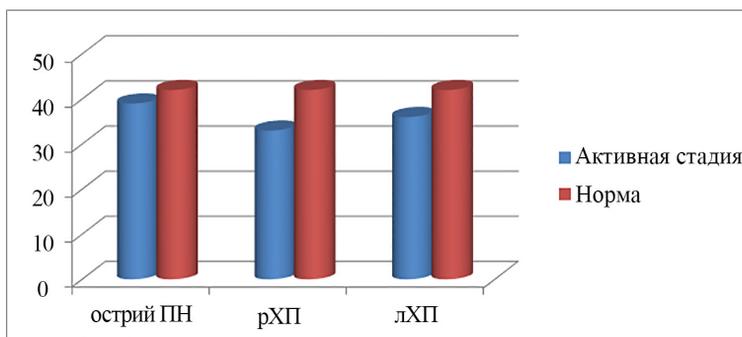


Рис.4. Показатель ЭКА в стадии обострения при различных формах пиелонефрита у детей

Интоксикация организма является фактором способным поддерживать первую фазу метаболической реакции,

сопровождающуюся катаболическим сдвигом в белковом обмене. Вероятно, интоксикация способствует сенсibilизации и снижению устойчивости тубулярного эпителия к адгезии патогенной микрофлоры.

Это увеличивает проницаемость мембран для токсинов, иммунных комплексов и конечных продуктов перекисного окисления липидов [9]. Наличие интоксикации подтверждает высокий уровень индекса токсичности, определяющийся во все периоды болезни (рис. 5).

Латентное течение пиелонфрита характеризуется с одной стороны менее выраженными, но стойкими изменениями со стороны белкового обмена. Мы не увидели практически никакой динамики показателей функционального состояния альбумина за весь период наблюдения. В этой группе детей впервые мы обратили внимание на снижение не только эффективной концентрации альбумина, но и общей. Полученные данные позволяют косвенно предполагать наличие у детей с вялотекущим процессом в почках нарушений белково-синтетической функции печени.

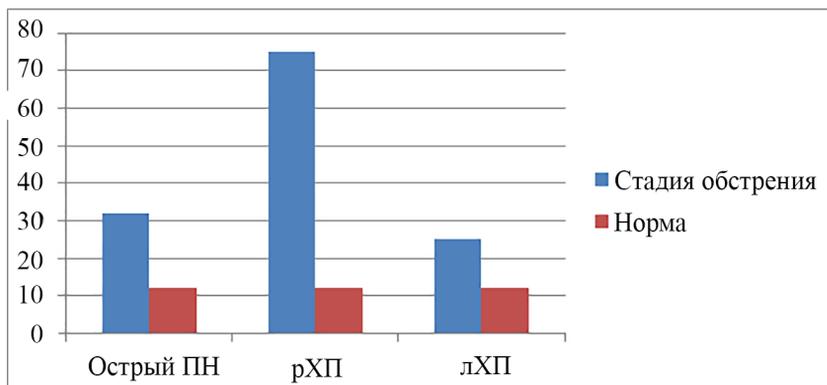


Рис.5. Показатель ИТ в стадии обострения при различных формах заболевания у детей

Печень в условиях постоянного воспаления в организме, интоксикации, иммунных нарушений не в состоянии обеспечить компенсацию катаболического обмена белка.

Эффективная концентрация альбумина оставалась сниженной в меньшей степени, чем при рецидивирующем процессе. Это свидетельствует о наличии компенсаторных процессов в печени, когда альбумина синтезируется меньше, но он качественно более полноценен, что является, по всей видимости, приспособительной реакцией в условиях постоянного воспалительного процесса. Уровень «модифицированного», конформационно измененного альбумина в крови в этом случае ниже, что позволяет в большей степени, чем при других вариантах течения процесса сохранить его функцию.

Повышения этих показателей в процессе течения болезни не отмечено, что служит подтверждением хронического течения заболевания.

Компенсаторные процессы в организме отражаются и динамикой такого показателя, как связывающая способность альбумина. Оставаясь более низким, чем в условиях нормы (рис. 6), уровень его выше (при латентном ХП), чем при более активном течении воспаления.

Более высокая связывающая способность альбумина обеспечивает реакции связывания гидрофобных лигандов не только за счет гидрофобных связей [21, 28], водородных мостиков (вовлекают во взаимодействие слабые кислоты, амины), но и электростатических взаимодействий (связывают органические и неорганические электролиты). Этот механизм позволяет, по всей видимости, поддерживать менее высокий уровень интоксикации, чем при других вариантах течения пиелонефрита, что отражает такой показатель как индекс токсичности.

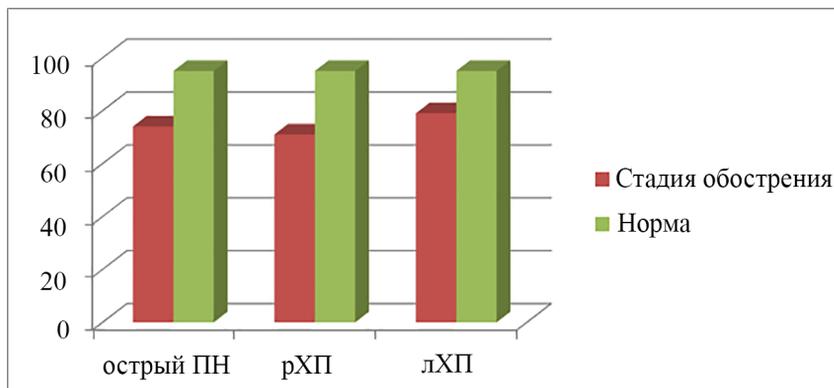


Рис. 6. Показатель ССА в стадии обострения при различных формах пиелонефрита у детей

Выявленные изменения функционального состояния альбумина вносят определенный вклад в хронизацию пиелонефрита, так как тесно взаимосвязаны с функционированием неспецифической эффекторной системы организма [31, 39].

Альбумин в настоящее время рассматривают как один из антиоксидантных факторов, лимитирующих перекисные процессы и обрывающий цепи свободнорадикальных реакций. Он способен полностью обращать выработку нейтрофилами человека супероксидного анионрадикала, индуцированного добавлением цис-ненасыщенных жирных кислот. Нарушение функционального состояния альбумина нарушает его антиадгезивное действие на прикрепление бактерий к клеткам внутренних органов [74, 79].

При хроническом течении пиелонефрита вероятно происходит деспирализация молекулы белка. Конформационные изменения приводят к образованию дискретных форм альбумина, о чем свидетельствует выявленное нами снижение связывающей способности альбумина. Это оказывает влияние как на связывающую, так и на транспортную функцию альбумина,

изменяется его физико-химические свойства. Альбумин имеет ограниченные возможности связывания лекарств, в первую очередь антибиотиков, что имеет принципиальное значение в лечении пиелонефрита и играет определенную роль в хронизации процесса.

Известно о наличии минимум двух центров связывания гидрофобных лекарств. Центр 1 находится в субдомене ПА, его маркером связывания являются варфарин и фенилбутазон. Центр 2 находится в субдомене ША и его маркеры- иопановая кислота и бензодиазепам (Yamasaki K. et al., 1994). Конформация и, соответственно, связывающие свойства альбумина зависят от многих факторов. Среди них РН, ионная сила, ионный состав, температура среды (Kasai-Morita et al., 1987; Кайваряйнен А.И., соавт.,1985), конкуренция со стороны других лигандов (Hiraoka A. et al.,1992; Enescu M. et al.,1993), аллостерическое конформационное действие различных соединений (Russeva V. Et al.,1994; Hayball P.J. et al.,1994). Многие из приведенных факторов присутствуют при хроническом пиелонефрите и оказывают свое патологическое воздействие на функционирование альбумина.

Для характеристики белкового метаболизма при пиелонефрите у детей мы использовали также исследование экскреции оксипролина с мочой. Аминокислота оксипролин является своеобразным метчиком соединительной

ткани. Она содержится преимущественно в коллагене и в небольших количествах в эластине. При регенераторных процессах во многих органах, которые сопровождалась склерозированием обнаружено повышение содержания оксипролина в биологических жидкостях (в крови и моче) [110, 200, 203]. Поэтому этот тест был выбран нами в качестве метаболической характеристики регенерации почечной ткани в ходе воспалительного процесса. Наличие склерозирования расценивалось нами как маркер хронизации (табл.17).

Таблица 17

Экскреция оксипролина (мг/сут) с мочой при пиелонефрите у детей в зависимости от возраста, течения и периода заболевания

| Возрастные группы | Хронический пиелонефрит период обострения | |
|-------------------|---|----------------------|
| | Рецидивирующее течение | Латентное течение |
| 4-7 лет | 44,96±0,18 P>0,1 | 49,6±0,56 P<0,001 |
| 7-15 лет | 40,94±0,68 P>0,1 | 48,6±0,5 P<0,001 |

Примечание: P–достоверность различия между показателями здоровых и у детей с хроническим пиелонефритом.

Следует отметить, что несмотря на повышение уровня метаболита коллагена в группе, эти изменения были неоднородными. Об этом свидетельствует большой разброс значений признака. Высокий уровень оксипролина встречался не у всех детей, а в 39,2% случаев.

При латентном пиелонефрите в большинстве случаев выявлялся высокий уровень оксипролина (49,6±0,56 и 48,6±0,5 мг/сут), что говорит о наличии мембранопатологических процессов в почечной ткани (рис. 7).

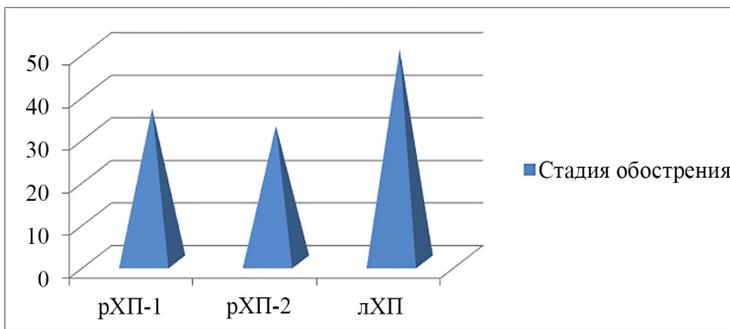


Рис. 7. Динамика экскреции оксипролина с мочой при ХП у детей в зависимости от формы заболевания рХП-1 - 4-7 лет; рХП-2 - 7-15 лет.

Обращает на себя внимание, что у большинства детей, у которых выявлялась повышенная экскреция оксипролина с мочой, имелся вторичный пиелонефрит на фоне оксалатно-кальциевой кристаллурии. Учитывая генетическую природу гипероксалурии, при которых имеются мембранно-деструктивные процессы, высокий уровень оксипролина мочи может быть связан не только с мембранопатологическим процессом в результате воспаления, но и с первичным дефектом тубулярной ткани [201, 212, 225, 247, 249, 292, 302].

ГЛАВА 4. УЧАСТИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1, 6, 8, 10 В ФОРМИРОВАНИИ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

Накопленные в настоящее время научные факты убедительно свидетельствуют о целесообразности использования термина «повреждение» для характеристики изменений ТИТ как наиболее полно отражающего процессы, происходящие в канальцах и интерстиции.

Тем не менее, особое место в патогенезе ТИИ принадлежит воспалению как первичной реакции, запускающей все последующие этапы их формирования. В этой связи важной стороной изучения патогенеза изменений тубулоинтерстициальной ткани является исследование роли предполагаемых провоспалительных повреждающих медиаторов.

Поскольку ответ на повреждение в конечном счете зависит от соотношения активности провоспалительных, просклеротических и противовоспалительных медиаторов, последнее представляется наиболее важным, так как на различных этапах патогенеза ТИИ обуславливает **многогранные** клеточные взаимодействия, включенные в положительные и отрицательные петли повреждения, механизмы которых до конца не изучены [235]. В этой связи особое значение приобретает не проводившееся ранее комплексное исследование взаимодействия предполагаемых агрессивных и протективных факторов в патогенезе ТИИ при хроническом пиелонефрите в детском возрасте.

Продемонстрированное в ряде работ **повреждение проксимальных канальцевых клеток** как ключевое событие в

формировании тубулоинтерстициальных изменений, вызывающее освобождение этими клетками цитокинов (интерлейкинов 1, 6, 8, 10), способствующих **привлечению макрофагов** и Т-лимфоцитов в интерстиций почек, которые в свою очередь секретируют медиаторы, стимулирующие дальнейшее привлечение клеток в интерстиций [137], свидетельствует о **важной роли** указанных цитокинов в патогенезе тубулоинтерстициального повреждения **как локальных медиаторов**, образованных непосредственно в почечной ткани.

Это подтверждает выявленное нами **значимое повышение уровней провоспалительных интерлейкинов - 6, 8** в моче у детей с тубулоинтерстициальным повреждением.

Единичные исследования предполагаемого протективного противовоспалительного интерлейкина-10, указывающие на его взаимодействие с ИЛ-6, ИЛ-8 [14, 33, 57], обнаружение экспрессии изучаемого фактора в клетках именно **тубулоинтерстициальной** ткани [93, 96], по-видимому, в свою очередь свидетельствует о его важной роли как локального медиатора. Это подтверждает выявленное нами существенное снижение уровня указанного интерлейкина **в моче у детей по мере нарастания тубулоинтерстициальных изменений**.

Важное значение повреждающих и протективных медиаторов как локальных химических факторов, образованных непосредственно в почечной ткани, обуславливает, по-видимому, **меньшую информативность определения уровней интерлейкинов-6, 8, 10** в сыворотке крови с целью характеристики изменений ТИТ (отсутствие достоверных различий в уровнях указанных факторов по сравнению с контролем и между группами с различной степенью изменений тубулоинтерстициальной ткани).

Нельзя также исключить возможное влияние сопутствующих заболеваний воздействовать на синтез того или иного медиатора и, тем самым, изменять его многогранные связи с другими факторами.

С целью изучения роли провоспалительных, противовоспалительных и просклеротических медиаторов в патогенезе тубулоинтерстициального повреждения были определены уровни интерлейкинов- 1, 6, 8, 10 в сыворотке крови и моче у детей с хроническим пиелонефритом. Распределение пациентов по группам в зависимости от клинических и морфологических особенностей болезни при изучении каждого из этих факторов представлено в соответствующем разделе.

Контрольную группу составили 25 практически здоровых детей при измерении показателей интерлейкинов- 1, 6, 8, 10. Забор крови осуществлялся утром, натощак из локтевой вены в пластиковые пробирки. Центрифугированием образцов при 3000 об/мин в течение 15 минут получали сыворотку, которую хранили при -20°C до выполнения исследования (не более 3 месяцев). Сбор мочи проводился на общем режиме в течение суток, забор образцов по 15 мл каждый, осуществлялся из общего объема после регистрации суточного диуреза. Образцы мочи хранились при -20°C до проведения анализа. Для измерения уровней изучаемых факторов использовались коммерческие наборы: CYTELISA-IL-1, CYTELISA - IL - 6, CYTELISA - IL - 8, CYTELISA- IL - 10 (CYTIMMUNE, USA). Применение их основано на «сэндвич» - методе твердофазного энзим - связанного 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 антителами. Моноклональные антитела, специфичные к исследуемому антигену, фиксированы на поверхности лунок 96-луночной планшетки. При добавлении к ним изучаемых образцов или стандартов, исследуемый антиген связывается иммобилизованными антителами. После удаления методом отмывания несвязавшихся 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.

Обследовано 249 детей в возрасте от 4 лет до 15 лет с ХП, из них 72 больных с острым пиелонефритом (1-я группа), 105 с рецидивирующим ХП (2-я группа) и 72 с латентным ХП (3-я группа). У всех пациентов изучено количественное содержание провоспалительных ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и противовоспалительных ИЛ-10 интерлейкинов в моче. Исследование у детей проводилось в активный период и в стадии ремиссии процесса.

При остром пиелонефрите ИЛ-1 увеличивался в 11 раз ($P < 0,001$), ИЛ-8 в 83 раза ($P < 0,001$), а средние значения ИЛ-6 повышались в 47,9 раз ($P < 0,001$). Самые высокие уровни ЦК мочи были зарегистрированы на фоне рецидивирующего ХП: ИЛ-1 повышался в 11,4 раза ($p < 0,001$), ИЛ-6 в 48,5 раза ($p < 0,05$), ИЛ-8 в 84 раза ($p < 0,001$) (табл. 18).

Таблица 18

Уровень цитокинов в моче при поступлении в стационар в зависимости от вариантов течения ХП (M±m)

| Показатели | У здоровых (n=25) | I группа (n=72) | II группа (n=105) | III группа (n=72) |
|--------------|-------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| ИЛ-1, пг/мл | 3,7±0,73 | 42,0±0,81 $P < 0,001$ | 42,35±0,53 $P < 0,001$ | 37,1±0,95 $P < 0,001$ |
| ИЛ-6, пг/мл | 2,4±0,25 | 115,0±1,14 $P < 0,001$ | 116,4±1,17 $P < 0,001$ | 95,2±3,1 $P < 0,001$ |
| ИЛ-8, пг/мл | 6,1±0,32 | 510,6±2,64 $P < 0,001$ | 513,1±2,08 $P < 0,001$ | 420,0±15,1 $P < 0,001$ |
| ИЛ-10, пг/мл | 6,4±0,91 | 2,9±0,14 $P < 0,05$ | 1,62±0,14 $P < 0,001$ | 1,81±0,24 $P < 0,001$ |

Примечание: P–достоверность различия между показателями здоровых и у детей с хроническим пиелонефритом.

Таким образом, наши результаты, как и клиническое исследование Sheu J.N. et al. [258], свидетельствует о серьезной роли ИЛ-6 как провоспалительного фактора в патогенезе тубулоинтерстициального повреждения. Наиболее высокая сывороточная концентрация изучаемого цитокина при менее интенсивных изменениях ТИТ и уменьшение его показателей по мере нарастания тубулоинтерстициального повреждения, отражает, по-видимому, потери изучаемого цитокина с мочой при нарушении тубулярных функций.

Латентный вариант ХП сопровождался увеличением уровня ИЛ-8 в 68 раз ($P < 0,001$), ИЛ-1 в 10 и ИЛ-6 в 39 раз ($P < 0,001$) (рис. 8).

У больных с рецидивирующим ХП была выявлена прямая корреляционная связь между концентрацией ИЛ-8 в моче и нарушением функции канальцев (по данным нефросцинтиграфии (НСГ)). ИЛ-8- обладающий провоспалительными свойствами участвует в развитии острого воспаления как такового, что подтверждается повышением его уровня в моче у детей с ХП во всех группах по сравнению с контрольным показателем. Увеличение концентрации ИЛ-8 является компенсаторным ответом на повреждение почечной ткани при воспалении мочевого тракта [59, 93]. Одним из пусковых моментов развития уропатий является активация ангиотензина-II, что приводит к экспрессии в почке ЦК [258]. Повышенная экскреция с мочой ИЛ-8 отмечалась во все периоды ХП у всех пациентов и имела тенденцию к повышению по мере увеличения длительности болезни ($P < 0,001$) (рис.5.1).

Длительная гиперпродукция ЦК ведет к развитию профибротических эффектов [275]. Выявлена зависимость уровней ЦК от стадии заболевания: концентрации всех интерлейкинов достоверно увеличивались в активную фазу ХП. В уротелии человека экспрессия ЦК возрастает через несколько часов после инфицирования уропатогенными штаммами, что соответствует аккумуляции нейтрофилов в моче на ранних стадиях инфекции [294, 295].

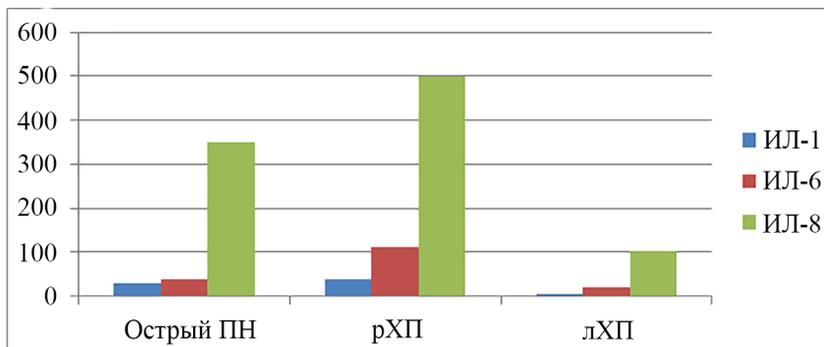


Рис. 8. Уровень интерлейкинов при различных вариантах ХП

С увеличением длительности болезни при различных вариантах ХП обнаруживалось значимое повышение концентрации как ИЛ-1, так и ИЛ-6 ($P < 0,001$) и, особенно, ИЛ-8 ($P < 0,001$) в моче. Мочевые концентрации ИЛ-6 нарастали по мере увеличения длительности болезни только при рецидивирующем ХП ($P < 0,001$), не изменяясь у пациентов 1 группы ($P > 0,1$).

Повышение внутрипочечного давления, вероятно, способствует инфильтрации интерстиция почки иммунокомпетентными клетками, которые в избытке продуцируют ЦК [258]. Исследование ЦК мочи больных с различными патогенетическими вариантами ХП показало максимальное увеличение уровня всех медиаторов воспаления, а особенно ИЛ-8, на фоне рецидивирующего ХП.

Это положение, по-видимому, обуславливается свойствами изучаемого цитокина как мощного фактора хемотаксиса нейтрофилов, так как они являются основными клетками, инфильтрирующими почечный интерстиций в процессе формирования тубулоинтерстициальных изменений при ХП.

Одной из возможных причин такого несоответствия является значительная пиурия с «слишком многочисленными подсчетами» наблюдавшаяся у большинства пациентов с

пиелонефритом включённых в исследование и, следовательно, увеличение протеолитической активности в моче. Лейкоциты являются источником ряда протеолитических ферментов, таких как эластаза, протеиназа 3 и катепсин G, способные расщеплять почти все белки, включая цитокины. Бактерии могут также влиять на концентрации цитокинов в моче путем продуцирования протеолитических ферментов и прямого связывания цитокинов с их поверхностью.

С увеличением длительности болезни усугубляются профибротические эффекты в почке, что доказано тенденцией к росту ИЛ-8 при всех вариантах ХПи его прямой корреляционной связью со склеротическими изменениями по НСГ [126].

Следовательно, обнаруженные изменения продукции и экскреции ИЛ-8 можно считать маркером склеротических изменений в почках у детей, страдающих ХП. Повышение продукции ИЛ-8 в моче больных является показателем активности процессов фиброгенеза. Высокие уровни ИЛ-8 в фазу ремиссии свидетельствуют о наличии скрытого воспаления в почке, не выявляемого с помощью традиционных методов диагностики. Нарастание уровня ИЛ-8 с увеличением продолжительности ХП доказывает прогрессирование нефросклероза.

По мере прогрессирования тубулоинтерстициального повреждения увеличивается дисбаланс повреждающих и протективных факторов, отражением которого, по-видимому, является уменьшение выделения с мочой ИЛ-10, обладающего противовоспалительными свойствами (рис.9).

Относительно менее выраженное повышение уровня изучаемого цитокина в моче у детей 3 группы свидетельствует, по-видимому, о компенсаторном усилении воздействия защитных факторов в ответ на постоянное наличие воспалительного процесса. Снижение уровня ИЛ-10 у детей 1 группы указывает на нарастание дисбаланса повреждающих и защитных факторов при прогрессировании тубулоинтерстициальных изменений.

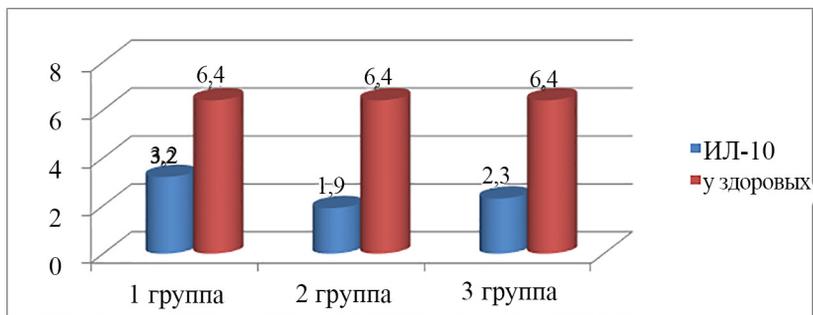


Рис.9 Уровень ИЛ-10 в моче при различных вариантах ХП до лечения

Уменьшение уровня изучаемого цитокина у детей 2 группы по сравнению с контролем ($P < 0,001$) и двумя остальными группами ($P < 0,05$ –у детей 1 группы, $P < 0,001$ –у больных 3 группы) на фоне увеличения содержания провоспалительных ИЛ-6, 8 отражает скорее всего истощение компенсаторных защитных механизмов при нарастании эффекта агрессивных факторов у пациентов с наиболее серьезным тубулоинтерстициальным повреждением. Отсутствие ИЛ-10 в сыворотке крови у детей с ХП, возможно, также является отражением срыва защитных противовоспалительных факторов, механизмы которого остаются неясными.

Наши наблюдения подчеркивают существенную роль в формировании тубулоинтерстициального повреждения у детей с ХП изучаемых медиаторов но, в то же время, свидетельствуют об универсальности их свойств, подтверждая взаимообусловленность прогностически неблагоприятных типов и процессов, происходящих в канальцах и интерстиции, что требует дальнейшего, более масштабного изучения поставленной проблемы с целью выявления новых граней межклеточных взаимодействий, позволяющих установить ключевые факторы в патогенезе хронического почечного повреждения.

Тубулоинтерстициальное повреждение играет определяющую роль в прогрессировании интерстициальных заболеваний у детей и обуславливает нарушения как собственно канальцевых функций, так и клубочковой фильтрации уже на ранних сроках от начала заболевания.

В патогенезе тубулоинтерстициальных изменений важная роль принадлежит особенностям клинического течения: частое рецидивирование и присутствие постоянного повреждающего фактора, в частности, протеинурии. Обращает на себя внимание тот факт, что даже небольшая потеря белка с мочой способствует, по-видимому, прогрессированию тубулоинтерстициального повреждения, и, следовательно, нарастанию функциональных нарушений.

Наши исследования подчеркивают наиболее значимую роль цитокинов как локальных медиаторов, указывая тем самым на целесообразность определения их количественных уровней в моче и, возможно, в крови с целью разработки новых подходов к прогнозированию течения и исхода хронических заболеваний почек и их патогенетически обусловленной терапии.

ГЛАВА 5. КОРРЕЛЯЦИОННАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМИ ДАННЫМИ, ЦИТОКИНОВЫМ ПРОФИЛЕМ, БЕЛКОВЫМ МЕТАБОЛИЗМОМ И ПАРЦИАЛЬНЫМИ ФУНКЦИЯМИ ПОЧЕК ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ

Изменения ТИТ морфологически представляют собой сочетание повреждений различной степени в эпителии и базальной мембране канальцев, интерстиции, кровеносных и лимфатических сосудах. В проксимальных и дистальных канальцах, помимо дистрофии и некробиоза клеток, наблюдается атрофия эпителия, утолщение базальных мембран групп канальцев, отложение в них фибрина с последующим склерозированием [249, 252].

В интерстиции коры выявляются лимфогистиоцитарная инфильтрация, отек, склероз, накопление частично деполимеризованных кислых мукополисахаридов типа гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата С. Отмечается расширение лимфатических сосудов, в части внутривисцеральных артерий-сегментарный склероз интимы [43, 69].

Сформированный тубулоинтерстициальный компонент (ТИК) представляет собой сочетание диффузной гиалиновой и гиалиново – гидрорической дистрофии канальцевого эпителия и изменений в почечном интерстиции в виде клеточных инфильтратов и склероза [81]. Мозговой слой почки поражается в значительно меньшей степени, чем корковый. Изменения сводятся к вакуольной дистрофии канальцевого эпителия, более или менее выраженному отеку и склерозу интерстиция [30].

По локализации и распространенности выделяют 3 типа ТИИ: повреждение канальцевого эпителия, которое встречается

в 100% случаев, тубулярные изменения в сочетании с очаговым поражением интерстиция (очаговые ТИИ), изменения канальцев в сочетании с диффузным повреждением стромы (диффузные ТИИ). Поражение интерстициальной ткани не встречается изолированно, без тубулярных изменений, и может быть представлено клеточной инфильтрацией и отеком стромы или без него и склерозом; чаще инфильтрация и склероз сочетаются [69, 255, 261].

Предложена другая классификация ТИИ, по-видимому, более полно отражающая процессы, происходящие в ходе повреждения ТИТ. Согласно этой классификации дистрофия, субатрофия, атрофия эпителия канальцев, диффузный и очаговый склероз интерстиция оцениваются в баллах: поражение менее 30% структур - +, от 30% до 70% - ++, 71% и более - +++ [206, 232].

Суммарно ТИИ классифицируются по следующим комбинациям этих оценок: **незначительные** канальцевые изменения + или ++, изменения интерстиция отсутствуют или +; **умеренные**- тубулярные поражения + или ++, изменения интерстиция ++ или изменения канальцев +++, интерстиция +; **выраженные**- канальцевые изменения + или +++, поражения интерстиция +++ [85].

Изменения интерстиция при первично интерстициальных почечных поражениях (хроническом пиелонефрите и хроническом интерстициальном нефрите) выражаются в его отеке, наличии очаговой инфильтрации (с преобладанием лимфоидно-гистиоцитарных элементов, при обострении ПН - сегментоядерных лейкоцитов); в дальнейшем развивается склероз межтубулярной ткани с разрастанием сначала ретикулиновых, а затем и коллагеновых волокон [91, 208].

В зависимости от степени распространенности инфильтрации различаются минимальные, очаговые и очагово-сливные изменения [97]. Канальцы в участках поражения или разрушены, или имеют расширенный просвет, с признаками дистрофии

(зернистой, вакуольной) эпителия. Базальная мембрана многих канальцев утолщена, склерозирована [213].

Характерной для пиелонефрита является «тиреодизация» канальцев - резкая атрофия их эпителия и наличие в просвете гомогенных коллоидноподобных масс, дающих положительные реакции на фибрин [22, 23, 114, 136]. Крупные и мелкие лимфатические сосуды расширены, в просвете их видны «белковые тромбы». В стенках дуговых и междольковых артерий -разрастание, склероз и гиперплазия интимы [97, 103, 111]. И при гломерулярных, и при первично интерстициальных заболеваниях обнаружены так называемые «атубулярные» (т.е. не соединенные с проксимальным канальцем) гломерулы, образованные в результате непосредственного, ишемического или протеинурического повреждения тубул. Они маленькие (1/3-2/3 объема нормальной гломерулы) и имеют небольшое число капилляров [30, 86].

Определение СКФ и анализ мочи по Зимницкому оказываются наиболее доступными и достаточно информативными для оценки функционального состояния почек в клинической практике [51, 282].

Исследования, проведенные у взрослых больных с выраженными ТИИ, свидетельствуют о значимом снижении средних показателей изучаемых функций [50, 231]. В первую очередь это касается способности к осмотическому концентрированию и экскреции ионов аммония и водорода (отмечается снижение на 50 и 33% соответственно). Понижение ОК мочи имеет высокую чувствительность и специфичность, диагностическая же ценность этого параметра сомнительна [123, 149]. При снижении рассматриваемой функции еще нельзя утверждать, что у больного ТИК, но, с другой стороны, сохранность этой функции позволяет отвергнуть присоединение указанных морфологических изменений.

Таким образом, исследование пары функций обеспечивает большие шансы для распознавания ТИИ, чем определение одной

функции. Однако этот подход недостаточен из-за его умеренной чувствительности [163].

В последние годы результаты исследований, проведенных у взрослых больных, свидетельствуют о высокодостоверной корреляции СКФ и концентрации креатинина в крови со степенью атрофии канальцевого эпителия и склероза интерстиция, при этом связь между КЭК и степенью поражения клубочков оказывается несравненно менее значимой [165, 205].

В исследованиях функционального состояния почек у детей с ТИИ обнаруживается изолированное понижение канальцевых функций как наиболее характерный тип функциональных расстройств. Сохранные функции почек выявляются у 27,4% детей, избирательное понижение клубочковой фильтрации - у 6,2%, а сочетанное снижение КФ и канальцевых функций - у 15,8% больных. Функция осмотического концентрирования падает по мере нарастания распространенности ТИИ [217, 264], поскольку основным источником ферментов, определяемых в моче, является эпителий канальцев почек [75, 82].

При хроническом пиелонефрите наиболее выраженные изменения ТИТ также обнаруживаются при неблагоприятном течении заболевания со значительным снижением почечных функций, при этом наиболее изучены изменения канальцевых функций, остается открытым вопрос об условиях, способствующих формированию тубулоинтерстициального повреждения [100, 114].

Таким образом, оказывается обоснованным клинико-функциональный подход к диагностике ТИИ [146, 155, 207]. Однако простых, удобных для клинических условий и, в полной мере отражающих степень изменений ТИТ диагностических тестов в настоящее время не существует. Это остается проблемой, открытой для будущих исследований, в частности, для изучения механизмов патогенеза ТИИ с целью выявления новых подходов к диагностике и лечению хронических заболеваний почек.

Полученные данные исследования функционального состояния почек и белкового метаболизма подтверждают известные результаты о том, что причиной повышенной восприимчивости к пиелонефриту могут быть метаболические нарушения в клетках организма. Воспаление и раздражение слизистой ткани оксалатами приводит к нарушению их проницаемости, распаду внутриклеточных структур, нарушению функциональной способности почки (Утегенов Н.У., 2011).

Результаты системного анализа показателей белкового обмена показывают, что пиелонефрит у детей сопровождается изменениями белкового обмена, зависящими от течения и периода заболевания. То есть, в течении рецидивирующего пиелонефрита не представляется возможным говорить о полной ремиссии, а только о чередовании периодов большей и меньшей активности. Нарушения белкового обмена, сохраняющиеся в периоде ремиссии, могут быть, по всей видимости, одной из причин последующих рецидивов болезни (табл. 19).

Латентное течение болезни сопровождалось наименьшей степенью выраженности нарушений обмена белка, что связано, вероятно с развитием компенсаторных процессов в условиях постоянно поддерживающегося воспаления в почках.

Показателем, который определяет, в основном, выявленные изменения не зависимо от течения болезни, является индекс токсичности. Хроническая интоксикация, судя по всему, является одной из причин нарушения обмена белка, сопровождаемых конформационными изменениями глобулы альбумина, что в свою очередь неизменно ведет к снижению эффективной его концентрации и связывающей способности.

Корреляционный анализ показателей обмена альбумина показал наличие их взаимосвязей с различными показателями гомеостаза при пиелонефрите у детей. Обращает на себя внимание отсутствие значимых корреляционных связей между показателями состояния альбумина и показателями глобулинов в активную стадию как острого, так и хронического пиелонефрита.

По всей вероятности значительная разнонаправленность нарушений обмена белка приводит к потере четких взаимосвязей между различными фракциями в активную стадию воспаления. Эти связи появляются в периоде ремиссии и особенно выражены при латентном течении процесса.

Таблица 19

Корреляционная взаимосвязь между фракцией альбумина и глобулинов

| Показатели концентрации альбумина | Показатели концентрации глобулина | Корреляционная взаимосвязь | |
|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|-------------------|
| | | Латентный ХП | Рецидивирующий ХП |
| ОКА | γ -Глобулин | 0,50 | 0,54 |
| ЭКА | γ -Глобулин | -0,50 | -0,54 |
| ССА | γ -Глобулин | -0,58 | -0,61 |
| ИТ | α_2 глобулин | -0,46 | -0,48 |

Так общая и эффективная концентрация альбумина со средней силой положительно коррелирует с гамма фракцией глобулинов ($r = 0,54$). В то же время связывающая способность альбумина со средней силой отрицательно коррелирует с фракцией глобулинов ($r = -0,61$), а индекс токсичности со средней силой коррелирует с α_2 фракцией глобулинов ($r = -0,48$).

Выявленные корреляционные связи подтверждают отсутствие полной клинико-лабораторной ремиссии при хронических формах пиелонефрита, то есть наступает состояние, когда степень нарушения белкового обмена снижается, но полной нормализации не происходит, что и позволяет проявиться разнонаправленным связям.

Роль нарушений белкового обмена в хронизации пиелонефрита отражают корреляционные взаимосвязи описанных показателей и ренальной функции. Такие показатели ренальной функции как канальцевая реабсорбция и экскреция, концентрационная функция и креатинин демонстрируют корреляционные связи средней силы в разных периодах болезни (табл. 20).

Корреляционная взаимосвязь между показателями парциальных функций почек и белковых фракций

| Показатели функционального состояния почек | Показатели белкового метаболизма | Корреляционная взаимосвязь | |
|--|----------------------------------|----------------------------|-------------------|
| | | Латентный ХП | Рецидивирующий ХП |
| Титрационная кислотность и экскреция аммиака | ОКА | - 0,560 | - 0,580 |
| Относительная плотность мочи | ЭКА | -0,40 | -0,42 |
| Экскреция титруемых кислот с мочой | ИТ | -0,58 | -0,61 |
| Экскреция аммиака с мочой | ЭКА | -0,58 | -0,61 |

Так, в активном периоде заболевания общая и эффективная концентрация альбумина коррелируют с показателями канальцевой функции (экскрецией титруемых кислот и аммиака с мочой - $r = -0,58$; относительной плотностью мочи - $r = -0,42$). Полученные данные говорят о том, что наличие активного воспаления в канальцах сопровождается нарушением канальцевых функций и приводят к реабсорбции патологического альбумина, поддерживая нарушения гомеостаза и интоксикацию.

В тоже время, существует и обратный процесс, когда измененный альбумин участвует в повреждении канальцевого аппарата. Это предположение делает возможным наличие отрицательной связи средней силы ($r = -0,61$) между эффективной концентрацией альбумина и уровнем канальцевой реабсорбции. В нарушении канальцевой функции имеет значение также уровень интоксикации, о чем свидетельствует наличие отрицательной средней силы взаимосвязи между индексом токсичности и канальцевой реабсорбцией.

В периоде ремиссии хронического пиелонефрита и при латентном процессе показатели обмена альбумина демонстрируют в основном отрицательные корреляции с показателями ренальной функции. Корреляция общей и эффективной концентрации альбумина с канальцевой реабсорбцией в стадии ремиссии, говорит о сохранении нарушения канальцевой реабсорбции альбумина.

Корреляционный анализ выявил так же наличие гепато-ренальных корреляций, подтверждающих участие печени в патогенезе процесса при пиелонефрите у детей. Так, при остром пиелонефрите и обострении хронического общая концентрация альбумина со средней степенью положительно коррелирует с уровнем фибриногена ($r=0,38$), а также АЛАТ ($r=0,41$). Корреляция с уровнем АЛАТ показывает связь между состоянием печени у больных пиелонефритом и синтезом альбумина (табл. 21).

Таблица 21

Гепато-ренальная корреляционная взаимосвязь

| Показатели функционального состояния печени | Показатели белкового метаболизма | Корреляционная взаимосвязь | |
|---|----------------------------------|----------------------------|-------------------|
| | | Латентный ХП | Рецидивирующий ХП |
| АЛАТ | ОКА | 0,37 | 0,41 |
| АЛАТ | ЭКА | -0,57 | -0,60 |
| АСАТ | ИТ | -0,45 | -0,49 |
| АСАТ | ССА | -0,45 | -0,49 |
| Фибриноген | ОКА | -0,36 | 0,38 |

Эффективная концентрация альбумина отрицательно со средней силой коррелирует с уровнем АЛАТ ($r = -0,60$). Отрицательная корреляция с АЛАТ говорит о том, что чем выше АЛАТ, а значит и поражение печени, тем ниже эффективная концентрация альбумина. Это может свидетельствовать в пользу

синтеза неполноценного альбумина печенью при активном пиелонефрите.

В периоде ремиссии и при латентном течении пиелонефрита выявлены корреляционные связи АСАТ со связывающей способностью альбумина и индексом токсичности. АСАТ отрицательно коррелирует с индексом токсичности ($r = -0,49$), что подтверждает наличие интоксикации в периоде ремиссии и при латентном воспалении. Отрицательная связь АСАТ и связывающей способностью альбумина позволяет предположить наличие в периоде ремиссии синтеза конформационно неполноценного альбумина, что, безусловно, играет роль в поддержке хронического процесса в почках.

Для более полного представления об изменениях белкового обмена при пиелонефрите у детей мы провели системный анализ этих показателей у детей в различных стадиях заболевания. Обращает внимание тот факт, что у большей части детей (72,8%) в периоде ремиссии наблюдалась «мягкая» протеинурия, что свидетельствует о нарушении тубулярных функций. Высказанное предположение подтверждает данные корреляционного анализа, при котором выявлены высокой и средней степени силы взаимосвязь между уровнем суточной протеинурии и показателями, характеризующими канальцевую функцию (r для показателя экскреции титруемых кислот = 0,58; r для показателя экскреции аммиака смочой = 0,72; r для показателя Ттах динамической нефросцинтиграфии = 0,62).

Имела место отрицательная корреляция между уровнем ИЛ-6 в моче и значениями КФ и ОК ($r = -0,55$ и $r = -0,57$ соответственно), положительная - между уровнем ИЛ-6 в крови и значениями ОК ($r = 0,51$). Это же подтверждает и прямая тесная связь между уровнем нарушений функций почек и концентрацией ИЛ-10 в моче, наиболее значимая в отношении осмотического концентрирования ($r = 0,58$ - КФ и $r = 0,79$ - ОК). ИЛ-10, обладающего противовоспалительными свойствами, свидетельствуют об истощении компенсаторных защитных

механизмов при нарастании эффекта агрессивных факторов у детей с наиболее серьезным тубулоинтерстициальным повреждением, а также подчеркивают наиболее значимую роль цитокинов как локальных медиаторов, указывая тем самым на целесообразность определения их количественных уровней в моче и, возможно, в крови с целью разработки новых подходов к прогнозированию течения и исхода хронических заболеваний почек и их патогенетически обусловленной терапии (табл. 22).

Таблица 22

Корреляционная взаимосвязь между показателями цитокинового профиля в моче и парциальными функциями почек при ХП

| Показатели функционального состояния почек | Показатели цитокинового профиля | Корреляционная взаимосвязь | |
|--|---------------------------------|----------------------------|-------------------|
| | | Латентный ХП | Рецидивирующий ХП |
| СКФ | ИЛ-6 в моче | -0,51 | -0,55 |
| ОК | ИЛ-6 в моче | -0,55 | -0,57 |
| ОК | ИЛ-6 в крови | 0,49 | 0,51 |
| СКФ | ИЛ-10 в моче | 0,55 | 0,58 |
| ОК | ИЛ-10 в моче | 0,76 | 0,79 |

Высокие показатели в моче медиаторов «провоспалительной» (ИЛ-6) направленности в сочетании с низким значением «противовоспалительного» ИЛ-10 и их тесная корреляция с состоянием ренальных функций отражают степень тубулоинтерстициальных изменений, включающих интенсивное склерозирование почечной ткани с продолжающейся инфильтрацией интерстиция.

Повышение этих показателей в моче у детей и в зависимости от степени тубулоинтерстициального повреждения, а также их

тесная корреляция с ренальными дисфункциями свидетельствует о ведущей роли указанных медиаторов как локальных химических факторов повреждения тубулоинтерстициальной ткани и обосновывает целесообразность определения их мочевых концентраций с целью диагностики степени тубулоинтерстициальных изменений.

Это определяет необходимость разработки методов эффективного лечения микробно-воспалительного очага в почечной ткани с целью восстановления метаболических и иммунологических нарушений, парциальных функций почек, а также устранения частых обострений заболевания.

ГЛАВА 6. АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ ТЕНДЕНЦИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ПИЕЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ

Изучение механизмов, лежащих в основе микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы сформировало современное отношение к терапевтической тактике пиелонефрита [167, 214]. Не вызывает сомнений, что основной задачей в лечении больных пиелонефритом является ликвидация или уменьшение микробно-воспалительного процесса в почечной ткани. Поэтому успех лечения определяется рациональной антимикробной терапией [135, 141].

Современные цефалоспорины наилучшим образом подходят для лечения инфекции мочевой системы [192, 195, 253]. Hoberman A. (2009), Roussey-Kesler G. (2008), Williams G.J. (2006) и соавт. приводят данные о применении цефалоспоринов - цефлора и верцефа у детей с вторичным хроническим пиелонефритом, отмечают высокий клинический эффект как на высоте активности, так и при стихании процесса [216, 244].

Hodson E.M., Chung A. (2007) указывает на преимущество цефалоспориновых антибиотиков при лечении инфекций мочевой системы у детей раннего возраста. Montini G. (2008), Craig J.C. (2009) отмечают, что несмотря на огромный арсенал антибактериальных препаратов, несвоевременное их назначение и шаблонный подход к их выбору может способствовать увеличению резистентности возбудителя и хронизации бактериального воспаления в почечной ткани [240].

Важной составляющей в стратегии лечения детей с пиелонефритом является иммунокоррекция и иммунореабилитация. С помощью современных иммунотропных препаратов можно добиться сокращения объема антибактериальной терапии,

а значит снизить частоту полирезистентных штаммов бактериальной флоры, случаев побочных реакций (в том числе иммуносупрессивных), ускорить процесс выздоровления.

В настоящее время существует более пятидесяти специфических иммунокорректирующих препаратов, тем не менее, только двадцать из них используются в широкой клинической практике [99]. Иммуотропные лекарственные средства могут иметь заместительное и индуктивное действие, которые могут в некоторых случаях перекрещиваться. В частности иммуномодуляция цитокинами, обладающими индуктивным действием, стимулирует в клетках мишенях продукцию активирующих медиаторных молекул.

Принимая во внимание вышесказанное П.В. Глыбочко, Д.А. Морозов и соавт. (2010) считают целесообразным включение в комплексную терапию хронического пиелонефрита моделирующих цитокиновую активность иммуотропных средств, на основе предварительной оценки локализации «иммунных поломок» в антибактериальной резистентности.

В большинстве случаев при пиелонефрите требуется поставление уже готовых медиаторов активации в качестве добавочного звена [258, 259].

По мнению Л.Т. Теблоевой и В.И. Кириллова (2000), Грамма D. (2012) применение таких препаратов, как виферон короткими или прерывистыми курсами и в ранние сроки сокращает продолжительность активного периода пиелонефрита, частоту рецидивов заболевания, уменьшает вероятность трансформации в хронический процесс [20, 24].

В клинической практике представляется перспективным использование медиаторов иммунного ответа (интерферонов, интерлейкинов) (Клиническая практика и перспективы иммунокорректирующей терапии в педиатрии. Хаитов Р.Н., соавт., 2005).

В течение последних лет разработаны показания и методы применения различных препаратов интерферона у детей с пиелонефритом. Эти препараты относятся к группе

иммунокорректоров костномозгового происхождения. Эффект иммуномодуляции связан, прежде всего, с активацией клеток киллеров, который обеспечивает и антипролиферативный эффект [59]. Интерфероны позволяют целенаправленно корректировать парциальные нарушения иммунитета детей с инфекцией мочевой системы [33]. Под их влиянием происходит повышение компетентности Т-лимфоцитов за счет усиления процессов созревания, увеличения числа В-клеток, усиление синтеза иммуноглобулинов А и G, стимуляция системы фагоцитоза [198].

Следует отметить, что существует точка зрения, что иммуномодуляторы не относятся к методам лечения пиелонефрита, основанным на принципах доказательной медицины.

Коррекция уродинамических нарушений повышает эффективность противовоспалительной терапии до 86% [227, 244]. К методам коррекции нарушений уродинамики, принятым в нефрологической клинике, относят: увеличенное потребление жидкости, принудительное мочеиспускание, лечение нейрогенных дисфункций мочевого пузыря [73, 229, 300].

Согласно нескольким исследованиям, дефицит витамина А вызывает увеличение заболеваемости мочевыми инфекциями, в то время как введение витамина А приводит к снижению заболеваемости ИМС. Было показано, что в исследовании, проведенном для детей с рецидивирующим ИМС, выявлена выраженность почечных рубцов, которые имеют обратную корреляцию с концентрацией витамина А в сыворотке [136].

Существует несколько факторов, влияющих на степень повреждения почек, таких как бактериальная колонизация, продуцирование эндотоксинов, интерлейкин и окислительный эффект [147, 180, 184]. Витамин А необходим всем эпителиальным клеткам тканей организма. Дефицит витамина А приводит к развитию кератинизации, метаплазии в респираторных, мочевых и других органах [137, 151].

Эффект витамина А при инфекциях дыхательной и пищеварительной систем широко исследован. Основываясь на

данных, полученных в этих исследованиях, ВОЗ предлагает, чтобы у детей была рекомендуемая возрастная доза витамина А каждые 6 месяцев. Существует ограниченное количество исследований, касающихся влияния витамина А на инфекции мочевых путей [138, 299].

Роль витамина А в терапии ИМС оценивается неоднозначно. По мнению ряда авторов назначение витамина А не оказывало существенного положительного влияния на течение заболевания, а при превышении доз – оказывало токсическое действие на ткань почек [143].

Принимая во внимание результаты различных исследований и, поскольку было обнаружено, что даже более продолжительная внутривенная терапия антибактериальных препаратов не обладает потенциалом для уменьшения почечного рубца [142], в настоящем исследовании была предпринята попытка исследовать влияние витамина А на снижение повреждения почек вследствие хронического пиелонефрита и основанный на результатах почечного сканирования димеркаптоантарной кислоты (ДМКК). Почечная проба является методом выбора для выявления почечных поражений, вторичных по отношению к острому воспалению паренхимы. Радионуклидная оценка функции почек помогает дифференцировать цистит и пиелонефрит [137, 303, 304].

Несмотря на успехи современной медицины, достигнутые в последние годы в борьбе с инфекцией, внедрение новых более эффективных методов лечения и лекарственных препаратов не утратило своего значения и остаётся одним из актуальных проблем в современной педиатрии [245, 276, 288].

Успех консервативного лечения зависит не только от правильного выбора лекарственного средства, но и от способа его введения. Основное условие - непосредственный тесный контакт препарата с очагом воспалительного процесса в почечной ткани.

Метод РЛАТ является наиболее оптимальным в данных условиях [1, 2, 3, 4, 6, 8, 16, 19, 32, 40].

Достоянием медицины на протяжении последних двух десятилетий, явилось изучение роли ЛС в патогенезе воспалительных заболеваний [77, 92, 94].

ЛС выполняет ряд важных функций:

1) Она участвует в поддержании состава и объёма экстрацеллюлярной жидкости;

2) Она осуществляет транспорт макромолекулярных веществ, синтезированных паренхиматозными органами;

3) Через неё реализуется защитная реакция организма, значительная её роль в процессах кроветворения, образования лимфоцитов и продукции антител в ЛУ;

4) Здесь происходит резорбция и транспорт тканевой жидкости, плазменных белков и других крупномолекулярных соединений из интерстициального пространства в общую циркуляцию;

5) ЛС обеспечивает всасывание и транспорт липидов и веществ в венозную систему. В ЛС также всасываются продукты распада и микроорганизмы, которые не только сохраняются, но и размножаются в ЛУ с образованием токсических продуктов [26, 42, 40, 45, 54, 101, 269].

Существующие методы воздействия на ЛС включают, как непосредственное эндолимфатическое, так и лимфотропное лечение [18, 29, 54, 65, 83, 104].

Лечебная эффективность эндолимфатической терапии достаточно высока, но её применение требует высокой техники и сопряжено с определёнными трудностями и показано при выраженных явлениях токсемии, интоксикации [25, 35, 41].

Нехирургический способ повышения содержания лекарственных препаратов в ЛС, получивший название непрямой эндолимфатической или лимфотропной терапии, показал, что по данным фармакинетики при сравнении с внутримышечным введением он позволяет поддерживать больше концентрации препаратов в крови во все сроки наблюдений [27, 36, 38, 53, 62, 90, 119].

Так же, как и при традиционных методах введения, препарат из лимфы поступает в кровь. Из-за низкой скорости движения лимфы по сосудам, антибиотик поступает из лимфы в кровь небольшими порциями, что даёт возможность создавать достаточную концентрацию препарата в ЛС и поддерживать её в крови [47].

Проведение лимфотропной терапии позволило добиться положительного эффекта при введении препаратов, обладающих лимфостимулирующим действием (лидаза, лазикс, новокаин и др.) и служащих «проводниками», обеспечивает увеличение проницаемости тканей и облегчение движения жидкостей в межтканевых пространствах [55, 70].

В случаях длительности обострения больше 1 месяца на фоне безуспешной антибактериальной терапии помимо клинического эффекта удалось уменьшить продолжительность и кратность применения этиотропных средств и снизить частоту реинфекции [108].

Гидратация основного вещества соединительной ткани и, как следствие, её набухание, т.е. увеличение гидростатического давления, усиливает проникновение веществ в ЛС, что бывает необходимо при явлениях венозного застоя и лимфостаза для его разрешения [37, 44, 57, 121].

Установлено, что при различных патологических состояниях организма, в том числе, и при обострении ХП, в лимфу раньше, чем в кровь поступают микробы из очага инфекции. При РЛАТ используется возможность латерального и, особенно, ретроградного тока лимфы. Достижение прямого попадания антибиотика к региональному лимфатическому коллектору воспалительного очага обеспечит возможность не только снизить дозу антибиотика, достаточную для полной элиминации возбудителя, но и сократить сроки лечения, уменьшив, тем самым, риск развития осложнений и мочекаменной болезни, а в последующем хронической болезни почек [46, 52].

Введение лимфостимулятора новокаина вызывает увеличение частоты и амплитуды пульсации лимфангионов, ускорение лимфатического дренажа в несколько раз, снижение в данной концентрации болевых ощущений при манипуляции, усиливает движение жидкости в лимфатические капилляры. Это помогает осуществить прицельную доставку антибиотика в поражённый очаг. Новокаин оказывает спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру, что способствует улучшению микроциркуляции.

Доказано, что, именно, из паранефральной клетчатки (а точнее доступа, предложенного в нашем способе) происходит наиболее активный пассаж лекарственных средств сначала в поясничные лимфатические узлы, затем регионарные лимфатические узлы почки, то есть, данный доступ обеспечивает оптимальное насыщение антибиотиком в очаге поражения при одновременном снижении дозы антибактериального препарата [122].

Преимуществом метода РЛАТ является приближение зоны введения лекарственных веществ к поражённому органу, что даёт возможность достигать высокого терапевтического эффекта [60, 78, 88, 120].

Эти исследования показали, что препарат не только попадает, непосредственно в зону поражения, но и «санирует» основные очаги скопления бактерий, что в последующем снижает частоту рецидива заболевания [89].

Исследование М.Г. Магомедгаджиева с соавт. (2009) показало, что при лимфотропном введении антибиотика, в крови и в почечной ткани создаются достаточно высокие концентрации препарата, но менее значительное накопление его в печени, что может способствовать снижению частоты и интенсивности его гепатотоксического воздействия [54, 57, 92].

Поскольку при острых и хронических пиелонефритах процесс в начальной стадии ограничивается пределами одного региона, объединённых анатомо-физиологическими связями,

РЛАТ рассматривается нами, как наиболее патогенетически обоснованный метод медикаментозного лечения [56].

Несмотря на очевидные достоинства РЛАТ, пути введения антибактериальных препаратов при лечении ХП, вопрос его применения в педиатрии с учётом индивидуальной реактивности больных, особенно, при сочетании с витамином А и вифероном освещён недостаточно или вообще не исследовался.

Внедрение витамина А как антиоксиданта будет способствовать улучшению метаболической активности тканей почек, повышению эффективности терапии, снижению частоты развития осложнений и неблагоприятного прогноза заболевания.

На основании анализа обзора литературы последних лет можно сделать вывод о том, что определение молекулярных медиаторов воспаления в моче и показателей общей концентрации и эффективной концентрации альбумина в сыворотке крови у больных ХП может быть использовано для мониторинга активности воспалительного процесса и прогнозирования исхода заболевания. ХП является довольно распространённой патологией среди детей. До сих пор, нет единого взгляда на лечение ХП у детей из семей с нарушениями обмена веществ. Учитывая большую частоту хронизации, трудность и длительность лечения, инвалидизации детей с ХП, необходимо изыскание новых эффективных методов их лечения.

При проведённом нами клиническом обследовании больных, при поступлении, у всех детей (100%) состояние оценено как средней тяжести. Нами проведен анализ эффективности «ступенчатой» антибактериальной терапии у больных, которые получали цефотаксим по 3 схемам:

1. схема (24 детей) - цефотаксим назначался внутримышечно 2 раза в день в течение 5 дней, далее больные получали цефтибутен (цедекс) в течение 10 дней внутрь (среди них было 11 больных с рецидивирующим ХП, 13 больных с латентным ХП);

2. схема (24 детей) - цефотаксим назначался в течение 10 дней внутримышечно, затем больные получали цефтибутен

(цедекс) в течение 5 дней внутрь (среди них было 10 больных с рецидивирующим ХП, 14 больных с латентным ХП);

3. схема (47 детей) - цефотаксим назначался лимфотропно 1 раз в день в течение 3-4 дней, далее больные получали цефтибутен (цедекс) в течение 6-7 дней внутрь (среди них было 36 больных с рецидивирующим ХП, 11 больных с латентным ХП);

Цефотаксим (цефалоспорин III поколения) обладает высокой активностью в отношении грамотрицательной флоры (кишечная палочка, клебсиелла, протей), менее чувствительны к нему стафилококки. Для цефотаксима характерны благоприятные фармакокинетические свойства и хорошее проникновение в ткани; хорошие фармакокинетические свойства - высокая биодоступность и длительный период полуэлиминации.

Методика РЛАТ: Указательным пальцем левой руки определяли точку пересечения XII ребра и наружного края длинной мышцы спины (*m. sacrospinalis*), где предварительно обрабатывали кожу спиртом или йодом. Затем, в этом месте производили прокол тонкой иглой и вводили в качестве лимфостимулятора 0,25% раствор новокаина из расчета: детям с массой тела до 16 кг – 3-5 мл и более 16 кг – 5-10 мл, через 5-10 мин вводили антибиотик (цефотаксим) в количестве 1/3 суточной возрастной дозы (т.е. из расчёта 50 мг/кг массы тела).

У всех больных ХП температура нормализовалась к 3 суткам лечения цефотаксимом, нормализация гемограммы к 3 дню терапии отмечалась только у 70% больных, получавших I и II схему терапии и у 85% детей, получавших III схему терапии. К 10 дню терапии полная нормализация клинико-лабораторных показателей получена у 83% больных, получавших II схему лечения, у 63% больных, применявших I схему терапии и у 100% детей получавших III схему терапии. Лишь на 15-ый день лечения анализы мочи нормализовались у 96% больных, получавших цефотаксим в течение 10 дней (табл.23).

Таблица 23

Эффективность терапии цефотаксимом при различных способах введения препарата

| Сроки нормализации показателей | 1 схема | | 2 схема | | 3 схема | |
|--------------------------------|---------|-----|---------|-----|---------|-----|
| | Абс.ч. | q | Абс.ч. | q | Абс.ч. | q |
| Температуры на 3 день | 24 | 2,4 | 24 | 2,4 | 47 | 4,7 |
| Ан. крови на 3 день | 17 | 1,7 | 17 | 1,7 | 40 | 4,0 |
| Ан. крови на 10 день | 20 | 2,0 | 20 | 2,0 | 44 | 4,4 |
| Ан. мочи на 4 день | 6 | 0,5 | 6 | 0,5 | 34 | 3,4 |
| Ан. мочи на 10 день | 15 | 1,5 | 20 | 2,0 | 47 | 4,7 |
| Ан. мочи на 15 день | 23 | 2,3 | 23 | 2,3 | 47 | 4,7 |

Таким образом, обе схемы (I и II схему) терапии цефотаксимом являются одинаково эффективными, поэтому мы объединили их в одну (I-группу больных получавших традиционную («ступенчатую» антибактериальную терапию)), причём II схема дает более стойкий результат. Полученные данные согласуются с исследованиями зарубежных авторов [243, 299].

Так, дети были разделены на 2 группы в зависимости от метода проводимой терапии. Традиционный метод терапии проводился 48 (27,1%) детям, что составило 19,2% всех обследуемых детей (I группа). Основной контингент детей 36 (75%) поступали в клинику на 3-10 сутки от начала заболевания, а в 12 (25%) случаях в более поздние сроки.

Вторую группу составили 47 (26,5%) больных: 28(59,6%) девочек, 19(40,4%) мальчиков в возрасте от 4 до 15 лет, получавших III схему терапии. При объективном исследовании выявлялись ренальные и экстраренальные признаки заболевания характерные

для ХП, динамика которых, для наглядной эффективности проводимого лечения, представлена в табл. 24.

Таблица 24

Динамика ликвидации клинических симптомов у детей с ХП в зависимости от методов лечения (в днях, $M \pm m$)

| Симптомы | Общепринятая терапия | | Больные получавшие РЛАТ |
|---|----------------------|--------|-------------------------|
| | (n=48) | (n=47) | |
| 1. Экстрауренальные симптомы | | | |
| П о в ы ш е н и е температуры тела: - больше 38° С - 37-38° С | 4,1±0,25 | | 2,9±0,42 |
| | 3,9±0,26 | | 1,8±0,38 P<0,001 |
| Н о р м а л и з а ц и я общего состояния (средней тяжести) | 7,9±0,32 | | 5,9±0,28 P<0,001 |
| Д и с п е п т и ч е с к и е явления | 6,4±0,4 | | 5,5±0,33 P<0,05 |
| О т ё ч н о с т ь параорбитальной клетчатки | 8,2±0,5 | | 5,3±0,41 P<0,001 |
| Недомогание | 9,1±0,58 | | 7,2±0,62 P<0,001 |
| Улучшение аппетита | 9,2±0,41 | | 6,3±0,46 P<0,001 |
| Головные боли | 8,1±0,25 | | 6,4±0,44 P<0,05 |
| Артериальная гипертензия | 8,2±0,35 | | 6,6±0,55 P<0,05 |
| 1. Ренальные симптомы | | | |
| Боль и неприятные ощущения в поясничной области | 8,4±0,71 | | 6,2±0,42 P<0,01 |

| | | |
|---|-----------|---------------------|
| Диуретические явления | 8,3±0,33 | 6,3±0,74 P<0,05 |
| Санация мочи | 10,1±0,35 | 6,9±0,31 P<0,001 |
| «+» симптом покалывания Пастернацкого | 8,7±0,73 | 6,3±0,62 P<0,01 |
| Среднее пребывание больных в стационаре | 15,1±0,58 | 12,3±0,6 P<0,01 |

Примечание: P-достоверность по сравнению с общепринятой терапией.

Как видно из табл. 24, общее состояние больных 2 группы улучшилось на 5 день лечения у 38 (80,8%) больных, тогда как у детей 1 группы на 7-8 день лечения, улучшение отмечено лишь у 25 (52%) детей.

Наши исследования показали, что у детей 2 группы нормализация диспептических явлений происходила на 5,5±0,33 (P<0,05) сутки, т.е. частота этих симптомов уменьшалась в 3 раза, тогда как у детей 1 группы на 6,4±0,4 сутки они уменьшились лишь в 1,5 раза.

Происходило уменьшение головных болей на 6,4±0,44 (P<0,05) день у 90% детей 2 группы, тогда как у детей 1 группы на 8,1±0,25 день, после начала лечения этот симптом отмечался у 17 (35,4%) детей. Кроме того, на 7,2±0,62 день симптомы недомогания оставались только у 7 (14,9%) больных 2 группы, т.е. частота его уменьшилась в 6 раз, тогда как в 1 группе на 9,1±0,58 день число больных с данным симптомом уменьшилось, лишь в 1,5 раза, что объясняется положительным воздействием III схемы терапии.

В ходе нашего исследования, удалось обнаружить, что на фоне традиционной терапии у детей 1 группы САД и ДАД нормализовалось лишь на 8,2±0,35 сутки, тогда как у детей 2

группы этот показатель равнялся уровню у здоровых детей на $6,4 \pm 0,77$ сутки ($P < 0,05$), что доказывает относительно высокую эффективность применения РЛАТ по сравнению с традиционной терапией.

У детей 2 группы нормализация ренальных признаков заболевания: болей в поясничной области, дизурических явлений на $6,2 \pm 0,42$ и $6,3 \pm 0,74$ ($P < 0,01$; $P < 0,05$) сутки лечения отмечались у 9 (19,1%) и 8 (17,0%) больных соответственно, тогда как у больных 1 группы лишь на $8,4 \pm 0,71$ и $8,3 \pm 0,33$ день у 16 (33,3%) и 13 (27%) детей соответственно.

Следовательно, III схема терапии при ХП у детей наряду с улучшением динамики экстраренальных симптомов, также эффективно влияла и на все ренальные симптомы, что, соответственно, приводило к сокращению сроков лечения больных до $12,3 \pm 0,6$ ($P < 0,01$) дней, тогда как традиционные методы терапии положительно влияли, преимущественно, на экстраренальные симптомы и частично на ренальные признаки, что составило при этом $15,1 \pm 0,58$ койко-дней пребывания в стационаре.

Проведённые нами исследования свидетельствуют о том, что при ХП III схема терапии положительно влияла на динамику, как экстраренальных, так и ренальных признаков воспаления почечной ткани. Данный факт, мы связываем, с особенностями проведения РЛАТ, непосредственным введением и поступлением антибиотика в ЛС, с последующим проникновением в рубцово-изменённую и воспалённую почечную ткань, что позволяет создать достаточную терапевтическую концентрацию препарата в поражённой почечной ткани, тогда как на фоне традиционной терапии, указанные влияния замечены на 3-4 дня позже.

Под влиянием РЛАТ, уже после первых лимфотропных инъекций, отмечалась чёткая нормализация лабораторных показателей. Так, лейкоцитурия статистически достоверно снизилась до 9 клеток в поле зрения ($P > 0,1$), по сравнению с I группой, где данный показатель составил 13-14 кл. в п.з.,

соответственно, различие в исчезновении указанного симптома составило 5 кл. в п.з. (рис. 10).

Так, на фоне проводимой терапии, через 10 дней количество пациентов с повышенным уровнем лейкоцитурии снизилось в обеих подгруппах, но более значительно в группе детей получавших III схему терапии.

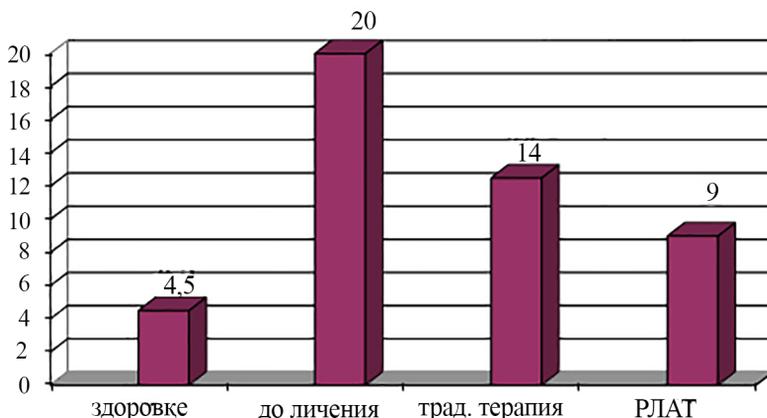


Рис. 10. Лейкоцитурия у детей с XII в динамике применения РЛАТ

При анализе микробного состава, после лечения, выявлено, что положительная динамика прослеживалась в обеих группах (рис. 11).

Однако, отсутствие роста микробной флоры в моче у больных 2 группы встречалось значительно чаще по сравнению с 1 группой, что подтверждает преимущество РЛАТ. Бактериурию удалось ликвидировать или снизить уровень до 10^3 КОЕ/мл у пациентов 2 группы к 12 дню терапии у 82% больных, тогда как в 1 группе лишь у 49 % больных.

При исследовании уровня протеинурии после лечения, отмечено снижение данного показателя до уровня у здоровых детей у пациентов 2 группы, но не до исходных значений лишь

у 8 (17%) детей. Тогда как, у больных 1 группы показатель протеинурии оставался повышенным и составлял от 0,033% до 0,066% у 16 (33,3%) больных с ХП.

Содержание эритроцитов в моче уменьшилось у 80% детей 2 группы. У детей 1 группы содержание в моче эритроцитов оставалось повышенным у 85% и составило при этом 7-12 клеток в п.з.

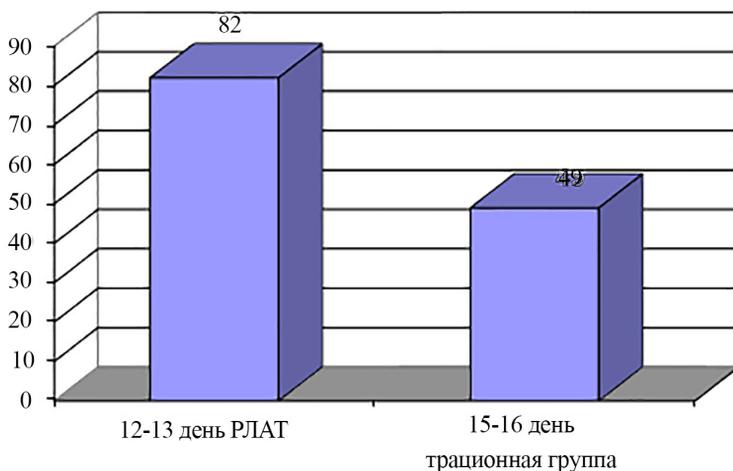


Рис. 11. Динамика выявления E. Coli в зависимости от лечения

Сравнительная оценка показателей белкового метаболизма детей с ХП, в зависимости от способа терапии, выявляла различные изменения этих показателей (табл.26).

В результате анализа полученных данных нам не удалось выявить значимых отличий в показателях функционального состояния альбумина, парциальных функций почек и цитокинового профиля мочи между стадией обострения рецидивирующей и латентной формой ХП, поэтому мы в последующих исследованиях обмена белка при пиелонефрите отказались от формирования групп по патогенетическим вариантам ХП и объединили эти показатели в общую группу используя в дальнейшем средние показатели.

Применение III схемы терапии способствовало более эффективному повышению уровня ОКА, ЭКА, ССА и снижению ИТ, КИА в сыворотке крови. При рецидивирующем ХП и в периоде ремиссии состояние белкового метаболизма сохраняло тенденции, выявленные нами при остром течении процесса.

Показатель ЭКА возрастал у больных 2 группы на 6% по сравнению с уровнем его до лечения ($32,8 \pm 0,28$; $P < 0,001$), но оставался достоверно ниже уровня у здоровых детей ($47,6 \pm 1,3$ г/л) и составлял при этом $34,7 \pm 0,24$ г/л ($P_1 < 0,05$), а у детей 1 группы положительной динамики ЭКА не отмечено ($32,4 \pm 0,4$; $P_1 > 0,1$) (рис. 12).

Таблица 26

Динамика показателей белкового метаболизма при ХП в зависимости от метода лечения ($M \pm m$)

| Показатели | Здоровые (n=25) | До лечения (n=177) | После лечения | |
|----------------------------|--------------------|--------------------------------|---------------------------------|---|
| | | | I группа (n=48) | II группа (n=47) |
| ОБ, г/л | $70,0 \pm 3,2$ | $66,15 \pm 0,31$ $P > 0,1$ | $66,18 \pm 0,29$ $P_1 > 0,1$ | $67,6 \pm 0,33$ $P_1 > 0,1$, $P_2 > 0,1$ |
| ОКА, г/л | $53,4 \pm 1,4$ | $48,56 \pm 1,6$ $P > 0,1$ | $48,3 \pm 0,28$ $P_1 > 0,1$ | $49,7 \pm 0,31$ $P_1 > 0,1$, $P_2 > 0,1$ |
| ЭКА, г/л | $47,6 \pm 1,3$ | $32,8 \pm 0,28$ $P < 0,001$ | $32,4 \pm 0,4$; $P_1 > 0,1$ | $34,7 \pm 0,24$ $P_1 > 0,1$; $P_2 > 0,1$ |
| ССА, (ЭКА \ ОКА) x 100 (%) | $89,1 \pm 1,57$ | $67,2 \pm 0,68$ $P < 0,001$ | $66,9 \pm 1,0$ $P_1 > 0,1$ | $69,5 \pm 0,64$ $P_1 < 0,05$; $P_2 < 0,05$ |
| ИТ, усл.ед. | $0,12 \pm 0,03$ | $0,48 \pm 0,01$ $P < 0,001$ | $0,49 \pm 0,02$ $P_1 > 0,1$ | $0,43 \pm 0,06$ $P_1 < 0,05$; $P_2 < 0,05$ |
| КИА, (ОКА - ЭКА), г/л | $4,05 \pm 0,5$ | $15,7 \pm 0,37$ $P < 0,001$ | $15,8 \pm 0,55$ $P_1 > 0,1$ | $14,9 \pm 2,18$ $P_1 > 0,1$; $P_2 > 0,1$ |

Примечание: P – достоверность различия между показателями здоровых и у детей с хроническим пиелонефритом. P_1 – достоверность различия между показателями до и после лечения. P_2 – достоверность различия между традиционной и группой детей получавших РЛАТ.

Динамика показателя КИА у пациентов, получавших РЛАТ, имела положительную тенденцию к снижению по отношению к таковой у получавших традиционную терапию, где уровень КИА, на фоне лечения, не только, не уменьшался, а даже имел тенденцию к повышению по сравнению с параметром у здоровых детей и составил, при этом, у больных 1 группы $15,8 \pm 0,55$ г\л ($P_1 > 0,1$), тогда как у детей 2 группы $14,9 \pm 2,18$ г\л ($P_1 > 0,1$; $P_2 > 0,1$), т.е. уровень КИА оставался таким же, как при поступлении $15,7 \pm 0,37$ г\л ($P < 0,001$) и положительной динамики по сравнению с уровнем у здоровых детей не обнаружено (табл. 12).

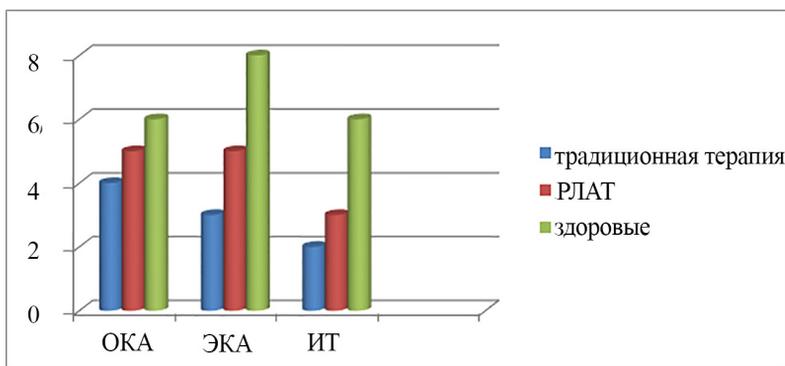


Рис.12. Динамика показателей белкового метаболизма (ОКА, ЭКА, ИТ) в зависимости от метода лечения у детей при ХП

Мы отметили, что у детей 1 группы показатель ССА имел тенденцию к уменьшению и составил $66,9 \pm 1,0$ % ($P_1 > 0,1$), по сравнению с уровнем его до лечения ($67,2 \pm 0,68$ %, $P < 0,001$), тогда как, у больных 2 группы отмечена положительная тенденция к повышению данного показателя на 3,4%, который составил при этом $69,5 \pm 0,64$ % ($P_1 < 0,05$, $P_2 < 0,05$), а у здоровых детей этот показатель был равен $89,1 \pm 1,57$ % (табл. 7.1.3).

Аналогичная картина наблюдалась и в отношении ИТ: отмечалось его снижение во 2 группе и составило при этом $0,43 \pm 0,06$ усл. ед. ($P_1 > 0,1$; $P_2 > 0,1$) по сравнению с 1 группой, где данный показатель

имел тенденцию к повышению и составил $0,49 \pm 0,02$ усл.ед. ($P_1 > 0,1$) против данного показателя у здоровых детей $0,12 \pm 0,03$ усл.ед.

Таким образом, в динамике показателя ИТ у детей 1 группы положительных результатов не выявлено ($P_1 > 0,1$), тогда как в группе сравнения он снижался на 10%.

Определенную роль в хронизации заболевания имеет развитие мембранопатологических процессов в тубулоинтерстициальной ткани, отражением которой является уровень экскреции оксипролина с мочой. Содержание метаболита коллагена в моче зависело от течения и периода заболевания.

Анализ показателей оксипролина в моче в периоде обострения ХП показал значительное повышение на высоте воспаления у детей от 4 до 7 лет, тогда как в старшем возрасте значения оксипролина были менее выраженными. Изменения уровня экскреции оксипролина в моче при ХП на фоне традиционной терапии характеризовались тенденцией к повышению в периоде клинико-лабораторной ремиссии ($43,6 \pm 0,79$ мг/сут), что говорит о том, что процесс воспаления переходит в стадию рубцевания и о наличии мембранопатологических процессов в почечной ткани (табл.27). Тогда как, у детей 2 группы этот показатель имел положительную тенденцию к снижению на 8% и составил $39,6 \pm 5,7$ мг/сут.

Таблица 27

Динамика экскреции оксипролина в моче при ХП в зависимости от метода лечения ($M \pm m$)

| Показатели | Здоровые (n=25) | До лечения (n=177) | После лечения | |
|----------------------|--------------------|--------------------------------|--------------------------------|---|
| | | | I группа (n=48) | II группа (n=47) |
| Оксипролин мг/сут | $35,73 \pm 2,19$ | $43,0 \pm 0,46$ $P < 0,001$ | $43,6 \pm 0,79$ $P_1 > 0,1$ | $39,6 \pm 5,7$ $P_1 > 0,1; P_2 < 0,05$ |

Примечание: P – достоверность различия между показателями здоровых и у детей с хроническим пиелонефритом. P_1 – достоверность различия между показателями до и после лечения. P_2 – достоверность различия между традиционной и группой детей получавших РЛАТ.

Таким образом, после применения методов традиционной терапии в комплексе лечения ХП положительной динамики состояния белкового метаболизма не обнаружено, тогда как при использовании III схемы терапии отмечена тенденция к повышению ЭКА, ССА и снижению в динамике уровня ИТ, КИА в сыворотке крови и экскреции оксипролина в моче.

Полученные результаты указывают на преимущества использования III схемы терапии при ХП, по сравнению с традиционной терапией. При этом, видно, что большинство исследуемых параметров характеризующих белковый метаболизм полностью восстанавливаются и не достигают контрольных величин.

В периоде формирования ремиссии функциональное состояние почек постепенно восстанавливалось. Нормализовались показатели канальцевой реабсорбции ($99,32 \pm 1,01\%$), восстановилась концентрационная функция, исчезла протеинурия. Однако, полного восстановления ренальной функции не произошло, сохраняющаяся минимальная активность воспаления поддерживала нарушение ацидо- и аммиогенеза, экскреция аммиака и титруемых кислот в моче оставалась сниженной хотя имела тенденцию к повышению.

У детей 2 группы отмечен значительный прирост СКФ ($P_1 < 0,05$; $P_2 < 0,05$), при этом, уровень СКФ составил $77,65 \pm 0,99$ мл/мин \times м² у детей с ХП, тогда как у здоровых этот показатель составил $98,6 \pm 7,8$ мл/мин \times м². При традиционной терапии показатель СКФ, как видно по табл. 28, к концу лечения оставался сниженным по сравнению с уровнем у здоровых детей и составлял $72,52 \pm 1,59$ ($P_1 > 0,1$), соответственно. Так, после лечения уровень СКФ у детей 2 группы повышался на 9%, а в группе сравнения всего на 2%.

Анализ осмолярности мочи у детей 2 группы показал её повышение на 15% ($755,5 \pm 16,7$ моль/сут) по сравнению с исходными данными ($644,0 \pm 13,8$ моль/сут), тогда как у здоровых

этот показатель составил 1000 ± 200 моль/сут., а у больных 1 группы данный показатель после лечения повысился лишь на 10% и составил $712,7 \pm 24,7$ моль/сут ($P_1 < 0,001$).

Однако состояние дистальных канальцев было нарушенным в течение более длительного времени. Так, уровень NH_3 и АТ после лечения у детей 2 группы составляли $37,7 \pm 5,5$ ммоль/сут ($P_1 < 0,001$) и $39,1 \pm 5,7$ ммоль/сут ($P_1 < 0,001$), а у больных 1 группы $33,6 \pm 0,57$ ммоль/сут, и $27,9 \pm 0,68$ ммоль/сут соответственно, тогда как у здоровых детей эти показатели равны $46,8 \pm 1,2$ ммоль/сут и $51,0 \pm 2,8$ ммоль/сут.

После применения 3 схемы терапии эти показатели достоверно увеличились по сравнению с данными полученными у детей 1 группы ($P_1 > 0,1$), что говорит о том, что метод РЛАТ эффективно влияет на устранение ацидоза, за счёт ранней ликвидации воспалительного процесса.

При этом АК у детей 2 группы на фоне лечения составил 49,1% ($P_1 < 0,001$, $P_2 < 0,001$), у 1 группы наблюдаемых 54,7% ($P_1 > 0,1$; $> 0,1$), т.е. участие почек в регуляции кислотно-основного баланса осуществлялось за счёт активного выделения водородных ионов в виде АТ, нежели аммиака, что ярко выражалось у детей 2 группы. Восстановление этой функции происходило позже, чем при выздоровлении. Причем значения этих показателей у детей 2 группы оставались на нижней границе нормы, поэтому говорить о восстановлении функции дистального канальца можно весьма условно и предположить сохранение воспалительного процесса в канальцах в периоде ремиссии.

Следовательно, неполная нормализация функции аммониацидогенеза на фоне общепринятой терапии, наряду с низкой осморегулирующей функцией почечных канальцев у детей с ХП, позволяет до некоторой степени объяснить склонность их к метаболическому ацидозу, частому формированию у них ишемических и метаболических поражений почек.

**Динамика парциальных функций почек с ХПВ
зависимости от метода лечения (M±m)**

| Показатели | Здоровые | До лечения (n=177) | После лечения | |
|--|-----------|-----------------------|--------------------------------------|--|
| | | | I группа (n=48) | II группа (n=47) |
| СКФ, мл/мин. м ² | 98,6±7,8 | 72,0±0,25 P<0,001 | 72,5 ±1,59 P ₁ >0,1 | 77,65±0,9P ₁ <0,001,P ₂ <0,001 |
| Осмолярность мочи, моль/сут | 1000±200 | 644,0±13,8 P<0,001 | 712,7±24,73 P ₁ <0,001 | 755,5±16,78 P ₁ <0,001,P ₂ <0,001 |
| Аммиак, ммоль/сут. | 46,8±1,2 | 30,3±0,55 P<0,001 | 33,6±0,57 P ₁ >0,1 | 37,7±5,5 P ₁ <0,001, P ₂ <0,01 |
| Т и т р . к и с л . мочи ммоль/ сут. | 51,0±2,8 | 23,8±0,48 P<0,001 | 27,9±0,68 P ₁ >0,1 | 39,1±5,7 P ₁ <0,001, P ₂ <0,01 |
| АК | 0,478 | 0,560 P<0,001 | 0,547 P ₁ >0,1 | 0,491 P ₁ <0,001,P ₂ <0,001 |
| Суточный ди- урез, л/сут. | 1,7±0,036 | 1,06±0,015 P<0,05 | 1,08±0,027 P ₁ >0,1 | 1,10±0,03 P ₁ <0,05, P ₂ >0,1 |
| Минутный ди- урез, мл/мин | 1,2±0,037 | 0,61±0,010 P<0,05 | 0,753±0,019 P ₁ >0,1 | 0,80±0,027 P ₁ <0,05, P ₂ >0,1 |
| Оксалурия, мг/сут. | 25±2,4 | 50,1±1,93 P<0,001 | 45,2±1,66 P ₁ >0,1 | 32,0±0,6 P ₁ <0,001, P ₂ <0,001 |

Примечание: P – достоверность различия между показателями здоровых и у детей с хроническим пиелонефритом. P₁ – достоверность различия между показателями до и после лечения. P₂ – достоверность различия между традиционной и группой детей получавших РЛАТ.

На фоне лечения диурез во 2 группе детей повысился в 1,1 (4%) и 1,3раза (24%), но оставался ниже уровня у здоровых детей, тогда как в 1 группе больных суточный диурез на фоне лечения повысился на 2%, но был значительно снижен по сравнению с контрольными значениями.

Одним из показателей оценки эффективности проводимой терапии явились результаты микроскопии мочевого осадка. После курса терапии у детей во 2 группе выявлено относительное снижение уровня оксалатов, но не до значений, свойственных здоровым детям, который составил $32,0 \pm 0,6$ г/л ($P_1 < 0,001$, $P_2 < 0,001$). Тогда как, у больных 1 группы этот показатель составил $45,2 \pm 1,66$ г/л ($P_1 > 0,1$).

Таким образом, применение III схемы терапии снижало количество оксалатов при ХП за счёт увеличения диуреза. Динамика показателей ФСП свидетельствует о том, что III схема терапии имея не прямое воздействие на тенденцию к нормализации, характеризуется существенным преимуществом перед традиционным способом. В большей степени в отношении клинических симптомов и санации мочи: лейкоцитурии, бактериурии, протеинурии, гематурии, но в меньшей степени по уровню показателей белкового метаболизма и парциальных функций почек.

В связи с тем, что при проведении сравнительного анализа иммунных показателей в моче, выявлены существенные отличия в характере течения иммуновоспалительного процесса представляла интерес детализация этих изменений с возможным выявлением прогностически значимых маркеров и предикторов развития обострения ХП.

«Средняя» концентрация ИЛ-1 в моче у детей 1 группы с ХП на фоне традиционного лечения не имела положительной тенденции к нормализации и составила $39,9 \pm 0,69$ пг/мл ($P_1 > 0,1$), тогда как у больных 2 группы после применения 3 схемы терапии имела более положительную тенденцию к снижению на 19% и составила $32,3 \pm 0,69$ пг/мл ($P_1 < 0,001$, $P_2 < 0,001$), что всё таки превышало величины «средней» в группе у здоровых детей ($3,7 \pm 0,73$ пг/мл).

Проведенное исследование позволило констатировать, что «средняя» концентрация ИЛ-6 в 1 группе больных на фоне лечения не имела положительной динамики достигнув $105,3 \pm 1,68$ ($P_1 > 0,1$) и $64,9 \pm 1,34$ пг/мл во 2 группе, где данный показатель имел более положительную динамику и снизился в 1,63 раза ($P_1 < 0,001$, $P_2 < 0,001$) (табл. 29). Патогенетическое участие ИЛ-6 в поражении почек, вероятно, связано с дифференцировкой Т-хелперов-17, ответственных за инфильтрацию воспалительными клетками и тканевую деструкцию [101, 169].

Таблица 29

Динамика цитокинов в моче при ХП в зависимости от метода лечения ($M \pm m$)

| Показатели | Здоровые (n=25) | До лечения (n=177) | После лечения | |
|--------------------|--------------------|---------------------------------|---------------------------------|--|
| | | | I группа (n=48) | II группа (n=47) |
| ИЛ-1, (пг/мл) | $3,7 \pm 0,73$ | $39,76 \pm 0,74$ $P < 0,001$ | $39,9 \pm 0,69$ $P_1 > 0,1$ | $32,3 \pm 0,69$ $P_1 < 0,001, P_2 < 0,001$ |
| ИЛ-6, (пг/мл) | $2,4 \pm 0,25$ | $105,8 \pm 2,13$ $P < 0,001$ | $105,3 \pm 1,68$ $P_1 > 0,1$ | $64,9 \pm 1,34$ $P_1 < 0,001, P_2 < 0,001$ |
| ИЛ-8, (пг/мл) | $6,1 \pm 0,32$ | $466,5 \pm 6,14$ $P < 0,001$ | $458,2 \pm 6,8$ $P_1 > 0,1$ | $372,4 \pm 5,76$ $P_1 < 0,001, P_2 < 0,001$ |
| ИЛ-10, (пг/ мл) | $6,4 \pm 0,91$ | $1,71 \pm 0,19$ $P < 0,001$ | $2,8 \pm 0,19$ $P_1 > 0,1$ | $3,2 \pm 0,46$ $P_1 > 0,1; P_2 > 0,1$ |

Примечание: P – достоверность различия между показателями здоровых и у детей с хроническим пиелонефритом. P_1 – достоверность различия между показателями до и после лечения. P_2 – достоверность различия между традиционной и группой детей получавших РЛАТ.

В результате бактериальной адгезии на эпителии при инфицировании мочевого тракта помимо ИЛ-6 освобождается другой провоспалительный цитокин — ИЛ-8, обеспечивающий

миграцию лейкоцитов и формирование клеточного инфильтрата. «Средняя» концентрация уровня ИЛ-8 в моче у детей 1 группы на фоне традиционной терапии уменьшилась, но оставалась в пределах недостоверных значений ($458,2 \pm 6,8$ пг/мл ($P_1 > 0,1$)), а у детей 2 группы этот показатель имел более положительную тенденцию к снижению в 1,25 раз и составил $372,4 \pm 5,76$ пг/мл ($P_1 < 0,001$, $P_2 < 0,001$), что всётаки значительно превышало значение «средней» у здоровых детей ($6,1 \pm 0,32$ пг/мл).

После лечения 1 группы больных уровень ИЛ-10 имел положительную тенденцию к повышению в 1,63 раз и составил $2,8 \pm 0,19$ пг/мл ($P_1 > 0,1$), тогда как во 2 группе он имел относительно более высокую тенденцию к повышению в 1,8 раз и составил при этом $3,2 \pm 0,46$ пг/мл ($P_1 > 0,1$; $P_2 > 0,1$), тогда как у здоровых детей этот показатель составил $6,4 \pm 0,91$ пг/мл.

После проведённой терапии, несмотря на клиническое улучшение в 1 исследовательской группе, мы зафиксировали ухудшение концентрации: ИЛ-1, ИЛ-6 и незначительное улучшение ИЛ-8, ИЛ-10 в моче. Тогда как, у детей 2 группы, уровень цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 в моче имел более положительную динамику, но не доходил до уровня у здоровых детей, что свидетельствует о продолжающемся воспалительном процессе в мочевом тракте.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при клинической ремиссии ХП существует активность иммуновоспалительного процесса как на системном, так и местном уровнях, и подчеркивают важность нарушенной уродинамики как фактора, препятствующего разрешению пиелонефрита.

Эти данные указывают на преимущества использования III схемы терапии при ХП, по сравнению с традиционной терапией. При этом, видно, что большинство исследуемых параметров неполностью восстанавливаются и не достигают контрольных величин, что требует использования дополнительных методов лечения.

Влияние витамина А на клинично-функциональные параметры, цитокиновый профиль в моче и показатели белкового метаболизма у детей при ХП

Проведённый в предыдущей главе клинично-лабораторный анализ, у детей с ХП, на фоне терапии РЛАТ, показал, что выявленные мембранные деструкции у больных определяют течение воспалительного процесса, а применение РЛАТ не обеспечивает их полную нормализацию, как в динамике, так и при выписке больных.

С целью усиления положительных эффектов и уменьшения их недостатков, мы дополнили 3 схему лечения водной нагрузкой и витамином А, который способствует предотвращению образования шрамов в почечной ткани и обладает высоким потенциалом сокращения рубца в паренхиме почек.

Витамин А назначали по 1500 Ед/кг/день, но не более 50000 ед, однократно, внутримышечно в сочетании с антибиотикотерапией во время госпитализации в стационаре.

4. схема -(45(25,4%) детей в возрасте от 4 до 15 лет (29 (64,4%) девочек, 16 (35,6%) мальчиков, среди них было 24 больных с рецидивирующим, 21больных с латентным ХП)-водная нагрузка, цефотаксим назначался лимфотропно 1 раз в день в течение 3-5 дней, далее больные получали цефтибутен (цедекс) в течение 7 дней внутрь в сочетании с витамином А в течение 10 дней 1 раз в/м;

Водная нагрузка проводится путём использования 15 мл/кг жидкости (тёплая кипячёная вода, неконцентрированный чай), затем лимфотропное введение лимфостимулятора и антибиотика, а также одномоментно проводится инъекция витамина А в/м. Водная нагрузка приводит не только к дезинтоксикационному, но и диуретическому воздействию, тем самым способствует восстановлению уродинамики.

Кроме того, на фоне питьевого лечения показатель рН стабилизируется в диапазоне слабокислой реакции мочи, а

этот феномен, особенно, важен для больных детей, т.к. уровень водородных ионов косвенно подтверждает отсутствие активного воспалительного процесса в почках. Улучшение стабильности мочи объясняется уменьшением концентрации кальция в моче, на фоне поступления в организм дополнительного количества жидкости. Так, водная нагрузка усиливает диурез, способствует более интенсивному выведению продуктов интермедиарного обмена, вымывает из мочевых путей слизь, соль, улучшает уродинамику.

У больных с ХП при применении данного метода (3 группа), в отличие от изолированного применения РЛАТ (2 группа) достоверно раньше исчезали, как экстраренальные, так и ренальные симптомы заболевания.

Улучшение общего состояния наступало на $4,4 \pm 0,72$ ($P < 0,001$) сутки у 40 (88,8%) больных 3 группы, а у больных 2 группы на $5,9 \pm 0,28$ сутки у 25 (53,1%) детей, разница в периоде восстановления общего состояния составила $1,5 \pm 0,44$ суток, тогда как по сравнению с 1 группой $3,8 \pm 0,47$ ($P < 0,001$) суток.

У пациентов 2 группы боли в поясничной области исчезли через $6,2 \pm 0,42$ суток у 65% детей, а в 3 группе через $4,5 \pm 0,52$ суток у всех детей (100%), то есть на $1,7 \pm 0,1$ суток позже, тогда как по сравнению с 1 группой эта разница составила $3,9 \pm 0,11$ суток.

При анализе динамики артериального давления у больных детей, удалось определить, что на фоне РЛАТ у детей 2 группы этот показатель нормализовался лишь на $6,6 \pm 0,55$ сутки, тогда как у детей 3 группы АД равнялось уровню у здоровых детей на $5,6 \pm 0,64$ суток ($P < 0,001$), что доказывает относительно высокую эффективность 4 схемы лечения по сравнению с 3 схемой.

Что касается дизурических нарушений, сравнительный анализ показал, что во 2 группе этот симптом сохранялся даже на $6,3 \pm 0,74$ ($P < 0,001$) день от начала лечения у 9 (30%) детей, тогда как у больных 3 группы наблюдалась положительная динамика у

40 (90%) больных на $4,1 \pm 0,58$ ($P < 0,001$) день лечения, что раньше на $2,2 \pm 0,16$ суток, чем во 2 группе и на $3,0 \pm 0,25$ суток, чем в 1 группе больных (рис.13).

У больных получавших 4 схему лечения на $11,2 \pm 0,21$ ($P < 0,001$) сутки мы наблюдали переход активной фазы заболевания в стадию ремиссии, а в сравниваемой группе клиническое выздоровление наступило лишь на $12,3 \pm 0,6$ сутки от начала лечения, что на $1,1 \pm 0,39$ суток позже, чем в 3 группе, тогда как у детей 1 группы на $15,2 \pm 0,41$ сутки, что достоверно позже, в среднем на 4 дня.

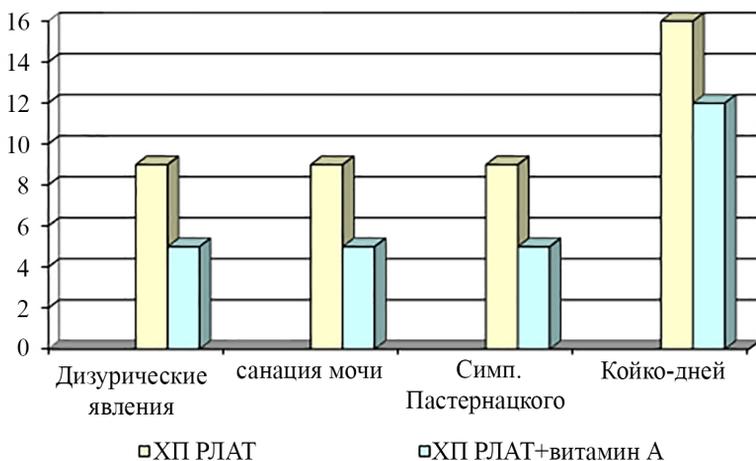


Рис. 13. Динамика ликвидации ренальных симптомов и койко-дней у детей с ХП при различных методах лечения (в днях)

Таким образом, в группе больных после лечения дополненного водной нагрузкой и витамином А за период среднего курса лечения 10-11 дней, клинические признаки воспалительного процесса в мочевыводящих путях уменьшались и полностью исчезали.

Результаты исследований показателей белкового метаболизма, после применения нового способа терапии показали, что у

больных 3 группы достоверно повышался уровень ЭКА, ССА и снижался ИТ, КИА в сыворотке крови (рис.14).

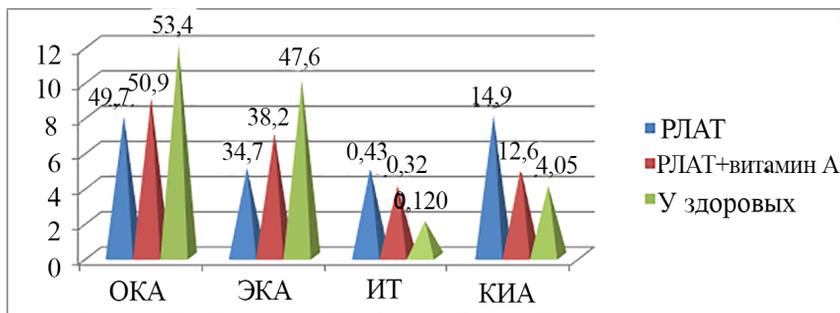


Рис. 14. Динамика показателей ОКА, ЭКА, ИТ, КИА в зависимости от применения методов терапии у детей с ХП

Повышение уровня ЭКА у детей 3 группы, вероятно, связано с антиоксидантными и нефропротекторными свойствами витамина А и местным противовоспалительным действием РЛАТ. Мы отметили более выраженную положительную динамику показателя ЭКА после применения 4 схемы терапии у больных 3 группы, который повысился на 14,2% и составил $38,2 \pm 0,24$ г/л ($P_1 < 0,001$, $P_2 < 0,01$) по сравнению с 2 группой, где этот показатель повысился лишь на 6% ($34,7 \pm 0,24$ г/л) при выписке из стационара ($P_1 > 0,1$).

Выявлена относительно невысокая положительная динамика показателя КИА у детей 2 группы, где данный показатель снизился на 5,1% и составил $14,9 \pm 2,18$ г/л по сравнению с показателями при поступлении $15,7 \pm 0,37$ г/л ($P_1 > 0,1$), тогда как у детей 3 группы этот параметр имел относительно более положительную тенденцию к уменьшению на 19,8% и составил $12,6 \pm 0,38$ г/л ($P_1 > 0,1$; $P_2 > 0,1$), но, тем самым, не приблизился к уровню у здоровых детей (табл. 30).

**Динамика показателей белкового метаболизма при ХП
в зависимости от метода лечения (M±m)**

| Показатели | Здоровые (n=25) | До лечения (n=177) | После лечения | |
|---------------------------|--------------------|-----------------------|----------------------|------------------------------------|
| | | | II группа (n=47) | III группа (n=45) |
| ОБ, г/л | 70,0±3,2 | 66,15±0,31 P>0,1 | 67,6±0,33 P1>0,1 | 68,2±0,24 P1>0,1; P2>0,1 |
| ОКА, г/л | 53,4±1,4 | 48,56±1,6 P>0,1 | 49,7±0,31 P1>0,1 | 50,9±0,31 P1>0,1; P2>0,1 |
| ЭКА, г/л | 47,6±1,3 | 32,8±0,28 P<0,001 | 34,7±0,24 P1>0,1 | 38,2±0,24 P1<0,001, P2<0,01 |
| ССА, (ЭКА\ОКА)х 100, % | 89,1±1,57 | 67,2±0,68 P<0,001 | 69,5±0,64 P1<0,05 | 74,9±0,64 P1<0,001; P2<0,01 |
| ИТ, усл.ед. | 0,12±0,03 | 0,48±0,01 P<0,001 | 0,43±0,06 P1<0,05 | 0,32±0,01 P1<0,001; P2<0,001 |
| КИА, г/л | 4,05±0,5 | 15,7±0,37 P<0,001 | 14,9±2,18 P1>0,1; | 12,6±0,38 P1>0,1; P2>0,1 |

Примечание: P–достоверность различия между показателями здоровых и у детей с хроническим пиелонефритом. P₁ – достоверность различия между показателями до и после лечения. P₂ – достоверность различия между группой детей получавших РЛАТ и группой детей получавших РЛАТ в сочетании с витамином А.

Мы определили, что уровень ССАу детей 2 группы повысился на 3,4%, а ИТ снизился на 10% и составили при этом 69,5±0,64% и 0,43±0,06 усл.ед. (P₁<0,05), соответственно, тогда как у детей 3 группы уровень ССА повысился на 10,3% и ИТ на фоне терапии снизился на 33,4%, т.е. имели более положительную динамику и составили при этом 74,9±0,64% и 0,32±0,01 усл.ед. (P₁<0,001; P₂<0,01 и P₁<0,001; P₂<0,001), тогда как у здоровых

детей эти параметры составляли $89,1 \pm 1,57\%$ и $0,12 \pm 0,03$ усл.ед., соответственно.

Уровень экскреции оксипролина в моче у больных 2 группы после применения 3 схемы терапии снизился на 8% ($39,6 \pm 5,7$ мг/сут ($P_1 < 0,01$)), а у детей получавших 4 схему лечения на 16,8% ($35,8 \pm 0,32$ мг/сут ($P_1 < 0,001$; $P_2 < 0,01$)), что указывает на наиболее выраженную динамику уменьшения экскреции оксипролина в моче после применения РЛАТ в сочетании с витамином А (табл. 31).

Таблица 31

**Динамика экскреции оксипролина в моче при ХП
в зависимости от метода лечения ($M \pm m$)**

| Показатели | Здоровые (n=25) | До лечения (n=177) | После лечения | |
|----------------------|--------------------|--------------------------------|--------------------------------|--|
| | | | II группа (n=47) | III группа (n=45) |
| Оксипролин мг/сут | $35,73 \pm 2,19$ | $43,0 \pm 0,46$ $P < 0,001$ | $39,6 \pm 5,7$ $P_1 < 0,01$ | $35,8 \pm 0,32$ $P_1 < 0,001$; $P_2 < 0,01$ |

Примечание: P – достоверность различия между показателями здоровых и у детей с хроническим пиелонефритом. P_1 – достоверность различия между показателями до и после лечения. P_2 – достоверность различия между группой детей получавших РЛАТ и группой детей получавших РЛАТ в сочетании с витамином А.

Анализируя результаты исследования, выявлено, что показатели ЭКА, ССА, ИТ, КИА в сыворотке крови и экскреция оксипролина в моче после сочетанного применения витамина А и РЛАТ имели высокую положительную динамику, но всётаки, не доходили до уровня у здоровых детей, что требует разработки дополнительных способов его коррекции.

Отмечалась положительная динамика и при изучении функционального состояния почек у больных 3 группы. Эффективность 4 схемы терапии подтверждается уменьшением

лейкоцитурии, которая статистически достоверно снизилась у больных 3 группы до 5-6 кл. в п.з. при ХП по сравнению с 2 группой (7-8кл. в п.з.) (рис.15).

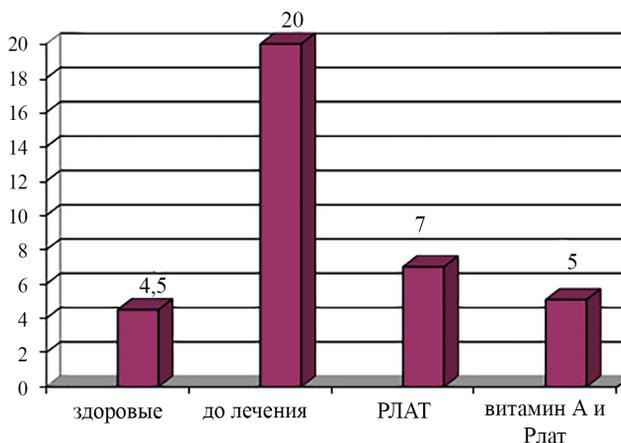


Рис. 15. Показатель лейкоцитурии после применения 4 схемы лечения

Значимость протеинурии, как фактора риска прогрессирования ХЗП, позволяет предполагать, что даже умеренная протеинурия, является значимым предиктором нарастания выраженности ренальной дисфункции у больных детей с почечной патологией.

Анализ результатов исследования протеинурии, в сравниваемых группах, показал, что после применения 4 схемы лечения этот показатель достоверно снизился и обнаруживался лишь у 4 (8,8%) больных, а у детей 2 группы, этот показатель, оставался повышенным у 8 (17%) больных.

В сравниваемых группах показатель гематурии изменялся однонаправленно. Отмечалось снижение эритроцитов в моче, но в 3 группе эти изменения были более выраженные. Содержание эритроцитов в моче уменьшилось и не превышало 2-3 клеток в поле зрения у 88% детей 3 группы, в то время, как у детей, получавших 3 схему терапии содержание в моче эритроцитов

оставалось повышенным до 7-12 кл. в п.з. у 20% детей. После проведённого лечения, у пациентов 2 группы, полное очищение мочи от патогенной микрофлоры наблюдалось в 82% случаев, лишь у 18 % больных уровень патогенных микробов в моче оставался выше критического. У пациентов 3 группы на фоне терапии в 90% случаев посев был отрицательным, а патогенные возбудители были выявлены только в 10% случаев.

Показатели СКФ, с учётом метода терапии, представлены в табл. 32.

Таблица 32

Динамика парциальных функций почек с ХП в зависимости от метода лечения (M±m)

| Показатели | Здоровые (n=25) | До лечения (n=177) | После лечения | |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------------|--------------------------------------|--|
| | | | II группа (n=47) 3 схема терапии | III группа (n=45) 4 схема терапии |
| СКФ, мл/мин. | 98,6±7,8 | 72,0±0,25 P<0,001 | 77,65±0,9P ₁ <0,001 | 81,7±1,29 P ₁ <0,001, P ₂ <0,001 |
| Осмолярность мочи, ммоль/сут | 1000±200 | 644,0±13,8 P<0,001 | 755,5±16,78 P ₁ <0,001 | 782,9±17,2 P ₁ <0,001, P ₂ <0,001 |
| Аммиак, ммоль/сут. | 46,8±1,2 | 30,3±0,55 P<0,001 | 37,7±5,5 P ₁ <0,001 | 41,4±0,72 P ₁ <0,001, P ₂ <0,01 |
| Г и т р . к и с л . мочи ммоль/сут. | 51,0±2,8 | 23,8±0,48 P<0,001 | 39,1±5,7 P ₁ <0,001 | 42,4±0,73 P ₁ <0,001, P ₂ <0,05 |
| АК | 0,478 | 0,560 P<0,001 | 0,491 P ₁ <0,001 | 0,493 P ₁ <0,001, P ₂ >0,1 |
| Суточный диурез, л/сут. | 1,7±0,036 | 1,06±0,015 P<0,05 | 1,10±0,03 P ₁ <0,05 | 1,15±0,037 P ₁ <0,05, P ₂ >0,1 |
| Минутный диурез, мл/мин | 1,2±0,037 | 0,61±0,010 P<0,05 | 0,80±0,027 P ₁ <0,05 | 0,84±0,024 P ₁ <0,05, P ₂ >0,1 |
| О к с а л у р и я , мг/сут. | 25±2,4 | 50,1±1,93 P<0,001 | 32,0±0,6 P ₁ <0,001 | 30,6±0,46 P ₁ <0,001, P ₂ <0,05 |

Примечание: P – достоверность различия между показателями здоровых и у детей с ХП. P₁ – достоверность различия между

показателями до и после лечения. P_2 – достоверность различия между группой получавших РЛАТ и группой детей получавших витамин А и РЛАТ.

СКФ, является одним из важнейших параметров, позволяющих не только устанавливать стадию нарушения функции почек, но и диагностировать её наличие. Отмечено повышение уровня СКФ у больных 3 группы на 12%, который составил $81,7 \pm 1,29$ мл/мин ($P_1 < 0,001$), тогда как в группе сравнения этот показатель повысился лишь на 9% и составил $77,65 \pm 0,9$ мл/мин ($P_1 < 0,001$), что связано с положительными свойствами предлагаемого нами метода лечения, который отличается выраженным противовоспалительным, антимикробным действием РЛАТ и нефропротекторным, мембраностабилизирующим действием витамина А.

На фоне проводимого лечения увеличение суточного диуреза отмечалось в обеих группах. Мы определили, что во 2 группе суточный диурез незначительно повысился до 4%, тогда как в группе сравнения увеличился до 8% ($P_1 < 0,05$), что соответствует характеру изменений ФСП при гиперкальциемии.

Анализ нашего исследования показал положительную динамику уровня осмолярности мочи после лечения у детей обеих групп, но, наиболее, достоверное повышение отмечено у больных 3 группы, у которых данный показатель увеличился на 18% ($782,9 \pm 17,2$ ммоль/сут ($P_1 < 0,001$)), по сравнению с больными 2 группы, где этот показатель повысился лишь на 15% ($755,5 \pm 16,78$ ммоль/сут ($P_1 < 0,001$)). Относительно высокое различие показателей осмолярности, в зависимости от применённых методов лечения во 2 и 3 группах, является хорошим прогностическим признаком, свидетельствующим в пользу 4 схемы лечения, которая способствует улучшению гемодинамики и микроциркуляции в почечной ткани, что и приводит к повышению концентрационной способности почек.

Нужно отметить, что при исследовании содержания аммиака и АТ мочи в сравниваемых группах, после лечения, отмечено

достоверное увеличение в 3 группе по сравнению с 2 группой ($P_2 < 0,001$). При этом, уровень экскреции аммиака в моче у больных 2 группы повысился на 20% и составил $37,7 \pm 5,5$ ммоль/сут, а количество АТ в моче на 40% и составлял $39,1 \pm 5,7$ ммоль/сут, тогда как в сравниваемой группе эти показатели повысились на 27 и 44% ($41,4 \pm 0,72$ и $42,4 \pm 0,73$ ммоль/сут).

При этом АК у детей 3 группы на фоне лечения составил 49,3% ($P_1 < 0,001$, $P_2 > 0,1$), у больных 2 группы 49,1%, т.е. благодаря применению РЛАТ в сочетании с витамином А функция ацидоаммонιοгенеза восстановилась, имея устойчивую тенденцию к нарастанию.

Представлялось интересным изучить и определить соотношение концентрации и экскреции оксалатов в моче. Уровень экскреции оксалатов, на фоне комплексного лечения методом РЛАТ в сочетании с витамином А, уменьшился на 39% и составил $30,6 \pm 0,46$ мг\л ($P_1 < 0,001$, $P_2 < 0,05$), тогда как у больных 2 группы на 37%. Это определяет важность свойства витамина А восстанавливать стабильность цитомембран клеток почечной паренхимы, тем самым ограничивать процессы кристаллизации в моче.

Следовательно, у больных с ХП, на фоне применения РЛАТ в сочетании с витамином А, отмечается более выраженное по отношению к изолированной РЛАТ улучшение всех клинико-лабораторных показателей, особенно «мочевого синдрома».

Применение 4 схемы терапии уже на 4-5 сутки приводило к нормализации клинико-лабораторных, иммунологических и биохимических показателей.

Проведённое нами исследование показало, что «средняя» концентрация ИЛ-1 в моче у детей 2 группы на фоне применения 3 схемы лечения снизилась на 19% и составила $32,3 \pm 0,69$ пг/мл, тогда как у больных 3 группы после применения 4 схемы терапии имела более положительную тенденцию к снижению на 44% и составила $22,4 \pm 0,77$ пг/мл ($P_1 < 0,001$, $P_2 < 0,001$), но всётаки превышала величины «средней» у здоровых детей (табл. 33).

Анализ результатов лечения позволил констатировать, что «средний» уровень ИЛ-6 во 2 группе больных на фоне терапии снизился в 1,63 раз, достигнув $64,9 \pm 1,34$ пг/мл, тогда как в 3 группе этот показатель имел более высокую тенденцию к нормализации и снизился в 3,8 раз и составил $27,2 \pm 1,22$ пг/мл ($P_1 < 0,001$, $P_2 < 0,001$).

Таблица 33

Динамика цитокинов в моче при ХП в зависимости от метода лечения ($M \pm m$)

| Показатели | Здоровые | До лечения | После лечения | |
|-------------------|----------------|---------------------------------|-----------------------------------|--|
| | | | II группа (n=47) | III группа (n=45) |
| ИЛ-1, (пг/мл) | $3,7 \pm 0,73$ | $39,76 \pm 0,74$ $P < 0,001$ | $32,3 \pm 0,69$ $P_1 < 0,001$ | $22,4 \pm 0,77$ $P_1 < 0,001$, $P_2 < 0,001$ |
| ИЛ-6, (пг/мл) | $2,4 \pm 0,25$ | $105,8 \pm 2,13$ $P < 0,001$ | $64,9 \pm 1,34$ $P_1 < 0,001$ | $27,2 \pm 1,22$ $P_1 < 0,001$, $P_2 < 0,001$ |
| ИЛ-8, (пг/мл) | $6,1 \pm 0,32$ | $466,5 \pm 6,14$ $P < 0,001$ | $372,4 \pm 5,76$ $P_1 < 0,001$ | $176,6 \pm 4,6$ $P_1 < 0,001$, $P_2 < 0,001$ |
| ИЛ-10, (пг/мл) | $6,4 \pm 0,91$ | $1,71 \pm 0,19$ $P < 0,001$ | $3,2 \pm 0,46$ $P_1 > 0,1$ | $5,0 \pm 0,75$ $P_1 < 0,01$; $P_2 > 0,1$ |

Примечание: P – достоверность различия между показателями здоровых и у детей с ХП. P_1 – достоверность различия между показателями до и после лечения. P_2 – достоверность различия между группой получавших РЛАТ и группой детей получавших витамин А и РЛАТ.

«Средняя» концентрация ИЛ-8 в моче у детей 2 группы получавших 3 схему терапии снизилась в 1,25 раз ($372,4 \pm 5,76$ пг/мл ($P_1 < 0,001$)), но значительно превышала значение «средней» у детей 3 группы получавших 4 схему лечения, где данный показатель снизился в 2,64 раз и составил $176,6 \pm 4,6$ пг/мл ($P_1 < 0,001$). После лечения 2 группы больных концентрация ИЛ-10 повысилась в 1,8 раз и составила $3,2 \pm 0,46$ пг/мл ($P_1 > 0,1$), тогда

как в 3 группе этот показатель повысился в 2,9 раз и составил при этом $5,0 \pm 0,75$ пг/мл ($P1 < 0,01$).

После проведённой терапии в обеих группах, мы зафиксировали более положительную тенденцию к нормализации концентрации цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 в моче у детей 3 группы, что свидетельствует о преимуществе 4 схемы лечения.

Вместе с тем, нужно отметить, что наряду с положительным действием вышеуказанной методики лечения, уровень перечисленных показателей не доходил до контрольных значений, особенно цитокины в моче, что свидетельствует о необходимости дальнейших исследований по изысканию новых методов, способствующих более полной иммунокоррекции.

Оценка эффективности комплексного лечения ХП у детей

В последние годы, большое внимание уделяется компенсаторным возможностям почек при ХП у детей, которые напрямую зависят от эффективности проведённого лечения. Анализ литературы убеждает в том, что компенсаторные возможности почек и эффективность лечения ХЗП значительно повышается при комплексном использовании медикаментозных препаратов.

Учитывая результаты сочетанного применения витамина А и РЛАТ, при лечении детей с ХП, полученных нами, в предыдущих исследованиях (2 и 3 групп), а также с целью оптимизации положительных эффектов и устранения недостатков лечения, мы провели наблюдение за 4 группой больных, которым в комплексе традиционной терапии проведено дополнительное применение иммуностимулятора виферона, учитывая его антипролиферативные свойства.

5. схема (37 детей из них 29 (55,7%) девочек, 16 (30,7%) мальчиков в возрасте от 4 до 15 лет) - цефотаксим назначался лимфотропно 1 раз в день в течение 3-5 дней, далее больные получали цефтибутен (цедекс) в течение 6-7 дней внутрь (среди них было 24 больных с рецидивирующим ХП, 13 больных с

латентным ХП) в сочетании с витамином А в течение 10 дней и вифероном 2 раза в сутки р/г в течение 5-7 дней;

У больных с ХП при применении данного метода экстра-ренальные симптомы заболевания: повышение температуры тела ликвидировались на $1,5 \pm 0,22$ день ($P < 0,001$), недомогание на $3,9 \pm 0,64$ день ($P < 0,001$), головная боль на $3,7 \pm 0,52$ день ($P < 0,001$), диспептические явления на $3,5 \pm 0,72$ день ($P < 0,001$), отёки параорбитальной клетчатки на $3,0 \pm 0,82$ ($P < 0,001$) день у 95%, 95%, 91%, 90%, 98% пациентов, соответственно (табл. 34).

Таблица 34

Динамика ликвидации клинических симптомов у детей с ХП в зависимости от методов лечения (дни, $M \pm m$)

| Симптомы | 4 схема терапии | 5 схема терапии |
|---|---------------------------------|---|
| | (n=45) | (n=37) |
| 1. Экстра-ренальные симптомы | | |
| Повышение температуры тела: - больше $38^{\circ}C$ - $37-38^{\circ}C$ | $2,4 \pm 0,1$ $1,7 \pm 0,26$ | $2,1 \pm 0,42$ $1,5 \pm 0,22$ $P < 0,001$ |
| Общее состояние | $4,7 \pm 0,51$ | $3,9 \pm 0,28$, $P < 0,001$ |
| Отёчность параорбитальной клетчатки | $4,2 \pm 0,6$ | $3,0 \pm 0,82$, $P < 0,001$ |
| Улучшение аппетита | $5,2 \pm 0,41$ | $3,3 \pm 0,46$, $P < 0,001$ |
| Артериальная гипертензия | $4,2 \pm 0,35$ | $3,6 \pm 0,55$, $P < 0,001$ |
| 2. Ренальные симптомы | | |
| Боль и неприятные ощущения в поясничной области | $5,4 \pm 0,44$ | $3,9 \pm 0,28$, $P < 0,001$ |
| Дизурические явления | $5,2 \pm 0,35$ | $3,9 \pm 0,28$, $P < 0,001$ |
| Санация мочи | $5,7 \pm 0,49$ | $4,9 \pm 0,31$, $P < 0,001$ |
| «+» симптомпоколачивания Пастернацкого | $5,5 \pm 0,34$ | $3,3 \pm 0,62$, $P < 0,001$ |
| Среднее пребывание больных в стационаре | $11,2 \pm 0,21$ | $9,1 \pm 0,3$, $P < 0,001$ |

Примечание: P-достоверность по сравнению с сочетанным применением РЛАТ +витами А +виферон.

Тогда как, у больных 3 группы эти симптомы исчезли на $2,4 \pm 0,1$; $5,4 \pm 0,72$; $5,5 \pm 0,3$; $4,5 \pm 0,4$; $4,2 \pm 0,6$ ($P < 0,001$) деньу 65%; у 59%, 70%, 72%, 69%, 80% детей соответственно, где разница в периоде восстановления данных симптомов составила 1-2 дня. Следовательно, общее состояние улучшалось у детей 4 группы на $3,5 \pm 0,21$ ($P < 0,001$) сутки от начала модифицированного лечения у 98% больных, тогда как у больных 3 группы этот показатель составил 83%. При исследовании артериального давления удалось определить, что у детей 3 группы этот показатель нормализовался лишь на $4,2 \pm 0,35$ сутки, тогда как у детей 4 группы равнялось уровню у здоровых детей на $3,6 \pm 0,55$ сутки ($P < 0,001$), что доказывает большую эффективность применения 5 схемы терапии по сравнению с 4 схемой лечения.

При наблюдении динамики ренальных симптомов отмечено, что боли в поясничной области и дизурические расстройства у детей с ХП исчезли через $3,9 \pm 0,28$ ($P < 0,001$) суток у всех детей (100%), тогда как в группе сравнения эти симптомы отмечались и на $5,4 \pm 0,44$ ($P < 0,001$); $5,2 \pm 0,35$ ($P < 0,001$) сутки у 6 (16,2%) и 5 (13,5%) больных соответственно. Разница периода восстановления составила $1,5 \pm 0,11$ суток.

В результате применения 5 схемы терапии на $9,1 \pm 0,3$ ($P < 0,001$) сутки мы наблюдали клиническое выздоровление по всем экстраренальным и ренальным признакам заболевания, а в 3 группе, койко-дни составили $11,2 \pm 0,21$ суток, что достоверно короче на 2,1и 5 дней по сравнению с группой детей получавших традиционную терапию (рис.16).

В эти же сроки у больных получавших 3 и 4 схему терапии не вся вышеописанная симптоматика имела такую же тенденцию к нормализации. Так, 5 схема терапии оказалась значительно эффективнее по всем проанализированным клиническим симптомам заболевания по сравнению с остальными методами лечения.

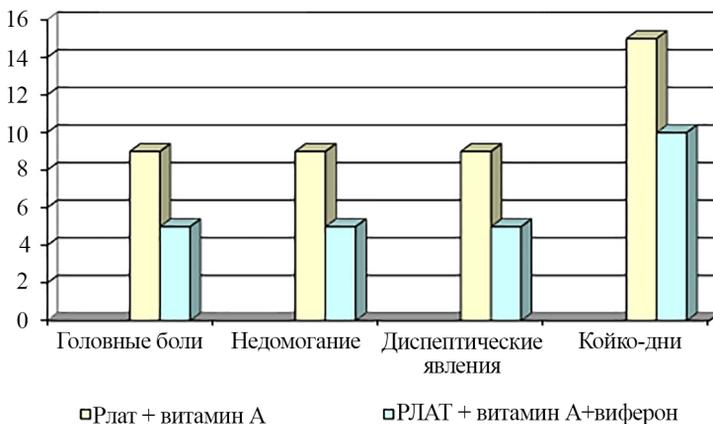


Рис.16. Динамика ликвидации экстраренальных симптомов койко-дней у детей с XII при различных методах лечения (в днях).

Мы определили, что 5 схема терапии положительно влияет и на уровень ЭКА, который у детей 4 группы повысился на 26,2% и составил $44,4 \pm 0,32$ г/л ($P_1 < 0,001$, $P_2 < 0,001$), тогда как у больных 3 группы, этот показатель повысился лишь на 14,2% и составил $38,2 \pm 0,24$ г/л ($P_1 < 0,001$) (табл.34).

У детей 3 группы на фоне лечения уровень КИА имел тенденцию к уменьшению на 19,8% и составил $12,6 \pm 0,38$ г/л ($P_1 > 0,1$), тогда как динамика данного показателя у пациентов, получавших комплексное модифицированное лечение, была наиболее положительной по отношению к таковой у получавших 4 схему лечения, где этот показатель снизился на 44% и составил $8,8 \pm 0,41$ г/л ($P_1 < 0,001$; $P_2 < 0,01$).

Как показывают результаты исследования, уровень КИА на фоне применения 5 схемы терапии достоверно уменьшался и, тем самым, приблизился к уровню у здоровых детей. Применение 5 схемы терапии способствовало достоверному повышению уровня ССА на 19,5% у детей 4 группы ($83,4 \pm 0,71\%$ ($P_1 < 0,001$; $P_2 < 0,001$)) по сравнению с 3 группой, где этот показатель повысился лишь на 10,3% ($74,9 \pm 0,64\%$ ($P_1 < 0,001$; $P_2 < 0,001$)) (рис.17).

Таблица 34

**Динамика показателей белкового метаболизма при ХП
в зависимости от метода лечения (M±m)**

| Показатели | Здоровые (n=25) | До лечения (n=177) | После лечения | |
|-----------------------|--------------------|-----------------------|----------------------|---|
| | | | III группа (n=45) | IV группа (n=37) |
| ОБ, г/л | 70,0±3,2 | 66,15±0,31 | 68,2±0,24 | 69,5±0,27 |
| ОКА, г/л | 53,4±1,4 | 48,56±1,6 | 50,9±0,31 | 52,9±0,17 |
| ЭКА, г/л | 47,6±1,3 | 32,8±0,28 | 38,2±0,24 | 44,4±0,32 |
| ССА, (ЭКА\ОКА)х100, % | 89,1±1,57 | 67,2±0,68 | 74,9±0,64 | 83,4±0,71 |
| ИТ, усл.ед. | 0,12±0,03 | 0,48±0,01 | 0,32±0,01 | 0,19±0,01 |
| КИА, г/л | 4,05±0,5 | 15,7±0,37 | 12,6±0,38 | 8,8±0,41 г\л |
| | | P<0,001 | P ₁ >0,1 | P ₁ <0,001; P ₂ <0,01 |

Примечание: P – достоверность различия между показателями здоровых и у детей с хроническим пиелонефритом. P₁ – достоверность различия между показателями до и после лечения. P₂ – достоверность различия между группой детей получавших сочетанное применение РЛАТ и витамина А и группой детей получавших РЛАТ+ витамина А+виферон.

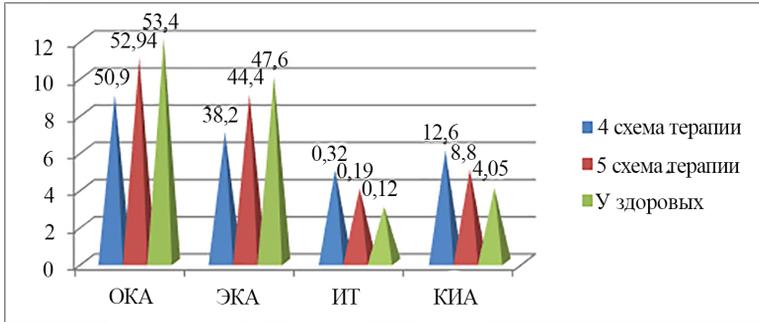


Рис.17. Динамика показателей ОКА, ЭКА, ИТ, КИА в сыворотке крови при ХПв зависимости от метода лечения

Мы наблюдали аналогичную картину и в отношении ИТ: снижение ИТ после лечения в 4 группе на 60,5% было достоверным и составило $0,19 \pm 0,01$ усл.ед. ($P_1 < 0,001$; $P_2 < 0,05$) по сравнению с 3 группой, где данный показатель снизился на 33,4% и составил $0,32 \pm 0,01$ усл.ед. ($P_1 < 0,001$) (табл. 35).

Таблица 35

Динамика экскреции оксипролина в моче при ХП в зависимости от метода лечения ($M \pm m$)

| Показатели | Здоровые (n=25) | До лечения (n=177) | После лечения | |
|----------------------|--------------------|--------------------------------|------------------------------------|---|
| | | | III группа (n=45) | IV группа (n=37) |
| Оксипролин мг/сут | $35,73 \pm 2,19$ | $43,0 \pm 0,46$ $P < 0,001$ | $35,8 \pm 0,32$ $P_1 < 0,001$; | $33,0 \pm 0,39$ $P_1 < 0,001$; $P_2 < 0,001$ |

Примечание: P – достоверность различия между показателями здоровых и у детей с хроническим пиелонефритом. P_1 – достоверность различия между показателями до и после лечения. P_2 – достоверность различия между группой детей получавших сочетанное применение РЛАТ и витамина А и группой детей получавших РЛАТ+ витамина А+виферон.

Динамика уровня экскреции оксипролина в моче у больных 3 группы после применения 4 схемы терапии характеризовалась положительной тенденцией к снижению на 16,8% в периоде ремиссии $35,8 \pm 0,32$ мг/сут ($P_1 < 0,001$), тогда как у детей получавших 5 схему лечения отмечена наиболее высокая тенденция к нормализации, где этот показатель снизился на 23,3% и составил $33,0 \pm 0,39$ мг/сут ($P_1 < 0,001$; $P_2 < 0,001$), что говорит о том, что после применения РЛАТ в сочетании с витамином А и вифероном улучшается лимфо- и кровоснабжение воспалительного очага, что способствует достоверному повышению процессов репарации (табл. 7.3.3). Указанное воздействие связано с повышением

стабильности почечных цитомембран спорадического характера.

Отмечено достоверное повышение уровня ОКА, ЭКА, ССА и снижение ИТ, КИА в сыворотке крови и оксипролина в моче у детей 4 группы, что свидетельствует о выраженном «антитоксическом» эффекте 5 схемы терапии, что позволяет рекомендовать её в качестве основного способа коррекции белкового метаболизма при ХП у детей.

Анализ биохимических исследований ФСП в предыдущих главах работы показал, что у больных с ХП, на фоне лечения, отмечено снижение уровня лейкоцитурии, бактериурии, протеинурии, гематурии, оксалатурии, повышение СКФ, осмолярности мочи, суточного диуреза, экскреции аммиака и АТ в моче.

Однако, несмотря, на положительную динамику этих показателей, отмеченную в процессе лечения 1, 2, 3 групп больных, достаточно выраженную при применении РЛАТ+витамин А (3 группа) и в меньшей степени при проведении изолированной РЛАТ (2 группа), не все изученные параметры ФСП достигали контрольных значений.

При этом, уровень гематурии у детей с ХП достигал контрольных значений у 98%, тогда как у детей 3 группы этот показатель был стабильно высоким у 12% детей и составил 2-3 кл. в п.з.

Уровень лейкоцитурии у детей 4 группы после применения 5 схемы терапии стал даже ниже контрольных значений и составил 3-4 кл. в п.з. ($P_1 < 0,001$; $P_2 < 0,001$), тогда как у больных 3 группы этот показатель составил 6-7 кл. в п.з. ($P_1 < 0,01$), соответственно, что в 2 раза больше, чем в 4 группе (рис. 18).

Содержание протеинурии оставалось выше контрольных величин у 4 (11,4%) больных 3 группы и составило, при этом, от 0,033 до 0,066%, тогда как на фоне 5 схемы терапии клинически значимой протеинурии не обнаружено ни у одного больного, что мы связываем с противовоспалительным и репаративным действием авторской схемы восстановительного лечения.

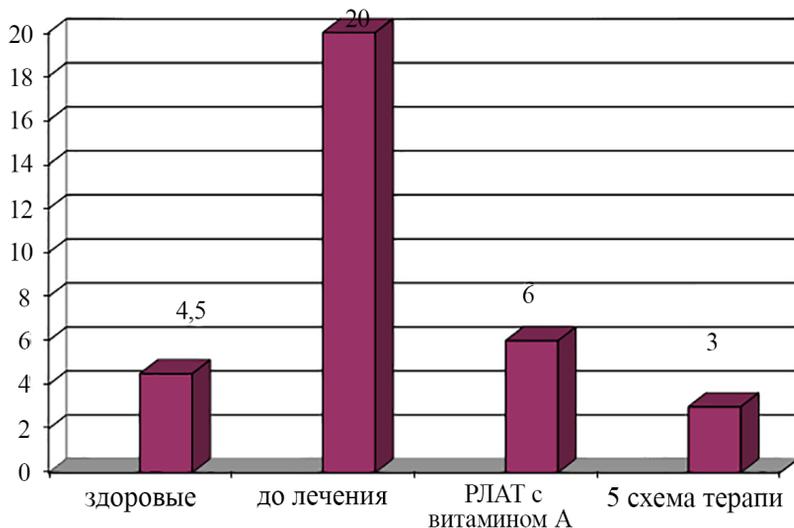


Рис. 18. Показатель лейкоцитурии после применения 5 схемы терапии

Кроме того, при исследовании мочи было выявлено, что на фоне модифицированного лечения частота стерильных посевов мочи достоверно увеличилась у детей 4 группы и составила 98%, а у больных 3 группы абсолютная бактериурия определялась в 10% случаев.

Данный метод лечения эффективно влияет на процессы нейтрализации бактерий и бактериурии при ХП, что оценивалось по скорости нормализации микрофлоры и по полноте чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам по сравнению с 4 схемой терапии (рис. 19).

Результаты микроскопии мочевого осадка достоверно приблизились к соответствующим показателям у здоровых детей. Так, кристаллы оксалатов у детей 4 группы обнаружались, лишь, в единичных случаях (7%) и составили $26,4 \pm 0,29$ мг/сут ($P_1 < 0,001$; $P_2 < 0,001$). Тогда как, у детей в группе сравнения этот показатель составил $30,6 \pm 1,35$ мг/сут ($P_1 < 0,001$), соответственно.

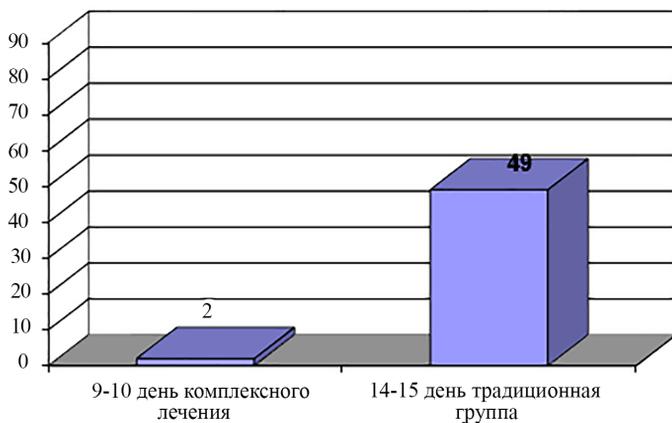


Рис. 19. Динамика выявления бактериурии в зависимости от лечения

Мы связываем этот феномен с высоким антимикробным, противовоспалительным, антикристаллурическим и мембранопротекторным свойством 5 схемы терапии.

Дальнейшее наблюдение показало, что СКФ у детей 4 группы достоверно повысилась на 16% и достигла контрольных значений, которые составили $96,8 \pm 1,6$ ммоль/мин ($P_1 < 0,001$; $P_2 < 0,001$). Тогда как, у детей 3 группы лишь на 12% ($81,7 \pm 1,29$ ммоль/мин) ($P_1 < 0,001$), соответственно. Мы связываем это не только с нефропротекторным, противовоспалительным, антимикробным, но и репаративным свойствами, которые приводят к улучшению микроциркуляции в почечной ткани (табл.36).

Таблица 36

Динамика парциальных функций почек с ХП в зависимости от метода лечения ($M \pm m$)

| Показатели | Здоровые (n=25) | До лечения (n=177) | После лечения | |
|--------------|--------------------|--------------------------------|---|---|
| | | | III группа (n=45) | IV группа (n=37) |
| СКФ, мл/мин. | $98,6 \pm 7,8$ | $72,0 \pm 0,25$ $P < 0,001$ | $81,7 \pm 1,29$ $P_1 < 0,001, P_2 < 0,001$ | $96,8 \pm 1,61$ $P_1 < 0,001, P_2 < 0,001$ |

| | | | | |
|------------------------------|-----------|-----------------------|---|--|
| Осмолярность мочи, ммоль/сут | 1000±200 | 644,0±13,8 P<0,001 | 782,9±17,2 P ₁ <0,001, P ₂ >0,001 | 935,7±24,0 P ₁ <0,001, P ₂ <0,001 |
| Аммиак, ммоль/сут. | 46,8±1,2 | 30,3±0,55 P<0,001 | 41,4±0,72 P ₁ <0,001, P ₂ <0,01 | 44,0±0,39 P ₁ <0,001, P ₂ <0,001 |
| Титр.кисл. мочи ммоль/сут. | 51,0±2,8 | 23,8±0,48 P<0,001 | 42,4±0,73 P ₁ <0,001, P ₂ <0,05 | 48,0±0,34 P ₁ <0,001, P ₂ <0,001 |
| АК | 0,478 | 0,560 P<0,001 | 0,493 P ₁ <0,001, P ₂ >0,1 | 0,468 P ₁ <0,001, P ₂ <0,05 |
| Суточный диурез, л/сут. | 1,7±0,036 | 1,06±0,015 P<0,05 | 1,15±0,037 P ₁ >0,05, P ₂ >0,05 | 1,22±0,046 P ₁ <0,05, P ₂ <0,05 |
| Минутный диурез, мл/мин | 1,2±0,037 | 0,61±0,010 P<0,05 | 0,84±0,024 P ₁ <0,05, P ₂ >0,05 | 0,84±0,032 P ₁ <0,05, P ₂ >0,1 |
| Оксалурия, мг/сут. | 25±2,4 | 50,1±1,93 P<0,001 | 30,6±0,46 P ₁ <0,001, P ₂ <0,05 | 26,4±0,29 P ₁ <0,001, P ₂ <0,001 |

Примечание: P – достоверность различия между показателями здоровых и у детей с ХП. P₁ – достоверность различия между показателями до и после лечения. P₂ – достоверность различия между группой детей получавших сочетанное применение РЛАТ и витамин А и группой детей получавших 5 схему терапии.

Результаты исследования суточного диуреза, позволили определить, что данный показатель у больных 3 группы повысился на 8% и составил 1,15±0,037 л/сут (P₁>0,1), а в 4 группе на 12% и составил 1,22±0,046 л/сут (P₁<0,05, P₂>0,1), что несомненно, свидетельствует о «диуретическом» преимуществе модифицированного способа лечения в сравнении с остальными методами лечения.

Отмечено достоверное увеличение экскреции аммиака и АТ мочи в 4 группе на 32 и 51% по сравнению с 3 группой

($P_2 < 0,001$), где уровень экскреции аммиака повысился лишь на 27% и составлял $44,0 \pm 0,39$ моль/сут, а АТ мочи на 44% ($48,0 \pm 0,34$ ммоль/сут ($P_1 < 0,001$, $P_2 < 0,001$)), тогда как в сравниваемой группе этот показатель был равен $41,4 \pm 0,72$ и $42,4 \pm 0,73$ ммоль/сут ($P_1 < 0,001$, $P_2 < 0,01$; $P_2 < 0,05$). АК у детей 4 группы на фоне применения 5 схемы лечения составил 46,8% ($P_1 < 0,001$, $P_2 < 0,05$), а у больных 3 группы 49,3%. Так функция ацидоаммиогенеза восстановилась, имея устойчивую тенденцию к нарастанию.

Отмечено достоверное повышение осмолярности мочи у детей 4 группы на 31,2% ($935,7 \pm 24,0$ ммоль/сут ($P_1 < 0,001$; $P_2 < 0,001$)). Тогда как, у детей 3 группы уровень осмотической концентрации мочи повысился лишь на 18% и был равен $782,9 \pm 17,2$ ммоль/сут ($P_1 < 0,001$; $P_2 < 0,001$).

Важный механизм положительного влияния 5 схемы терапии на интенсивность нарушений ФСП у больных с ХП значительно усиливается при правильном поэтапном применении составных данного способа лечения.

Исследование цитокинов в моче показало, что «средняя» концентрация ИЛ-1 в моче у детей 3 группы на фоне применения 4 схемы лечения снизилась на 44% и составила $22,4 \pm 0,77$ пг/мл, тогда как у больных 4 группы после применения 5 схемы терапии имела наиболее выраженную тенденцию к снижению на 69% и составила $12,2 \pm 0,69$ пг/мл ($P_1 < 0,001$, $P_2 < 0,001$), что приблизилось к показателям у здоровых детей.

Анализ результатов лечения позволил констатировать, что «средний» уровень ИЛ-6 в 3 группе больных на фоне терапии имел тенденцию к снижению в 3,88 раз достигнув $27,2 \pm 1,22$ пг/мл, тогда как в 4 группе детей получавших 5 схему терапии этот показатель снизился в 10 раз и приблизился к уровню у здоровых детей и составил при этом $10,45 \pm 0,79$ пг/мл ($P_1 < 0,001$, $P_2 < 0,001$).

«Средняя» концентрация ИЛ-8 в моче у детей 3 группы получавших 4 схему терапии снизилась в 2,64 раза до $176,6 \pm 4,6$ пг/мл, что значительно превышало значение «средней» у детей 4 группы получавших 5 схему лечения, где данный показатель снизился в 13 раз ($36,0 \pm 3,34$ пг/мл ($P_1 < 0,001$, $P_2 < 0,001$)) (табл. 37).

Динамика цитокинов в моче при ХП в зависимости от метода лечения ($M \pm m$)

| Показатели | Здоровые | До лечения | После лечения | |
|-------------------|----------|-----------------------|------------------------------------|--|
| | | | III группа (n=45) | IV группа (n=37) |
| ИЛ-1, (пг/мл) | 3,7±0,73 | 39,76±0,74 P<0,001 | 22,4±0,77 P ₁ <0,001 | 12,2±0,69 P ₁ <0,001, P ₂ <0,001 |
| ИЛ-6, (пг/мл) | 2,4±0,25 | 105,8±2,13 P<0,001 | 27,2±1,22 P ₁ <0,001 | 10,45±0,79 P ₁ <0,001, P ₂ <0,001 |
| ИЛ-8, (пг/мл) | 6,1±0,32 | 466,5±6,14 P<0,001 | 176,6±4,6 P ₁ <0,001 | 36,0±3,34 P ₁ <0,001, P ₂ <0,001 |
| ИЛ-10, (пг/мл) | 6,4±0,91 | 1,71±0,19 P<0,001 | 5,0±0,75 P ₁ <0,01 | 6,8±1,13 P ₁ <0,001; P ₂ <0,05 |

Примечание: P – достоверность различия между показателями здоровых и у детей с ХП. P₁ – достоверность различия между показателями до и после лечения. P₂ – достоверность различия между группой детей получавших сочетанное применение РЛАТ и витамин А и группой детей получавших 5 схему терапии.

После лечения 3 группы больных концентрация ИЛ-10 повысилась в 2,9 раз и составила 5,0±0,75 пг/мл (P₁<0,01), тогда как в 4 группе она имела наиболее высокую тенденцию к нормализации, где данный показатель повысился в 3,9 раз и составил при этом 6,8±1,13 пг/мл (P₁<0,001, P₂<0,001).

После проведённой терапии в обеих группах, мы отметили наиболее высокую тенденцию к нормализации концентрации цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 в моче у детей 4 группы, что свидетельствует об иммунокоррегирующем преимуществе 5 схемы лечения.

Таким образом, предлагаемый нами модифицированный метод лечения (5 схема терапии) способствует более полной и устойчивой коррекции, не только воспалительного процесса,

но и метаболических, иммунологических и парциальных нарушений, чем значительно превосходит 4 схему терапии, так как благотворно влияет на воспалённую и раздражённую почечную ткань.

Многочисленные свойства виферона: иммуностимулирующее, противовоспалительное, антиоксидантное, иммунокорректирующее, мембраностабилизирующее, а также регенерирующее позволяет применять препарат в составе комплексного лечения, а также уменьшает токсические эффекты указанной терапии. Мы связываем это с воздействием виферона на восстановление функционирования интерферона альфа-2b.

Составные компоненты 5 схемы терапии дополняют друг друга и взаимодействуя усиливают лечебные свойства, что в комплексе способствует улучшению кровоснабжения почек, диуреза, предотвращению образования мелких конкрементов, песка.

Анализ результатов исследования показал, что 5 схема терапии, является наиболее эффективным способом лечения ХП, в силу ускоренного восстановления, как клинико-лабораторных параметров заболевания, так и по сокращению сроков пребывания больных в стационаре, уменьшению числа рецидивов обострения, профилактике осложнений хронического процесса.

Всё это способствует предотвращению развития инвалидизации и сокращению количества детской смертности от ХПН и доказывает, достаточно убедительный синергизм применения способа лечения РЛАТ+витамин А+виферон и необходимость внедрения данного способа в педиатрическую практику для лечения ХП у детей.

Отдалённые результаты и сравнительный анализ эффективности модифицированного метода лечения

В план обследования, для сравнительного анализа больных с ХП, было включено их обследование в отдалённые сроки,

после проведенного лечения: через 6 месяцев, 1 год, 2 года, 3 года. Критерием оценки состояния служили жалобы больного, клиничко-лабораторная картина, УЗИ, рецидивы воспалительного процесса.

Таким образом, через 6 месяцев для контрольного обследования явились 50 человек, из них 14 детей получали традиционные методы лечения, 10 больных метод РЛАТ, 12 детей РЛАТ+витамин А и 14 пациентов получавших модифицированный способ лечения.

Через 1 год явились 39 детей. Из них 9 детей, которые получали традиционную терапию (1 группа), 10 больных, у которых применяли РЛАТ (2 группа); 10 детей получавшие комплексное лечение (3 группа) и 10 пациентов, которым применяли модифицированный способ лечения (4 группа).

Через 2 года было обследовано 24 больных: 5 из которых составляли 1 группу, 7 детей из 2 группы, 6 больных из 3 группы, 6 пациентов из 4 группы.

Через 3 года было обследовано 18 больных: 4 из которых составляли 1 группу, 4 детей из 2 группы, 5 больных из 3 группы, 5 пациентов из 4 группы. При оценке эффективности данных методов лечения, мы придерживались положения о возможных исходах ХП.

1) Значительное улучшение – нормализация биохимических показателей и санация мочевого осадка.

2) Улучшение – уменьшение экскреции нефротических метаболитов на 40-50% и более по сравнению с исходным и положительная динамика в мочевом синдроме.

3) Без перемен – кратковременное и незначительное улучшение биохимических показателей, стабильность мочевого синдрома.

4) Ухудшение – ухудшение обменных процессов и мочевого синдрома, рецидивирование микробно-воспалительного процесса, камне-образование и ухудшение парциальных функций почек. Проведение комплексной дието-медикаментозной терапии не исключает возможности рецидивирования пиелонефрита.

Так, через 6 месяцев, после лечения, при повторном клинико-лабораторном обследовании состояние «ухудшения» наблюдалось у 5 (35%) детей 1 группы из 14 поступивших (у 2 в связи с пневмонией, у 3 на фоне ОРВИ), у 2 (20%) детей 2 группы из 10 поступивших на приём больных (у 2 с заболеванием ЖКТ), у 1 (10%) ребёнка из 3 группы на фоне различных интеркуррентных заболеваний был рецидив воспалительного процесса, что потребовало применения уроантисептиков и даже антибиотиков в течение 10-14 дней. У 8 из наблюдаемых больных в период летней жары отмечалось ухудшение мочевого синдрома. Нужно отметить, что «ухудшение» состояния у детей 4 группы не выявлялось в течение данного промежутка времени.

Через 1 год группу больных с «ухудшением» состояния составили 5 (55,6%) пациентов из 1 группы, 3 (30%) детей из 2 группы, 2 (20%) больных из 3 группы, тогда как у детей 4 группы «ухудшение состояния» не отмечалось даже через 1 год после лечения.

Через 2 года «ухудшение состояния» выявлялось у 3 (60%) детей из 5 поступивших больных 1 группы; у 3 (42,9%) детей из 7 поступивших, которые составляли 2 группу пациентов; у 2 детей (33,3%) из 6 больных, составлявших 3 группу, а также у 1 (16,7%) из 6 больных 4 группы. При этом, увеличилась гематурия, протеинурия, лейкоцитурия, оксалурия.

Следует указать, что применение антибиотиков в течение 10-14 дней у больных на фоне комплексной коррегирующей дието-медикаментозной терапии, приводила к уменьшению протеинурии, лейкоцитурии и гематурии, но сохранялись в течение 3-6 месяцев. С наступлением жаркого периода уровень оксалурии снижался, лишь на 23% по сравнению с исходными данными.

Через 3 года «ухудшение состояния» выявлялось у 4 (100%) детей из 4 поступивших больных 1 группы, где у 1 (25%) больного выявили признаки ХПН 1-2 степени; у 2 (50%) детей из 4 поступивших, которые составляли 2 группу пациентов; у 2

детей (40%) из 5 больных, составлявших 3 группу, а также у 1 (20%) из 5 больных 4 группы.

Также, наблюдалось увеличение гематурии, протеинурии, лейкоцитурии, оксалатурии. Применение антибиотиков в течение 10-14 дней у больных на фоне комплексной коррегирующей дието-медикаментозной терапии, приводило к уменьшению протеинурии, лейкоцитурии и гематурии, но мочевого синдром оставался стабильно повышенным в течение более 3 месяцев.

Таким образом, оценивая состояние детей через 6 месяцев, после лечения, мы выявили наличие высокого числа рецидивов у детей получавших традиционную терапию, что подтверждает малую эффективность традиционной терапии.

Так, мы с целью изучения эффективности РЛАТ, который обладает дезинтоксикационным, противовоспалительным, выраженным иммунокоррегирующим действием использовали его у детей 2 группы, где цефотаксим вводили регионально в паранефральную клетчатку.

Таким образом, включение в комплекс терапевтических мероприятий РЛАТ, у всех детей данной группы, привело к ускорению восстановления показателей белкового метаболизма к моменту клинического выздоровления больных, чего не удалось достичь в группе больных на фоне применения традиционной терапии. Но, в то же время, отмечена недостаточная её эффективность в отношении нормализации ФСП и цитокинового профиля, что требует дополнительного применения нефропротекторных средств, которые благотворно влияют на метаболические нарушения и приводят к стабилизации клеточных мембран.

Так, через 6 месяцев после лечения состояние «клинического улучшения» и «без перемен» отмечено у 4 (28,6%) и 5 (35,7%) из 14 поступивших больных 1 группы; у 4 (40%) и 2 (20%) из 10 поступивших детей 2 группы; у 5 (41,7%) и 2 (16,7%) из 12 поступивших больных 3 группы; 5 (35,7%) детей в состоянии «клинического улучшения» из 14 поступивших пациентов 4 группы (рис.20).

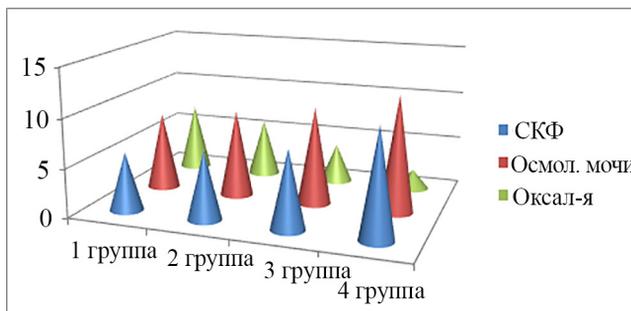


Рис.20 Частота встречаемости нарушений показателей парциальных функций почек в зависимости от методов лечения в катамнезе (через 6 месяцев).

Следовательно, выявлено относительно небольшое количество детей в состоянии «без перемен», необходимо подчеркнуть, что у детей 4 группы это состояние не обнаружено, тогда как «состояние клинического улучшения» обнаружено, в большей степени, у детей 3 и 4 групп, по сравнению с 1 и 2 группой.

Так, через 1 год после лечения состояние «клинического улучшения» и «без перемен» наблюдалось у 2 (22,2%) и 2 (22,2%) из поступивших детей 1 группы, у 3 (30%) и 1 (10%) из 10 поступивших больных 2 группы; у 4 (40%) из 10 поступивших детей 3 группы и у 3 (30%) из 10 поступивших детей 4 группы отмечалось только состояние «клинического улучшения». У детей 3 и 4 групп состояние «без перемен» не отмечено.

Через 2 года после лечения состояние «клинического улучшения» и «без перемен» выявлено у 1 (20%) и 1 (20%) из 5 поступивших на очередное клинико-лабораторное обследование детей 1 группы, а также у 2 (28,5%) и 1 (14,3%) из 7 поступивших детей 2 группы; у 2 (33,3%) из 6 поступивших детей 3 группы и у детей составлявших 4 группу, только у 1 (16,7%) ребёнка отмечено клиническое улучшение состояния, т.к. у 4 (66,7%) детей из этой же группы установлено значительное улучшение по всем клинико-лабораторным показателям.

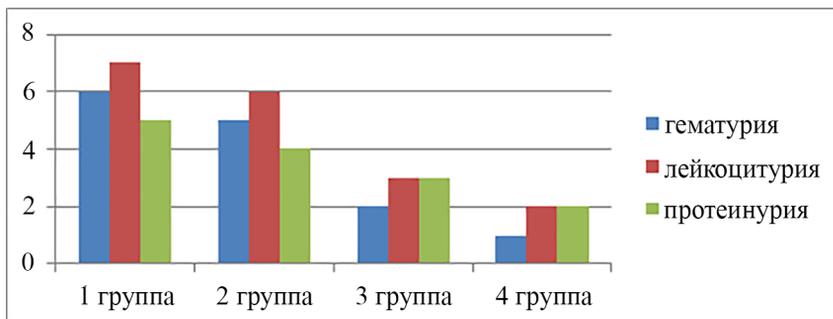


Рис. 21 Частота остаточных явлений после применения различных способов лечения в катамнезе (через 3 года)

Через 3 года после лечения состояние «клинического улучшения» и «без перемен» не выявлено ни у одного больного из 4 поступивших на очередное клиничко-лабораторное обследование детей 1 группы; у детей 2 группы обнаружено состояние «без перемен» у 2 (50%) пациентов, а состояние «клинического улучшения» ни у одного больного из 4 поступивших; у 1 (20%) больного обнаружено состояние «без перемен», а также у 2 (40%) из 5 поступивших детей 3 и 4 групп отмечено «клиническое улучшение»; состояние «значительного улучшения» по всем клиничко-лабораторным показателям установлено у 2 (40%) детей 4 группы (рис.7.4.2).

Необходимо отметить, что через 3 года дети 3 и 4 групп в состоянии «клинического улучшения» составили более 40% среди повторно обследованных больных в катамнезе.

Всё это доказывает, что сочетанное применение РЛАТ и витамина А на фоне традиционной терапии оказывает более эффективное влияние на белковый метаболизм, положительно влияет на динамику показателей ФСП у детей с ХП.

Несмотря на то, что РЛАТ в сочетании с витамином А в значительной степени превосходит изолированного применения РЛАТ, но в отношении цитокинового профиля мочи было необходимо разработать дополнительные способы лечения.

С этой целью, мы использовали новую схему лечения больных с дизметаболической патологией почек осложнённой воспалительным процессом.

Результаты исследования в катамнезе через 6 месяцев выявили, что количество детей в состоянии значительного улучшения колебалось в зависимости от методов терапии. Состояние «значительного улучшения» наблюдалось у 9 детей (64,3%) из 14 пациентов поступивших на повторное клиничко-лабораторное обследование пациентов, которым применяли 5 схему лечения; у 4 детей (33,3%) из 3 группы больных, которые получали 4 схему терапии; у 2 детей (20%) из 2 группы больных, которые получали 3 схему терапии. Среди пациентов 1 группы состояние «значительного улучшения» не наблюдалось.

Через 1 год группу «значительного улучшения» составили 7 (70%) детей из 4 группы, 4 (40%) детей из 3 группы, 3 (30%) детей из 2 группы.

Однако, среди детей 1 группы, также как и при поступлении через 6 месяцев пациентов со «значительным улучшением» не отмечалось. Рецидивы воспалительного процесса наблюдались за данный период у 5 (55,5%) детей из 1 группы, у 3 (30%) детей из 2 группы, у 2 (20%) пациентов из 3 группы, ни у одного больного из 4 группы рецидивов не наблюдалось.

Через 2 года значительное улучшение наблюдалось у 4 (66,7%) детей из 4 группы, у 2 (33,3%) детей из 3 группы, у 1 (14,3%) ребёнка из 2 группы, тогда как у детей из 1 группы состояния «значительного улучшения» не отмечалось. Рецидивы воспалительного процесса в течение 2 лет были обнаружены у 4 (80%) детей из 5 поступивших больных 1 группы, у 3 (42,8%) детей из 7 поступивших детей 2 группы, у 2 (33,3%) детей из 6 поступивших составлявших 3 группу. Среди детей 4 группы рецидив заболевания наблюдался у 1 (16,7%) ребёнка из 6 поступивших пациентов. Частота выявления состояния клинического улучшения составила у 4 (80%) детей из 1 группы, у 4 (57%) детей из 2 группы, у 5 (83,3%) детей из 3 группы, у 5 (83,3%) пациентов, составлявших 4 группу.

Через 3 годасостояние «значительное улучшение» наблюдалось у 2 (40%) детей лишь из 4 группы. Рецидивы воспалительного процесса в течение 3 лет были обнаружены у всех (100%) детей из 4 поступивших больных из 1 группы, у 3 (75%) детей из 4 поступивших детей 2 группы, у 3 (60%) детей из 5 поступивших больных, составлявших 3 группу. Среди детей 4 группы рецидив заболевания наблюдался у 1 (20%) ребёнка из 5 поступивших пациентов. Состояние клинического улучшения выявлялось у 2 (40%) детей из 3 группы и у 2 (40%) больныхсоставлявших 4 группу.

Как показали анализы результатов лечения проведённые в катамнезе через 3 года среди детей составлявших 4 группу состояние «значительное улучшение» и «клиническое улучшение» составили40% и 40%, соответственно, тогда как у детей из 1, 2, 3 групп состояния «значительного улучшения» не отмечалось.

Анализ результатов исследования показал, что 5 схема терапии является наиболее эффективным способом лечения ХП в силу ускоренного обратного развития, как клинико-лабораторных параметров заболевания, так и показателей белкового метаболизма, а также в отношении восстановления ФСП и, самое важное, значительного уменьшения экскреции цитокинов в моче, что приводит к сокращению сроков пребывания в стационаре, уменьшению числа рецидивов обострения, удлинению периода ремиссии, улучшению отдалённых результатов лечения, профилактике осложнений хронического процесса, способствует уменьшению инвалидизации организма и сокращению детской смертности от ХПН. Это особенно важно для больных женского пола, будущих матерей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Эпидемиология пиелонефрита у детей в современных условиях претерпела за последние 5 лет определенные изменения, направленные в сторону малосимптомности хронического рецидивирующего течения, увеличения числа детей с нарушением функционального состояния почек в 1,7 раз, роста числа больных хроническим пиелонефритом в популяции в 1,16 раз, ухудшения результатов терапии и исходов заболевания.

2. При ХПУ детей наблюдалось повышение провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ- 6, ИЛ-8) и снижение противовоспалительного цитокинов (ИЛ-10) в моче. Высокие показатели в моче ИЛ-8 в сочетании с низким значением ИЛ-10 и их тесная корреляция с состоянием ренальных функций отражают степень тубулоинтерстициальных изменений, включающих интенсивное склерозирование почечной ткани с продолжающейся инфильтрацией интерстиция.

3. Важное значение в прогрессировании хронического пиелонефрита у детей принадлежит повышенной экскреции оксипролина в моче, что свидетельствует о патогенетическом значении белка в моче как фактора, поддерживающего и способствующего прогрессированию изменений в уже поврежденных канальцевых клетках и интерстиции.

4. В остром периоде функциональное состояние почек снижается за счет нарушения концентрационной, аммониацидогенетической функции. При рецидивирующем пиелонефрите снижение показателей канальцевых функций при обострении более выражено и не компенсируется в периоде ремиссии. При латентном течении заболевания сохраняется подобная тенденция.

5. Включение витамина А и виферона в комплексную терапию больных ХП приводит к устранению мембранопатии, ускорению

восстановления фильтрационно-реабсорбционной, аммониацидогенетической и осморегулирующей функций почек, что способствует сокращению сроков пребывания больных в стационаре на 5 дней и удлинению периода ремиссии.

6. Катамнестический анализ результатов исследования через 6 месяцев, 1, 2, 3 года показал, что 5 схема терапии (РЛАТ+витамин А+виферон) является наиболее эффективным способом лечения ХП, который позволил достичь сокращения рецидивов заболевания до 80%, что способствует профилактике инвалидности и сокращению детской смертности от ХПН.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем больным с хроническим пиелонефритом необходимо расширить иммунологический блок- включить исследования цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) в моче на стационарном этапе обследования и лечения. Биохимический блок рекомендуется дополнить исследованием функционального состояния альбумина и уровнем экскреции оксипролина с мочой.

2. Комплексное исследование провоспалительного, противовоспалительного цитокинов в моче у детей с хроническим пиелонефритом в сочетании с определением клинических особенностей заболевания и состояния функций почек может быть использовано для диагностики степени тубулоинтерстициальных изменений и характера прогрессирования болезни.

3. Больным с ХП в период обострения рекомендуется проведение курса антисклеротической и мембранопротекторной терапии: введение витамина А по 1500 Ед/кг/день (не более 50000 ед) однократно внутримышечное течение 10 дней.

4. Для лечения ХП рекомендуется применение комплексной терапии, состоящей из РЛАТ, витамина А и виферона. «Ступенчатая» антибиотикотерапия: при 1-степени активности - 1/3 суточной дозы антибиотика 1 раз в сутки л/т в течение 2-3 дней, далее цефтибутен (цедекс) в течение 5-7 дней внутрь;

2-степени активности – 1/2 суточной дозы 1 раз в сутки л/т в

течение 3-4 дней, затем цефтибутен (цедекс) в течение 5-7 дней внутрь;

3-степени активности - $\frac{1}{2}$ суточной дозы 1 раз в сутки л/т в течение 5 дней, цефтибутен (цедекс) в течение 5-7 дней внутрь. После окончания лимфотропной антибиотикотерапии рекомендуется назначать иммуномодулирующее средство – виферон, обладающее антипролиферативным эффектом по 150000ед до 7 лет, по 500000 ед старше 7 лет р/г 2 раза в сутки в течение 5-7 дней и витамин А в течение 10 дней.

УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Аблязов А.А.**, Талипов М.Т., Абдуганиева М.О., Акбаров Ж.Х. Лимфотропный радионуклид // Лимфология. - Андижан, 2009. - №1-2. - С. 91-92.

2. **Азизов М.Ж.**, Шакиров Х.Х. Сравнительная оценка действия лимфотропной терапии при профилактике гнойно-воспалительных осложнений после операций на крупных суставах // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2012. - N1. - С. 51-54.

3. **Акрамов Э.Х.**, Болотбеков Б.А. Использование лимфотропно-клеточных технологий в лечении трофических язв // Лимфология. - Андижан, 2009. - №1-2. - С. 93-94.

4. Аксенова М.Е. Патология сердечно-сосудистой системы у детей с хронической болезнью почек / Аксенова М.Е. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. - №2. – С. 22-28.

5. **Архипов В.В.** Концепция хронической болезни почек в педиатрии – следом за взрослыми, или посмотрим, что нам предлагается // Нефрология. - Санкт-Петербург, 2006. - № 3.- С. 120-126.

6. **Аскарлов Д.А.**, Сайдалиев С.С., Улмасов К.С. Применение лимфотерапии при лечении травматических повреждений внутренних органов у детей // Вестник экстренной медицины. - Ташкент, 2010. - №2. - С. 128.

7. Атауллаханов Р.И., Гинцбург А.Л. Иммуитет и инфекция: динамичное противостояние живых систем // Педиатрия. – Москва, 2005. - № 4. - С. 47-61.

8. **Батущенко Д.Е.**, Пугалова И.Н. Местная лимфотропная терапия в практике спортивного врача // Морфология. - СПб. 2006. - №4. - С. 19.

9. Бахмет А.А. Влияние некоторых олигопептидов на иммунные структуры лимфоидных бляшек тонкой кишки (экспериментальное исследование) // РЖГГК.- 2008. – Т. 18. №5. – С. 38-44.

10. Бегляров Рауф Орудж оглу. Гены NPHS1 и NPHS2 у детей с нефротическим синдромом. / Бегляров Рауф Орудж оглу.// Нефрология.-2019. - № 5. - С. 65-70.

11. Бельский В.В, Московцева А.И. Колонизация *Escherichia Coli* кишечника и частота выявления плазмидных факторов множественной лекарственной устойчивости и колициногенности у детей на протяжении первого года жизни // Педиатрия. - Москва, 2007. - № 1. - С. 25-28.

12. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в РФ в 1998-2003 гг. // Нефрол. и диализ. - 2005. - Т.7. № 3. - С. 204-276.

13. Бондаренко В.А., Бондарь Т.П. Определение концентрации белка в моче у детей с обменной нефропатией, кристаллокальциевой кристаллурией // Урология. - Москва, 2005. - № 2. – С. 64-65.

14. Братчиков О.И. Острый пиелонефрит // Учебное пособие. – 2008.

15. Вялкова А.А. Современные подходы к диагностике и лечению ренальной инфекции у детей. /Вялкова А.А., Гриценко В.А.// Нефрология.-2018. - № 3. - С. 72-88.

16. Вялкова А.А. Хроническая болезнь почек у детей. /Вялкова А.А., Зорин И.В., Чеснокова С.А. и др.// Нефрология.-2019. - № 5. - С. 29-46.

17. Глыбочко П.В., Морозов Д.А., и др. Цитокиновый профиль крови и мочи у детей с обструктивными уропатиями // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2010. №2. С. 52-57.

18. Гордиенко А.В. Факторы риска сердечно-сосудистой патологии у мужчин моложе 60 лет с инфарктом миокарда и

нарушением функции почек в разные сезоны года. /Гордиенко А.В., Лукичев Б.Г., Сотников А.В. и др.// Нефрология.-2018. - № 6.- С. 64-69.

19. Гриценко В.А., Бухарин О.В., Вялкова А.А. Факторы риска развития пиелонефрита у детей // НИИ клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения РАН, Оренбургская государственная медицинская академия Минздрава РФ. Научная сеть. Наука. Медицина. Обзорные статьи. 2007.

20. Давлатов Б.Н., Мамаджанов Х.Х., Кузиев О.И. Обоснование применения лимфотропной анальгезии при лечении нейрогенного болевого синдрома // Лимфология. – Андижан, 2009. - № 1-2.- С.109-110.

21. Дасаева Л.А., Шатохина И.С., Шабалин В.Н. Современные представления о механизмах развития хронического пиелонефрита у лиц разного возраста // Клиническая медицина. – Москва, 2012. - №2. С. 19- 23.

22. Джумабаев Ж.У. Лимфотропная антибиотикотерапия в сочетании с лимфостимуляцией у детей// Лимфология. – Андижан, 2009. - № 1-2. С. 112-113.

23. Джумабаев Э.С., Асранов Ш. Я., Пахмурин И.Р., Джумабаева С.Э. Лимфотропный режим селективной деконтаминации кишечника при панкреонекрозе // Хирургия Узбекистана. Ташкент, 2012. - №3.- С. 24.

24. Еремеева А.В. Клинико-диагностическое значение определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (αNGAL), в моче у детей с дебютом пиелонефрита. /Еремеева А.В., Длин В.В., Корсунский А.А., и др.// Нефрология.-2018. - № 5.- С. 27-35.

25. Зайкова Н.М. Маркеры коллагенообразования и склерозирования в диагностике прогрессирования рефлюкс-нефропатий у детей. /Зайкова Н.М., Длин В.В., Сеницына Л.А. и др.// Нефрология.-2018. - № 3.- С. 33-43.

26. Зоркин С.Н., Пинелис В.Г., Артемьева Е.Н. Противорецидивная терапия инфекции мочевыводящих путей у детей // Педиатрия. – 2005. №2. – С. 20-23.

27. Зуфарова Ш.А. Степень эндогенной интоксикации и функциональное состояние почек у беременных с хроническими пиелонефритом и гломерулонефритом// Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2009. - №2. – С. 18-19.

28. Игнатова М.С. Профилактика нефропатий и предупреждение прогрессирования болезней почек у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – Москва, 2005. - № 6. - С. 3-8.

29. Игнатова М.С. Распространённость заболеваний органов мочевой системы у детей // Инт. Наука. Медицина. Урология. Научные статьи. Московский НИИ педиатрии. 2005.

30. Игнатова М.С., Приходина Л.С. Актуальные проблемы нефрологии на 40-м ежегодном конгрессе Европейской ассоциации детских нефрологов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – Москва, 2007. - № 2. - С. 65-67.

31. **Кадиров Ш.Н.**, Тешабоев Г. М. и др. Применение лимфотропной терапии при диффузном токсическом зобе // Лимфология. - Андижан, **2009. №1-2.** - С. 122-123.

32. Каримжанов И.А. Хроническая болезнь почек у детей: проблемы артериальной гипертензии. /Каримжанов И.А., Исканова Г.Х., Исраилова Н.А.// Нефрология.-2019. - № 5. - С. 47-55.

33. **Касымов К.К.**, Юсупов М.М., Улмасов А.О. Сравнительная оценка эффективности лимфотропного и традиционного воздействия при лечении больных хроническим синуситом // Лимфология. - Андижан, 2010. - №1-2. - С. 9-12.

34. **Кибрик Б.С.**, Захаров А.В. Эффективность ретростеральной лимфотропной химиотерапии в лечении впервые выявленного деструктивного туберкулеза легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - Москва, 2009. - №4. - С. 23-27.

35. Кильдюшов А.Н., Аренина Н.Ю., Деваева А.А. Эндогенная интоксикация и некоторые пути её коррекции при гестозе на фоне пиелонефрита // Акушерство и гинекология, 2007. - №2. С. 39-41.

36. **Кириллов Ю.В.**, Елькин А.В., Кобак М.Э., Басек Т.С. Адьювантная лимфотропная химиотерапия в хирургическом лечении прогрессирующего туберкулёза лёгких // Туберкулез и болезни легких. - Москва, 2009. - №10. - С. 41-45.

37. Козлова Е.А., Холодок Г.Н., Алексеева И.Н., Козлов В.К. Этиология острого и хронического пиелонефрита у детей в Хабаровском крае // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – М.-2008. - №3. – С. 87-89.

38. Копытова Т.В. Окислительная модификация белков и олигопептидов у больных хроническими дерматозами с синдромом эндогенной интоксикации // Фундаментальные исследования. – 2009. - №6. – С. 25-29.

39. Косимов К.К., Орзиев С. Х. и др. **Опыт применения лимфотропной** терапии больных острым гнойным гайморитом // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. - Ташкент, 2011. - №4. - С. 62-65.

40. **Косов А.И.**, Жестков А. В. и др. Частота выявления антител к цитомегаловирусу и Т-лимфотропному вирусу человека среди населения Самарской области // Эпидемиология и инфекционные болезни. - Москва, 2009. - №6. - С. 22-24.

41. Кочовская И.В. Сравнительная оценка эффективности кавергала при патогенетическом лечении хронического пиелонефрита // Дисс. канд. мед. наук. ТМА. – Т., 2010. – 121 с.

42. Кривошеин А.Е., Путалова И.Н., Туморин С.Н. Вентральная стабилизация позвоночника и регионарная антибактериальная лимфотропная терапия в комплексном лечении больных с гематогенным остеомиелитом позвоночника // Гений ортопедии. – Курган, 2010. - № 3. – С. 43-47.

43. Кривошеин А.Е., Путалова И.Н., Туморин С.Н. Вентральная стабилизация позвоночника и регионарная антибактериальная лимфотропная терапия в комплексном лечении больных с гематогенным остеомиелитом позвоночника // Гений ортопедии. – Курган, 2010. - № 3. – С. 43-47.

44. Кузьмина З.В., Батышева Т.Т., Зайцев К.А. Лимфотропная

терапия острых болевых синдромов при дорсопатиях поясничной локализации // Медицинская помощь. – М., 2007. - № 3. – С. 39-41.

45. **Кулдашев К.А.**, Мамажонов Ш.О., Кодиров А.А. Лимфотропная антибиотикотерапия в комплексном лечении сочетанных черепно- мозговых травм в остром периоде // Лимфология. - Андижан, 2009. №1-2. - С. 126-127.

46. **Кулдашев К.А.**, Мамажонов Ш.О., Кодиров А.А. Лимфотропная антибиотикотерапия в комплексном лечении сочетанных черепно- мозговых травм в остром периоде // Лимфология. - Андижан, 2009. – №1-2. - С. 126-127.

47. **Кулдашева З.К.**, Кулдашев К.А., Худойбердиев К.Т. Лимфотропная терапия в остром периоде сочетанных черепно-мозговых травм // Травматология и ортопедия в современном спектре: матер. VII съезда травматологов - ортопедов Узбекистана (5-6сент. 2008 г., Ташкент). - Ташкент, 2008. - С. 87.

48. **Кулдашева З.К.**, Кулдашев К.А., Худойбердиев К.Т. Лимфотропная терапия в остром периоде сочетанных черепно-мозговых травм // Травматология и ортопедия в современном спектре: матер. VII съезда травматологов - ортопедов Узбекистана (5-6 сент. 2008 г., Ташкент). - Ташкент, 2008. - С. 87.

49. Лебедева Е.Н. Дислипидемия как патогенетический фактор прогрессирования хронической болезни почек. /Лебедева Е.Н., Вялкова А.А., Афонина С.Н. и др.// Нефрология.-2019. - № 5. - С. 56-64.

50. Лесняк В.В. Влияние аминокислот и олигопептидов на лимфоидные ткани молодых и старых крыс: Дисс. канд. мед. наук. – СПб., 2009. С. 124.

51. Лопаткин Н.А. Урология // Нац. Руководство. М.: ГЭОТАР. – Медиа; 2009.

52. **Лысов А.В.**, Никонов С.Д., Казаков А.В., Редькин Ю.В. и др. Эффективность лимфотропной интермиттирующей химиоимму-нотерапии в комплексном лечении больных

прогрессирующим туберкулезом легких // Туберкулез и болезни легких. - Москва, 2009. - №7. - С. 28-34.

53. Лысова Е.В. САКУТ-синдром в этиологической структуре хронической болезни почек у детей и подростков. /Лысова Е.В., Савенкова Н.Д.// Нефрология.-2017. - № 3. - С. 69-74.

54. Лысова Е.В. Показатели обмена железа, эритропоэтина и фактора. Индуцированного гипоксией -1а при анемии у детей с хронической болезнью почек. / Лысова Е.В., Савенкова Н.Д.// Нефрология.-2018. - № 6. - С. 68-77.

55. **Магомедгаджиев Б.Г.**, Расулов К.М., Магомедов М.А. Морфофункциональная характеристика микроциркуляции десны в условиях лимфотропного использования перфторана в комплексном лечении переломов нижней челюсти // Российский стоматологический журнал. - М., 2007. - №6. - С. 9-10.

56. Магомедгаджиев Б.Г., Шахназаров М.А., Расулов М.Т. Сравнительная морфологическая оценка эффективности использования перфторана в комплексе лимфотропной антибактериальной терапии на регенерацию ткани нижней челюсти // Российский стоматологический журнал. – Москва, 2009. - № 1. – С. 13-15.

57. Малкоч А.В., Гаврилова В.А. Дисметаболические нефропатии у детей // Леч. Врач. – М., 2006. - №1. – С. 32-36.

58. Малкоч А.В., Коваленко А.А. Пиелонефрит // Практическое руководство по детским болезням. – М.: медпрактика; 2005. С. 250-282.

59. Мальцев С.В., Михайлова Т.В., Винокурова С.С. Состояние парциальных функций почек и функционального почечного резерва при хроническом пиелонефрите у детей // Педиатрия. - Москва, 2006. - № 5. - С. 13-17.

60. Мальцев С.В., Михайлова Т.В., Винокурова С.С. Состояние парциальных функций почек и функционального почечного резерва при хроническом пиелонефрите у детей // Педиатрия. - Москва, 2006. - № 5. - С. 13-17.

61. **Мамарасулова Л.З.** Применение лимфотропной терапии

после операций у больных раком яичников // Лимфология. - Андижан, 2009. - №1-2. - С. 137-138.

62. **Маматкулова Д.Х.** Эффективность региональной лимфатической антибиотикотерапии в сочетании с ультразвуковой терапией при хронической пневмонии у детей.: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Т., 2008. – 19 с.

63. **Маматов Б.Ю.,** Муминов Б.и др. Лимфотропная антибиотикотерапия легочной инфекции при длительной ИВЛ // Лимфология. - Андижан, 2009. - №1-2. - С. 140-141.

64. **Маматов Б.Ю.,** Муминов Б.Э. и др. Сочетанная лимфотропная и периоперативная антибиотикотерапия инфекционных осложнений в лапароскопической хирургии // Лимфология. - Андижан, 2009. - №1-2. - С. 139-140.

65. **Маткаримов Б.Х.,** Уринов А. Я. и др. Эффективность регионарной лимфотропной терапии у больных острой тонкокишечной непроходимостью в раннем послеоперационном периоде // Лимфология. - Андижан, 2010. - №1-2. - С. 3-8.

66. **Маткаримов Б.Х.,** Уринов А.Я. и др. Региональная лимфотропная терапия у больных острой тонкокишечной непроходимостью в раннем послеоперационном периоде // Лимфология. - Андижан, 2009. - №1-2. - С. 141-142.

67. **Матякубов Б.У.,** Ниязметов Р.Э. Влияние лимфостимулирующей лимфотропной терапии на показатели цитокинов у женщин с кесаревым сечением // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2012. - №1. - С. 84-85.

68. **Матякубов Б.У.,** Ниязметов Р.Э., Наджимова З.Н. Лимфостимулирующая лимфотропная терапия и цитокиновый баланс у женщин с кесаревым сечением // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - Ташкент, 2012. - №4. - С. 100-101.

69. Меркоданова Ю.А., Утц И.А. Цитокиновый профиль мочи при различных этиопатогенетических вариантах хронического пиелонефрита у детей // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. Т 7. № 4. С. 901-904.

70. **Мирзаев К.К.,** Тухтаев Ж.Ж. Экспериментальное обоснование эффективности лимфотропной антибиоткотерапии инфекционных осложнений огнестрельных ран // Травматология и ортопедия в современном спектре: матер. VII съезда травматологов - ортопедов Узбекистана (5-6 сент. 2008 г., Ташкент). - Ташкент, **2008.** - С. 99-100

71. Мирсолихова Н.Х. Клинико-патогенетическое обоснование иммуномодулирующей и мембраностабилизирующей терапии хронической пневмонии у детей.: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Т., 2007. – 20 с.

72. **Михайлович И.Е.,** Джумабаев Э. С. и др. Применение региональной лимфотропной терапии в комплексном лечении острого панкреатита // Лимфология. - Андижан, 2009. - №1-2. - С. 145.

73. Михеева Н.М., Зверев Я.Ф., Выходцева Г.И. Идиопатическая гиперкальциурия у детей // Нефрология. – Барнаул, 2014. - №1. – С. 33-52.

74. Михеева Н.М., Зверев Я.Ф., Выходцева Г.И., Лобанов Ю.Ф. Гиперкальциурия у детей с инфекцией мочевой системы // Нефрология. Барнаул, 2014. - №1. – С. 74-79.

75. **Мусашияхов Х.Т.,** А. Я. Уринов, О. Т. Дадабоев, С.М. Ахмадалиев Применение лимфотропной терапии в комплексном лечении гнойно - некротических поражений стопы у больных сахарным диабетом // Лимфология. - Андижан, **2009.** - №1-2. - С. 146-148.

76. Мухин Н.А. Хронические болезни почек как компоненты кардиоренального континуума. / Мухин Н.А.// Терапевтический архив. – 2016. -№6. – С.4-8.

77. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Шилов Е.М. Рациональная фармакотерапия в нефрологии // Руководство для практикующих врачей. – М.: Литера. – 2006.

78. Мухина Ю.Г., Османов И.М., Длин В.В. Нефрология детского возраста // М.: Медпрактика, 2010. – С. 199-240.

79. Назаров А.В., Жданова Т.В. Хроническая болезнь почек.

Раннее направление к нефрологу // Уральский медицинский журнал, 2007. - №9. С. 55-60.

80. Назаров А.В., Жданова Т.В., Садыкова Ю.Р. Распространённость хронической болезни почек по данным регистра центра болезней почек и диализа городской клинической больницы №40 Екатеринбурга // Нефрология. – Екатеринбург, 2012. – Том 16. №3. С. 88-92.

81. **Насриддинова Г.У.**, Якубова О.А., Рахманкулова Ш.С., Юсупова Р.Т. Эффективность использования лимфотропной терапии в профилактике гнойно-септических осложнений после кистэктомий // Лимфология. - Андижан, 2009. - №1-2. - С. 150-151.

82. Неймарк А.И., Ноздрачев Н.А., Скопа А.П. Комплексное лечение больных нефролитиазом, осложнённым вторичным пиелонефритом // Урология. – Москва, 2011. - №3. – С. 9-13.

83. Никитин М.В. Роль физических лечебных факторов курортов Российского Причерноморья в реабилитации больных с дисметаболической патологией // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – М., 2006. - №2. – С. 31-34.

84. Никитин М.В., Каменева Е.С. Восстановительное лечение больныхс дисметаболической патологией в семейных здравницах Черноморского побережья Краснодарского края // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – М., 2006. - №3. – С. 28-30.

85. Никольская В.А. Влияние окислительного стресса *in vitro* на уровень молекул средней массы в сыворотке крови и гемолизате эритроцитов *susscrofa* // Экосистемы, их оптимизация и охрана. 2011. №4. С. 123-126.

86. Никольская Н.Н., Шепелин И.А. Урогенитальные инфекции – методы диагностики // Мед. алфавит. Лаборатория 2.- 2008. - №12. – С. 19-21.

87. Нуритдинова Г.М., Чернышова Л.П., Галимова Е.С. Комплексное лечение больных хроническим пиелонефритом

с применением магнитно-лазерной терапии // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – Москва, 2011. - №3. – С. 24-27.

88. **Огудов А.С.** Использование лимфотропных методов коррекции неспецифических синдромов в комплексном лечении состояния отмены опиоидов // Наркология. - Москва, 2009. - №9. - С. 64-70.

89. **Огудов А.С.,** Любарский М.С., Смагин А.А. Особенности кинетики воспалительной реакции при включении в стандартную терапию синдрома отмены опиоидов лимфогенных технологий // Наркология. - Москва, 2009. - №5. - С. 46-50.

90. Осколков С.А., Жмуров В.А., Дизер С.А. и соавт. Клинико-лабораторные проявления хронического пиелонефрита на фоне нефролитиаза, сочетающегося с артериальной гипертензией // Нефрология. – Москва, 2013. - №2. С. 81-86.

91. Парпиев Э.А., Мамасолиев Н.С., Сайитжонов Л.С., Мамасолиев З.Н. Усмирларда сурункали пиелонефритнинг «фожиавий йули»ни тусишнинг эпидемиологик асослари ва хусусиятлари// Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2012. - №2-3. – С. 151.

92. Петросян Э.К. Кальцидол у детей с хронической болезнью почек 2-5 стадии. /Петросян Э.К., Молчанова М.С., Панкратенко Т.Е. и др.// Нефрология.-2018. - № 3. - С. 58-65.

93. Плешкова Е.М., Яйленко А.А., Химова Ю.А. Особенности течения окислительного стресса при обострении хронического пиелонефрита у детей // Российский педиатрический журнал. – М., 2012. - №2. – С. 30-32.

применения модифицированных лекарственных растворов цитостатиков при лимфотропной терапии плоскоклеточного рака легкого // Лимфология. - Андижан, 2009. - №1-2. - С. 206-208.

94. Рафальский В.В., Страчунский Л.С., Бабкин П.А., Валенская В.С. и др. Резистентность возбудителей неосложнённых инфекций мочевых путей в России // Урология. - Москва, 2006. - № 5. - С. 34-37.

95. Румянцев А.Ш. Прогностическая значимость интервала QT у пациентов с хронической болезнью почек 5Д стадии. /Румянцев А.Ш., Шевелева М.А., Кулибаба Т.Г., и др.// Нефрология.-2019. - № 4. - С. 65-72.

96. **Рустамов У.М.,** Шодмонов А.К., Шодмонов М.А., Солиев А.Р. Лимфотропная терапия при инфекциях мочевого тракта после дистанционной литотрипсии камней почек // Лимфология. - Андижан, **2009.** - №1-2. - С. 159.

97. Cirillo M., Laurenzi M., Mancini M. et al. Low glomerular filtration in the population: prevalence, associated disorders, and awareness \ Kidney Int 2006. - №70. – С. 800-806.

98. Савенкова Н.Д. Совершенствование классификаций острого повреждения почек и хронической болезни почек в педиатрической нефрологии. /Савенкова Н.Д.// Нефрология.-2018. - № 3. - С. 11-18.

99. **Саидходжаева Д.Г.,** Хакимов В. А. и др. Лимфотропная терапия в комплексном лечении трофических язв // Лимфология. - Андижан, 2009. - №1-2. - С. 160-161.

100. **Саидходжаева Ж.Г.,** Джумабаев Э.С. и др. Региональная лимфотропная терапия в профилактике осложнений после операции на желудке // Лимфология. - Андижан, 2009. - №1-2. - С. 161-162.

101. Санджиев Сети. Стандартизированный подход к классификации и морфологическому описанию гломерулонефрита. / Санджиев Сети, Фернаедо К. Фервенца// Нефрология.-2019. - № 4. - С. 27-35.

102. **Свиридкина Л.П.,** Кузьмина З. В., Батышаева Т. Т. Лимфотропная терапия компрессионных радикулопатий поясничного отдела позвоночника // Лимфология. - Андижан, **2009.** - №1-2. - С. 167-169.

103. Серезенков А.В., Горелов А.И. Цитокиновый профиль крови пациентов с хроническим пиелонефритом // Педиатрия. 2013.- С. 510-512.

104. Сирожидинов А.С., Ганиева М.Ш., Шевкетова Л.Ш.,

Умарова Н.А. Эффективность лимфотропной терапии и иммунологический статус при остром пиелонефрите осложнённом почечной недостаточностью у детей // Лимфология. – Андижан, 2009. - №1-2. – С. 169-170.

105. Слободян Е.И. Содержание рецепторов коллагена DDR1 в сыворотке крови детей, больных хроническим пиелонефритом: связь с нарушением уродинамики и метаболическими расстройствами. /Слободян Е.И., Каладзе Н.Н., Говдалюк А.Л.// Нефрология.-2018. - № 3. - С. 43-51.

106. Смирнов А.В. Классификация гломерулонефрита на пути *AB EXTERIOBUS AD INTERIORA* (к дискуссии о проекте современной классификации гломерулонефрита у детей). /Смирнов А.В.// Нефрология – 2018; 97(5): С.146 – 150.

107. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Эпидемиология и социально-экономические аспекты хронической болезни почек // Нефрология, 2006. - №10(1). С. 7-13.

108. Смирнова Н.Н. Иммунорегуляторы в терапии хронического пиелонефрита у детей и подростков // Инт. Главная «Библиотека» Врачам «Детские болезни». - Санкт-Петербург, 2007. - С. 11.

109. Степанова Н.М. Диагностика инфекций мочевой системы: хронический цистит – реальность или миф // Нефрология. - Санкт-Петербург, 2007. - № 2.- С. 82-87.

110. Танчева С., Ненов К. Химический состав конкрементов при хроническом калькулёзном пиелонефрите // Нефрология. – Санкт-Петербург, 2009. - №1. – С. 95-97.

111. Терентьева А.А., Кондратьева Е.И. Оценка эффективности применения анаферона детского для профилактики острых респираторных инфекций у детей с хроническим пиелонефритом // Педиатрия (Журнал имени Г.Н. Сперанского). – М., 2011. - №1. – С. 107-111.

112. Тов Н. Инфекции мочевых путей: конспект врача // Медицинская газета. – М., 2009. - №47. – С. 8-9.

113. **Топольницкий Е.Б.**, Дамбаев Г. Ц. Применение криохирургических и лимфотропных технологий в комплексном лечении постинтубационных стенозов трахеи // Вестник оториноларингологии. - М., 2012. - №1. - С. 31-33.

114. Третьяков А.А., Кайсинова А.С., Мищенко М.М. Реабилитация больных хроническим калькулёзным пиелонефритом на курорте // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – М., 2012. - №3. – С. 19-22.

115. Умарбекова Н. Ф., Состояние сердечно-сосудистой системы у детей на разных этапах заболевания почек. / Умарбекова Н. Ф., Абдувалиев А. А. // Медицина и здравоохранение. V Международная научная конференция. Казань 2017 г. стр. (67-69)

116. Уразбаева Д.Ч., Рамазанова Б.А., Шалекенов Б.У. Антилизоцимная активность микроорганизмов, вызывающих острый и хронический пиелонефрит // Урология. – Москва, 2006. - № 6. - С. 63-64.

117. **Ураков Ш.Т.**, Чулиев А.Т., Абидов У.У. Оценка результатов лимфотропной терапии при асците // Лимфология. - Андижан, 2009. – №1-2. - С. 188-189.

118. Утегенов Н.У. О современных аспектах лечения нефролитиаза, калькулёзного пиелонефрита у детей // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2011. - №2. – С. 54-58.

119. Утегенов Н.У., Нурмахова М.М., Сейдакова Г.С., Утегенов А.Н. Способы коррекции метаболических нарушений при мочекаменной болезни, калькулёзном пиелонефрите у детей // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2006. - №5. – С. 158.

120. Утц И.А., Меркоданова Ю.А. Особенности этиопатогенеза хронического пиелонефрита у детей // Вестник Российской академии медицинских наук. – Москва, 2010. - №9. – С. 14-17.

121. Фомина Н.В. Белок S100B, нейронспецифичная енолаза

и когнитивная дисфункция у пациентов с хронической болезнью почек. /Фомина Н.В., Егорова С.А., Смакотина С.А., Квиткова Л.В.// Неврология. – 2019. - №4. –С. 73-79.

122.Халматова Б.Т., Касымова М.Б., Таджиева З. Дисметаболическая нефропатия и бессимптомная уратурия у детей // Медицинский журнал Узбекистана. Ташкент, 2012. - №2. – С. 96-99.

123.Хамидова Г.С. Эндогенная интоксикация у больных хроническим пиелонефритом, живущих в Южном Приаралье // Патология. – Ташкент, 2009. - №3. – С. 71-73.

124.Хан М.А., Бобровницкий И.П., Новикова Е.В. Интерференционные токи в комплексной терапии хронического пиелонефрита у детей // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – М., 2006. - №6. – С. 37-39.

125.Хан М.А., Новикова Е.В. Восстановительное лечение детей с хроническим пиелонефритом // Педиатрия (Журнал имени Г.Н. Сперанского). – М., 2011. - №3. – С. 128-131.

126.Ходырева Л.А. Клинико-лабораторные аспекты диагностики, течения и прогноза мочевой инфекции // Автореф. дис. д.м.н. М.- 2007. 35 с.

127.Ходырева Л.А. Уродинамика верхних мочевыводящих путей у больных мочекаменной болезнью и хроническим пиелонефритом // Урология. – 2007. – №2. С. 16-21.

128.Ходырева Л.А., Бондаренко В.М., Вершинин А.Е. и др. Клиническое значение факторов патогенности кишечной палочки у пациентов с мочевой инфекцией // Урология. – Москва, 2006. - № 4. - С. 35-39.

129.Ходырева Л.А., Мудрая И.С. Изменение давления в лоханке почки при остром и хроническом течении пиелонефрита // Урология. – Москва, 2006. - № 6. - С. 56-60.

130.Чаша Т.В., Куликова Н.Ю., Сахарова Н.В. Способ прогнозирования олигоанурической острой почечной недостаточности у новорожденных // Федеральная служба по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам. – 2007.

131. **Черниковская Н.Е.**, Шишло В.К., Чомаева А.А. Лимфотропная терапия в комплексном лечении больных с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей // Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии: российский ежеквартальный научно-практический тематический журнал. - СПб.: Ремедиум- Северо-Запад. - 2010. - № 3. - С. 38-40.

132. Четвертков В.А., Жмуров В.А., Осколков С.А., Оборотова Н.В. Клинические и лабораторные особенности хронического пиелонефрита у жителей Крайнего Севера Тюменской области // Нефрология. – Санкт-Петербург, 2011. - №2. – С. 43-48.

133. **Шилов А.Б.**, Гаряева Н. А., Завгородний И. Г., Гусин Д. Н. Опыт

134. Шодмонов А.К. Особенности региональной лимфотропной терапии в лечении больных с инфекцией нижнего мочевого тракта // Лимфология. – Андижан, 2009. - № 1-2.- С. 208-209.

135. **Шодмонов А.К.**, Рустамов У. М. и др. Особенности региональной лимфотропной терапии в лечении больных с инфекцией нижнего мочевого тракта // Лимфология. - Андижан, 2009. - №1-2. - С. 208-209.

136. Шодмонов А.К., Рустамов У.М., Солиев А.Р., Шодмонов М.А. Нефросцинтиграфическая диагностика нарушений микроциркуляции почки при нефролитиазе // Лимфология. – Андижан, 2009. - №1-2. – С. 209.

137. Эмануэль В.Л. Лабораторные технологии оценки мочевого синдрома // Нефрология. - Санкт-Петербург, 2007. - № 1.- С. 83-85.

138. Ярова С.К., Максимов В.А., Шимановский Н.Л. Современное состояние антибиотикорезистентности основных возбудителей пиелонефрита // Урология. – 2010. - №2. – С. 21-27.

139. Ярова С.К., Шимановский Н.Л., Карева Е.Н. Эмпирическая терапия пиелонефрита // Урология. – Москва, 2011. - №2.- С. 67-73.

140. Ярцев М.Н., Яковлев К.П., Плохатенко М.В. Иммунная

недостаточность и часто болеющие дети // «Consilium Medicum», приложение «Педиатрия». – Москва, 2006. - № 1. - С. 13-18.

141. Abubakar El-M. Antimicrobial susceptibility pattern of pathogenic bacteria causing urinary tract infections at the Specialist Hospital, Yola, Adamawa State, Nigeria // Journal of Clinical Medicine and Research. - 2009. № 1(1). P. 1-8.

142. Acar B., Inci Arıkan F., Emeksiz S., Dallar Y. Risk factors for nephrolithiasis in children // World J. Urol. 2008. - №26(6). – P. 627-630.

143. Akil I., Kavukcu S., Inan S. et al. Evaluation of histologic changes in the urinary tract of hypercalciuric rats // *Pediatr Nephrol.*, 2006. - №21(11). – P. 1681-1689.

144. Akl K., Ghawanmeh R. The clinical spectrum of idiopathic hypercalciuria in children: isolated and associated with hypercalciuria/hyperoxaluria // *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.*, 2012. - №23(5). - P. 979-984.

145. Allsopp L.P., Beloin C., Ulett G.C., Valle J., Totsika M., Sherlock O., et al. Molecular characterization of Upa B and Upa C, two new autotransporter proteins of uropathogenic *Escherichia coli* CFT073 // *Infection and immunity*. - 2012. № 80. P.321-332.

146. Allsopp L.P., Totsika M., Tree J.J., Ulett G.C., Mabbett A.N., Wells T.J., et al. UpaH is a newly identified autotransporter protein that contributes to biofilm formation and bladder colonization by uropathogenic *Escherichia coli* CFT073 // *Infection and immunity*. - 2010. № 78. P.1659-1669.

and febrile urinary tract infections in anorectal malformations: a retrospective review. *J Pediatr Surg.* - 2014. № 49. P.91–94.

147. Aplay H., Ozen A., Gokce I., Biyikli N. Clinical and metabolic features of urolithiasis and microlithiasis in children // *Pediatr. Nephrol.*, 2009. - №24 (11). – P. 2203-2209.

148. Arrabal-Martin M., Diaz de la Guardia F.V., Jimenez Pacheco A. et al. The treatment of renal lithiasis with bisphosphonates // *Arch Esp Urol.*, 2007. - №60(7). – P. 745-754.

149. Arrabal-Polo M.A., Arias-Santiago S., de Haro-Munoz T. et

al. Effects of aminobisphosphonates and thiazides in patients with osteopenia\osteoporosis, hypercalciuria and recurring renal calcium lithiasis // *Urology*, 2013. - №81(4). – P. 731-737.

150. Auron A., Srivastava T., Blowey D.L. et al. Effects of low vs. high dose potassium citrate on urine chemistry and acid-base status // *J. Am Soc. Nephrol.*, 2007. - №18. – P. 73.

151. Ayazi P., Mahyar A., Jahani Hashemi H. et al. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein tests in children with urinary tract infection // *Iran J. Pediatr.* – 2009. № 19(4). P. 381–386.

152. Ayazi Parviz., Moshiri Seyed Alireza, Mahyar Abolfazl, Mona Moradi. The effect of vitamin A on renal damage following acute pyelonephritis in children // *Eur J Pediatr.* – 2011. № 170. P. 347–350.

153. Azhir A., Nasseri F., Fazel A. et al. Theology of enuresis among primary school children in Isfahan, Iran // *Saudi Med. J.*, 2007. - №28. – P. 1706-1710.

154. Behnam B, Vali F, Hooman N. Genetic Study of Nephrotic Syndrome in Iranian Children -Systematic Review. *J Ped Nephrology* 2016; 4 (2) : 51-55

155. Bennett, J.E., Dolin, R., & Blaser, M.J. Principles and practice of infectious diseases // Elsevier Health Sciences. -2014.

156. Bing Dai, Yawei Liu, Jieshuang Jia, Changlin Mei. Long-term antibiotics for the prevention of recurrent urinary tract infection in children: a systematic review and meta-analysis // *Arch Dis Child.* – 2010. № 95. P.499–508.

157. Bitsori M., Karatzi M., Dimitriou H., Christakou E., Savvidou A., Galanakis E. Urine IL-8 concentrations in infectious and non-infectious urinary tract conditions // *Pediatr Nephrol.* – 2011. № 26. P.2003–2007.

158. Bokil N.J., Totsika M., Carey A.J., Stacey K.J., Hancock V., Saunders B.M., et al. Intramacrophage survival of uropathogenic *Escherichia coli*: differences between diverse clinical isolates and between mouse and human macrophages // *Immunobiology.* - 2011. № 216. P.1164-1171.

159. Bouissou F., Munzer C., Decramer S. et al. Prospective ran-

domized trial comparing short and long intravenous antibiotics treatment of acute pyelonephritis in children: dimercaptosuccinic acid scintigraphic evaluation at 9 months // *Pediatrics*. – 2008. №121(3). P. 553–560.

160. Bouissou F., Munzer C., Decramer S., et al. French Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging; French Society of Pediatric Nephrology. Prospective, randomized trial comparing short and long intravenous antibiotic treatment of acute pyelonephritis in children: dimercaptosuccinic acid scintigraphic evaluation at 9 months // *Pediatrics*. -2008. №. 121(3). P. 553.

161. Boye, A., Siakwa, P. M., Boampong, J.N., Koffuor, G.A., Ephraim, R. K. D., Amoateng, P., et al. Asymptomatic urinary tract infections in pregnant women attending antenatal clinic in Cape Coast, Ghana // *J Med Res.*-2012. № 1(6). P. 74-83.

162. Bradley A, Warady BA, Silverstein DM. Management of anemia with erythropoietic-simulating agents in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(9) :1493-1505. Doi: 10.1007/s00467-013-2557-x

163. Bressan S., Andreola B., Zucchetta P., et al. Procalcitonin as a predictor of renal scarring in infants and young children // *Pediatr Nephrol*. – 2009. № 24(6). P. 1199–1204.

164. Brown I.J., Tzoulaki I., Candeias V., Elliott P. Salt intakes around the world: implications for public health // *Int. J. Epidemiol.*, 2009. - №183. – P. 1151-1156.

165. Bush N.C., Xu L., Brown B.J. et al. Hospitalizations for pediatric stone disease in United States, 2002-2007 // *J. Urol.*, 2010. - №183. – P. 1151-1156.

166. Calabresi L, Simonelli S, Conca P et al. Acquired lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency as a major factor in lowering plasma HDL levels in chronic kidney disease. *J Intern Med* 2015; 277; 552-561. Doi: 10.1111/joim. 12290

167. Cannistraci C.V., Alanis-Lobato G., Ravasi T. Minimum curvature to enhance topological prediction of protein interactions by network embedding // *Bioinformatics*. - 2013. № 29. P.199-209.

168. Choi J.N., Lee J.S., Shin J.I. Low – dose thiazide diuretics in children with idiopathic renal hypercalciuria // *Acta Paediatr*, 2011. №100(8). – P. 71-74.

169. Chung A., Perera R., Brueggemann A.B., et al. Effect of antibiotic prescribing on antibiotic resistance in individual children in primary care: prospective cohort study // *BMJ*. - 2007. № 335. P.429.

170. Clark E.M., Tobias J.H., Ness A.R. Association between one density and fractures in children: a systematic review and analysis // *Pediatrics*, 2006. - №117. – P. 291-297.

171. Clayton D.B., Pope J.C. The increased pediatric stone disease problem // *Ther Adv. Urol.*, 2011. - №3(1). – P. 3-12.

172. Cochat P., Pichault V., Bacchetta J. et al. Nephrolithiasis related to inborn metabolic diseases // *Pediatr Nephrol.*, 2009. - №21.

173. Copelovitch L. Urolithiasis in children // *Pediatr Clin North Am*, 2012. - №59(4). – P. 881-896.

174. Copp H.L., Shapiro D.J., Hersh A.L. National ambulatory antibiotic prescribing patterns for pediatric urinary tract infection, 1998-2007 // *Pediatrics*. -2011. № 127(6). P. 1027–1033.

175. Coresh J., Selvin E., Stevens LA et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States // *Jama*, 2007. - №298. 2038-2047.

176. Coulthard M.G. Vesicoureteric reflux is not a benign condition // *Pediatr Nephrol.* – 2009. № 24. P. 227–232.

177. Craig J.C., Simpson J.M., Williams G.J., *et al.* Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children // *N Engl J Med.* – 2009. № 361. P. 1748–1759.

178. David Elijah. Prevalence of *Escherichia coli* among uropathogens in asymptomatic bacteriuria in a Nigerian Tertiary School in Jos, Nigeria // *International Journal of Biomedical and Advance Research.* - 2013. № 4(3). P. 198-202.

179. Dawson-Hughes B., Harris S.S., Palermo N.J. et al. Treatment with potassium bicarbonate lowers calcium excretion and resorption in older men and women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009. №94. – P. 96-102.

180. Ding W1, Mak RH. Early markers of obesity-related renal

injury of childhood. *Pediatr Nephrol* 2015;30(1):1-4. Doi: 10.1007/s00467-014-2976-3

181. Dionne JM. Evidence-based guidelines for the management of hypertension in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* (Berlin, Germany) 2015;30(11) : 1919-1927. Doi: 10.1007/s00467-015-3077-7

182. Dogliotti E., Vezzoli G., Nouvenne A. et al. Nutrition in calcium nephrolithiasis // *J. Transl Med.*, 2013. - №11. – P. 11.

183. Duell B.L., Carey A.J., Tan C.K., Cui X., Webb R.I., Totsika M., et al. Innate transcriptional networks activated in bladder in response to uropathogenic *Escherichia coli* drive diverse biological pathways and rapid synthesis of IL-10 for defense against bacterial urinary tract infection // *J Immunol.* - 2012. № 188. P.781-792.

184. Dursun I., Poyrazoglu H.M., Dusunsel R. et al. Pediatric urolithiasis: an 8-year experience of single centre // *Int Urol. Nephrol.*, 2008. - №40(1). – P. 3-9.

185. Egilmez T., Tekin M.I., Gonen M., Kilinc F. Efficacy and safety of a new-generation machine in the treatment of single renal or ureinarestones // *J. Endourol.*, 2007. – P. 23-27.

186. Elbaba Mostafa Overweight and obesity associated with renal problems in children. *Pediatr Nephrol* 2018; 33: 1947. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4028-x>

187. Escribano J., Balaguer A., Pagone F. et al. Pharmacological interventions for hypercalciuria // *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2009. - №1. – P. 10.

188. Etoubleau C., Reveret M., Brouet D., et al. Moving from bag to catheter for urine collection in non-toilet-trained children suspected of having urinary tract infection: a paired comparison of urine cultures // *J Pediatr.*-2009. № 154. P.803–806.

189. Fallahzadeh M.K., Fallahzadeh M.H., Mowla A., Derakhshan A. Hypercalciuria in children with urinary tract symptoms // *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.*, 2010. - №21 (4). P. – 673-677.

190. Fink H.H., Akornor J.W., Garimella P.S. Diet, fluid or supplements for secondary prevention of nephrolithiasis: a systematic

review and meta-analysis of randomized trials \\\ Eur. Urol., 2009. - №11. – P. 72-80.

191. Florens N, Calzada C, Lyasko E et al. Modified lipids and lipoproteins in chronic kidney disease: a new class of uremic toxins. *Toxins (Basel)* 2016; 8(12): 376-403. Doi: 10.3390/toxins 8120376

192. Fofana B.K. Isolation of uropathogenic bacteria and their antimicrobial susceptibility pattern in urine samples of patients with suspected urinary tract infection in eastern regional hospital, Koforidua, Ghana. - 2016. P.77.

193. Francois Bouissou et al. Prospective Randomized Trial Comparing Short and long intravenous. Antibiotic treatment of acute pyelonephritis in children. Dimercaptosuccinic acid scintigraphic Evaluation at 9 months // *Pediatrics*. - 2008. - № 121. - P. 553-560.

194. Frassetto L.A., Morris J.R.C., Sebastian A. Dietary sodium chloride intake independently predicts the degree of hyperchloremic metabolic acidosis in healthy humans consuming a net acid-producing diet \\\ *Am J. Physiol. Renal. Physiol.*, 2007. - №293. – P. 521-525.

195. Freundlich M., Alon U.S. Bisphosphonates in children with hypercalciuria and reduced bone mineral density \\\ *Pediatr Nephrol.*, 2008. - № 23. – P. 2215-2220.

196. Ganesan I., Rajah S. Urological anomalies and chronic kidney disease in children with anorectal malformations // *Pediatr Nephrol.* – 2012. № 27. P.1125–30.

197. Gangopadhyay A.N., Patne S.C., Pandey A., Aryya N.C., Upadhyaya V.D. Congenital pouch colon associated with anorectal malformation-histopathologic evaluation // *J Pediatr Surg.*- 2009. № 44. P.600–606.

198. Garcia- Nieto V., Navarro J.F., Luis-Yanes M.I. et al. Hypercalciuria in pediatric patients with uretero-pelvic junction obstruction is of genetic origin \\\ *Scand J. Urol. Nephrol*, 2007. - №41(2). – P. 144-148.

199. Giusti A., Barone A., Pioli G. et al. Alendronate and indapamide alone or in combination in the management of hypercalciuria associated with osteoporosis: a randomized controlled trial of

two drugs and three treatments \\\ Nephrol. Dial. Transplant, 2009. - №24(5). – P. 1472-1477.

200.Gokce I., Alpay H., Biyikli N., Unluguzel G., Dede F., Topuzoglu A. Urinary levels of interleukin-6 and interleukin-8 in patients with vesicoureteral reflux and renal parenchymal scar // *Pediatr Nephrol.* – 2010. № 25. P.905–912.

201.Gunn J.P., Kuklina E.V., Keenan N.L., Labarthe D.R. Sodium intake among adults – United States, 2005-2006 \\\ *Morbidity Mortality Weekly*, 2010. - №59.

202.Hagan E.C., Lloyd A.L., Rasko D.A., Faerber G.J., Mobley H.L. Escherichia coli global gene expression in urine from women with urinary tract infection // *PLoS Pathog.* - 2010. № 6. P. 1001187.

203.Halbach S, Flynn J. Treatment of hypertension in children with chronic kidney disease. *Curr Hypertension Rep* 2015; 17(1): 503. Doi: 10.1007/s11906-014-0503-3

204.Hannan T.J., Totsika M., Mansfield K.J., Moore K.H., Schembri M.A., Hultgren S.J. Host-pathogen checkpoints and population bottlenecks in persistent and intracellular Escherichia coli bladder infection // *FEMS Microbiol Rev.* - 2012. № 36. P. 616-648.

205.Hoberman A., Keren R. Antimicrobial prophylaxis for urinary tract infection in children // *N Engl J Med.*-2009. № 361. P.1804–1806.

206.Hodson E.M., Willis N.S., Craig J.C. Antibiotics for acute pyelonephritis in children // *Cochrane Database Syst Rev.*- 2007. № 4. CD003772.

207.Huen S.C., Goldfarb D.S. Adverse metabolic side effects of thiazides: implications for patients with calcium nephrolithiasis \\\ *J. Urol.*, 2007. - №177. – P. 1238-1243.

208.Imamoğlu M., Cay A., Cobanoglu U. et al. Effects of melatonin on suppression of renal scarring in experimental model of pyelonephritis // *Urology.* -2006. № 67 (6). P.1315–1319.

209.Jang H.R., Kim S., Heo N.J. et al. Effects of thiazide on the expression of TRPV5, calbindin – D 28K, and sodium transporters in hypercalciuric rats \\\ *J. Korean Med. Sci.*, 2009. - №24. – P. 161-169.

210. Jang H.R., Lee J.W., Heo N.J. et al. Effects of thiazide on the expression of transient receptor potential vanilloid 5 and calbindin D 28k in a hypercalciuria rat model // *J. Am Soc. Nephrol.*, 2006. - №17. – P. 355.

211. Jeong B.C., Kim B.S., Kim J.I., Kim H.H. Effects of green tea on urinary stone formation: an in vivo and in vitro study // *J. Endourol*, 2006. - №20(5). – P. 356-361.

212. Jiang Y., Ferguson W.B., Peng J.B. WNK4 enhances TRPV5-mediated calcium transport: potential role in hypercalciuria of familial hyperkalemic hypertension caused by gene mutation of WNK4 // *Am J. Physiol. Renal. Physiol*, 2007. - №292. – P. 545-554.

213. Jonathan C., Craig M., Judy B., Simpson M. Antibiotic Prophylaxis and Recurrent Urinary Tract Infection in Children // *The New England Journal of Medicine*. - 2009.C. 1748-1759.

214. Kairaitis L. The CARI guidelines. Kidney stones prevention of recurrent calcium nephrolithiasis. Caring for Australians with renal impairment (CARI) // *Nephrology*, 2007. - №11. – P. 11-20.

215. Kamperis K., Hagstroem S., Rittig S. et al. Urinary calcium excretion in healthy children and children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis // *J. Urol.*, 2006. - №176(2). – P. 770-773.

216. Kemper MJ, Velentin L, Husen M. Difficult to treat idiopathic nephrotic syndrome: established drugs, open questions and future options. *Pediatr Nephrol* 2018; 33: 1641-1649. Doi: 10.1007/s00467-017-3780-7

217. Keren R. Imaging and treatment strategies for children after first urinary tract infection // *Curr Opin Pediatr*. – 2007. № 19. P. 705–710.

218. Kliegman R.M., Behrman R.E., Jenson H.B., Stanton B.F. *Nelson textbook of pediatrics*, 18th edn // Saunders, Philadelphia. – 2007. P. 2223–2228.

219. Kolawole C.F. Prevalence of urinary tract infections (UTI) among patients attending Dalhatu Araf Specialist Hospital, Lafia, Nasarawa state, Nigeria // *International journal of medicine and medical sciences*. - 2010. № 1(5). p. 163-167.

220.Kothari A., Sagar V. Antibiotic resistance in pathogens causing community-acquired urinary tract infections in India: a multicenter study // *The Journal of Infection in Developing Countries*. -2008. № 2(05). P. 354-358.

221.Lande MB, Mendley SR, Matheson MB et al. Association of blood pressure variability and neurocognition in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2016; 31(11):2137-2144. Doi: 10.1007/s00467-016-3425-2

222.Larcombe J. Urinary tract infection in children // *Clin Evid.*- (Online) 2007. 2007.

223.Lau K.K. Clinical manifestations of pediatric idiopathic hypercalciuria // *Front Biosci*, 2009. - №1. – P. 52-59.

224.Lau K.K., Butani L. Treatment strategies for pediatric idiopathic hypercalciuria // *Front Biosci.*, 2009. - №1. – P. 299-305.

225.Lau M.E., Loughman J.A., Hunstad D.A. YbcL of uropathogenic *Escherichia coli* suppresses transepithelial neutrophil migration // *Infection and immunity*. - 2012. №80. P.4123-4132.

226.Levitt M.A., Pena A. Anorectal malformations // *Orphanet J Rare Dis*. –

227.Li Y., Liu B., Fukudome E.Y., Lu J., Chong W., Jin G., et al. Identification of citrullinated histone H3 as a potential serum protein biomarker in a lethal model of lipopolysaccharide-induced shock // *Surgery*.- 2011. № 150. P.442-451.

228.Liern M., Bohorquez M., Vallejo G. Treatment of idiopathic hypercalciuria and its impact on associated diseases // *Arch Argent Pediatr*, 2013. - №111 (2). – P. 10.

229.Liny K., Wognum S., Ravin K., Vodovotz Y. Agent-based simulation of urinary tract infection leading to renal scarring. *J. Crit Care*. – 2007. № 22. P. 336.

230.Lopez M., Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis // *Pediatr nephrol.*, 2010. - №11(1). - P. 49-59.

231.Lorens F., Hummel M., Pastor X., Ferrer A., Pluvinet R., Vivancos A., et al. Multiple platform assessment of the EGF dependent

transcriptome by microarray and deep tag sequencing analysis // *BMC Genomics*. - 2011. № 12. P.326.

232.Mabbett A.N., Ulett G.C., Watts R.E., Tree J.J., Totsika M., Ong C.L., et al. Virulence properties of asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli* // 2011.- № 299. P. 53-63.

233.Mahmoodzadeh H., Nikibakhsh A., Karamyyar M. et al. Idiopathic hypercalciuria in children with vesico ureteral reflux and recurrent urinary tract infection // *Urol. J.* 2010. - №7(2). – P. 95-98.

234.Mahyar A., Ayazi P., Maleki M.R., Daneshi-Kohan M.M., Sarokhani H.R., Hashemi H.J., et al. Serum levels of interleukin-6 and interleukin-8 as diagnostic markers of acute pyelonephritis in children // *Korean J Pediatr.* – 2013. № 56. P.218–223.

235.Martelli A, Testai L, Breschi MC, Calderone V. Inhibitors of the renal outer medullary potassium channel: a patent review. *Expert Opin Ther Pat* 2015;25(9) : 1035-1051. Doi:10.1517/13543776.2015.1050792

236.Massengill SF, Ferris M. Chronic kidney disease in children and adolescents. *Pediatr Rev* 2014; 35(1) : 16-29

237.Mensenkamp A., Hoenderop J., Bindels R. Recent advances in renal tubular calcium reabsorption // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*, 2006. №15. – P. 524-529.

238.Meschi T., Nouvenne A., Borghi L. Lifestyle recommendations to reduce the risk of kidney stones // *Urol. Clin.North. Am*, 2011. - №11(3). – P. 313-320.

239.Mizerska-Wasiak M, Turczyn A, Such A et al. IgA Nephropathy in Children: A Multicenter Study in Poland. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2016; 952 : 75-84

240.Mohammadjafari H., Kosaryan M., Karami H., Dabaghzadeh A. Response of enuretic children with and without hypercalciuria to nasal desmopressin // *Iran J. Pediatr.*, 2009. - №19. – P. 5-10.

241.Montini G., Rigon L., Zucchetto P., et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial // *Pediatrics*.-2008. № 122. P.1064–1071.

242. Morozov Dmitry, Morozova Olga, Budnik Ivan, Pervouchine Dmitri, Pimenova Evgeniya, Zakharova Natalya. Urinary cytokines as markers of latent inflammation in children with chronic pyelonephritis and anorectal malformations // *Journal of Pediatric Urology*. – 2016. P. 1-15.

243. Moyo S.J., Aboud S., Kasubi M., Lyamuya E.F., Maselle S.Y. Antimicrobial resistance among producers and non-producers of extended spectrum beta-lactamases in urinary isolates at a tertiary Hospital in Tanzania // *BMC research notes*. - 2010. № 3(1). P. 1.

244. Nacaroglu H.T., Demircin G., Bülbül M. et al. The association between urinary tract infection and idiopathic hypercalciuria in children // *Ren. Fail.*, 2013. - №35(3). – P. 327-332.

245. Naseri M. Author's reply // *Iran J. Kidney Dis.*, 2012. – 6(1). P. 77-78.

246. Naseri M., Alamdaran S.A. Metabolic factors associated with urinary calculi in children // *Iran J. Kidney Dis.*, 2010. – 4(1). P. 32-38.

247. Naseri M., Sadeghi R. Role of high-dose hydrochlorozide in idiopathic hypercalciuric urolithiasis of children // *Iran J. Kidney Dis.*, 2011. №5(3). – P. 162-168.

248. Nicoletta J., Lande M. Medical evaluation and treatment of urolithiasis // *Pediatr.Clin. North. Am*, 2006. - №53. – P. 479-491.

249. Nie Q., Sandford E.E., Zhang X., Nolan L.K., Lamont S.J. Deep sequencingbased transcriptome analysis of chicken spleen in response to avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC) infection // *PLoS One*. - 2012. № 7. P.41645.

250. Nikibakhsh A., Poostindooz H., Mahmoodzadeh H. et al. Is there any correlation between hypercalciuria and nocturnal enuresis? // *Indian J. Nephrol.*, 2012. - №22(2). – P. 88-93.

251. Nouvenne A., Meschi T., Guerra A. et al. Dietary treatment of nephrolithiasis // *Clin cases Miner Bone Metab.*, 2008. - №11(2). – P. 135-141.

252. Nouvenne A., Meschi T., Prati B. et al. Effect of a low-salt diet on idiopathic hypercalciuria in calcium-oxalate stone formers: a 3-mo

randomized controlled trial \ Am J. Clin. Nutr., 2010. - №91 (3). – P. 565-570.

253.Odvina C. Comparative value of orange juice versus lemonade in reducing stone-forming risk \ Clin. J. Am Soc. Nephrol., 2006. - №1. – P. 1269-1274.

254.Omigie O., Okoror L., Umolu P., Ikuuh G. Increasing resistance to quinolones: a four-year prospective study of urinary tract infection pathogens // Int J Gen Med. 2009. №2.P. 171-175.

255.Ordas A., Hegedus Z., Henkel C.V., Stockhammer O.W., Butler D., Jansen H.J., et al.. Deep sequencing of the innate immune transcriptomic response of zebrafish embryos to Salmonella infection // Fish Shellfish Immun. 2011. №31. P.716-724.

256.Ortiz-Alvarado O., Miyaoka R., Kriedberg C. et al. Omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in the management of hypercalciuric stone formers \ Urology., 2012. - №79(2). – P. 282-286.

257.Ozbek E., Ilbey Y.O., Cekmen M., Simsek A., Tekerekoglu M., Sahin M., et al. Bacterial translocation to kidney in rats with intestinal obstruction and the role of nitric oxide. Arch Ital Urol Androl. -2009. № 81. P.56–58.

258.Panesar K., B. Pharm (Hons), MR.Pharm, R.Ph, C.Ph. Treating Uncomplicated Cystitis. US Pharmacist.- 2013. № 38(8). P. 3437.

259.Peco-Antic A., Bogdanovic R., Paripovic D. et al. and on behalf of the Serbian Pediatric Registry of chronic kidney disease in children in Serbia \ Nephrol Dial Transplant. – 2011.

260.Pello O.M., De Pizzol M., Mirolo M., Soucek L., Zammataro L., Amabile A., et al.Role of c-MYC in alternative activation of human macrophages and tumor-associated macrophage biology // Blood. - 2012. № 119. P.411-421.

261.Pello O.M., De Pizzol M., Mirolo M., Soucek L., Zammataro L., Amabile A., et al.Role of c-MYC in alternative activation of human macrophages and tumor-associated macrophage biology // Blood. - 2012. № 119. P.411-421.

262.Penido M.G., Tavares M.D., Linhares M.C. et al. Longistional

study of bone mineral density in children with idiopathic hypercalciuria // *Pediatr. Nephrol.*, 2012. - №27. – P. 123-130.

263. Pennesi M., Travan L., Peratoner L., et al. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial // *Pediatrics*. – 2008. № 121. P.1489–1494

264. Pennesi M., Travan L., Peratoner L., et al. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial // *Pediatrics*. – 2008. № 121. P.1489–1494

265. Pertel P.E., Haverstock D. Risk factors after therapy for acute pyelonephritis // *BJU Int.*, 2006. – P. 141-147.

266. Polito C., Cioce F., Signoriello G., La Manna A. Central diffuse abdominal perception of urological pain in children // *Acta Pediatr.*, 2006. - №95(1). – P.82-85.

267. Polito C., Cioce F., Signoriello G., Marte A. Recurrent abdominal pain in childhood urolithiasis // *Pediatrics*, 2009. - №124(6). – P. 1088-1094.

268. Portt L., Norman G., Clapp C., Greenwood M., Greenwood M.T. Anti-apoptosis and cell survival: a review// *Biochimica et biophysica acta.*- 2011. № 1813. P.238-259.

269. Raes A., Dehoorne J., Hoebeke P. et al. Abnormal circadian rhythm of diuresis or nocturnal polyuria in a subgroup of children with enuresis and hypercalciuria is related to increased sodium retention during daytime // *J. Urol.*, 2006. - №176(3). – P. 1147-1151.

270. Raes A., Dossche L., Hertegonne N. et al. Hypercalciuria is related to osmolar excretion in children with nocturnal enuresis // *J. Urol.*, 2010. - №183. – P. 297-301.

271. Rashedmarandi F., Rahnamayefarzami M., Saremi M., Sabouri R. A survey on urinary pathogens and their antimicrobial susceptibility among patients with significant bacteriuria // *Iranian Journal of Pathology.*- 2008. № 3(4). P. 191-196.

272. Renata Y., Jassar H., Katz R., Hochberg A., Nir R.R., Klein-Kremer A. Urinary concentration of cytokines in children with acute pyelonephritis // *Eur J Pediatr.* – 2013. № 172. P.769–774.

273. Rheault M, Gbadegesin R. The Genetics of Nephrotic Syndrome. *J Pediatr Genet* 2016; 5(1): 15-24. Doi 10.1055/s0035-1557109

274. Roberts A., Trapnell C., Donaghey J., Rinn J.L., Pachter L. Improving RNASeq expression estimates by correcting for fragment bias // *Genome Biol.* - 2011. № 12. P.22.

275. Rong Xu, Luxia Zhang, PuHong Zhang et al. Comparison of the prevalence of chronic kidney disease among different ethnicities // Beijing CKD survey and American NHANES Nephro. *Dia Transplant* 2009. - №24(4) - P. 1220-1226.

276. Rossol M., Heine H., Meusch U., Quandt D., Klein C., Sweet M.J., Hauschildt S. LPS-induced cytokine production in human monocytes and macrophages // *Critical reviews in immunology.* - 2011. № 31. P.379-446.

277. Roussey-Kesler G., Gadjos V., Idres N., et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study // *J Urol.* - 2008. № 179. P.674–679.

278. Sabatino A., Regolisti G., Brusasco I., Cabassi A., Morabito S., Fiaccadori E. Alterations of intestinal barrier and microbiota in chronic kidney disease // *Nephrol Dial Transplant.* – 2015. № 30. P. 924–933.

279. Sadeghi Z., Kajbafzadeh A.M., Tajik P. et al. Vitamin E administration at the onset of fever prevents renal scarring in acute pyelonephritis // *Pediatr Nephrol.* – 2008. № 23(9). P. 1503–1510.

280. Sadeghi-Bojd S., Hashemi M. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infections among children in Zahedan, Iran // *J. Pak Med Assoc.*, 2008. - №58(11). – P. 624-626.

281. Sanchez S., Ricca R., Joyner B., Waldhausen J.H. Vesicoureteral reflux

282. Sarah R, Li Y, Robinson B et al. US Renal Data System 2014 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2015; 66 (1 1):305. Doi: 10.1053/j.ajkd.2015.07.013

283. Sarica K., Erturhans S., Yurtseven C., Yagci F. Effect of citrate therapy on stone recurrence and regrowth after extracorporeal shock-wave lithotripsy in children // *J. Endourol.*, 2006. №20. – P. 175-879.

284. Schwaderer A., Cronin R., Bates C.M., Mahan J.D. Increased incidence of osteoporosis in children with hypercalciuria and/or nephrolithiasis // *Pediatric Academic Societies*, 2007. – E-PAS2007: 615874. 1.

285. Schwaderer A., Srivastava T. Complications of hypercalciuria // *Front Biosci.*, 2009. - №1. – P. 306-315.

286. Semeraro F., Ammollo C.T., Morrissey J.H., Dale G.L., Friese P., Esmon N.L., Esmon C.T. Extracellular histones promote thrombin generation through platelet-dependent mechanisms: involvement of platelet TLR2 and TLR4 // *Blood*. - 2011. №118. P.1952-1961.

287. Sharifian M., Anvaripour N., Karimi A., Fahimzad A., Mohkam M., Dalirani R., et al. The role of dexamethasone on decreasing urinary cytokines in children with acute pyelonephritis // *Pediatr Nephrol.* – 2008. № 23. P.1511–1516.

288. Sheu J.N., Chen M.C., Chen S.M., Chen S.L., Chiou S.Y., Lue K.H. Relationship between serum and urine interleukin-6 elevations and renal scarring in children with acute pyelonephritis. *Scand J. Urol Nephrol.* – 2009. № 43. P. 133–137.

289. Sheu J.N., Chen M.C., Cheng S.L., Lee I.C., Chen S.M., Tsay G.J. Urine interleukin-1beta in children with acute pyelonephritis and renal scarring // *Nephrology (Carlton)*. – 2007. № 12. P.487–493.

290. Shin J.I., Park S.J., Kim J.H. Low-dose or high-dose hydrochlorothiazide in idiopathic hypercalciuria among children // *Iran J. Kidney Dis.*, 2012. - №6(1). – P. 77.

291. Sivick K.E., Mobley H.L. Waging war against uropathogenic *Escherichia coli*: winning back the urinary tract // *Infect Immun.* - 2010. № 78. P.568-585.

292. Spivacow F.R., Negri A.L., del Valle E.E. et al. Metabolic risk factors in children with kidney stone disease // *Pediatr. Nephrol.*, 2008. - №23. – P. 1129-1133.

293. Srivastava T., Alon U.S. Pathophysiology of hypercalciuria in children // *Pediatr. Nephrol.*, 2007. - №22. – P. 1659-1673.

294. Srivastava T., Schwaderer A. Diagnosis and management of hypercalciuria in children // *Curr Opin Pediatr.*, 2009. - №21(2). – P. 214-219.

295. Stojanović V.D., Miločević B.O., Djapić M.B. Idiopathic hypercalciuria associated with urinary tract infection in children // *Pediatr Nephrol.*, 2007. - №22(9). – P. 1291-1295.

296. Stojanović V.D., Miločević B.O., Djapić M.B. Idiopathic hypercalciuria associated with urinary tract infection in children // *Pediatr Nephrol.*, 2007. - №22(9). – P. 1291-1295.

297. Tabatabaei S., Harisinghani M., McDougal W.S. Regional lymph node staging using lymphotropic nanoparticle enhanced magnetic resonance imaging with ferumoxtran-10 in patients with penile cancer // *J. Urology.* - 2005. - № 3. - P. 876-889.

298. Tabel Y., Akin I.M., Tekin S. Clinical and demographic characteristics of children with urolithiasis // *Urol. Int.*, 2009. - №83. – P. 217-221.

299. Tabel Y., Mir S. The long-term outcomes of idiopathic hypercalciuria in children // *J. Pediatr Urol.*, 2006. - №2. – P. 453-458.

300. Taylor E., Curhan G. Diet and fluid prescription in stone disease // *Kidney Int.*, 2006. - №70. – P. 835-839.

301. Thomas-Chollier M., Defrance M., Medina-Rivera A., Sand O., Herrmann C., Thieffry D. and van Helden J. RSAT 2011: regulatory sequence analysis tools // *Nucleic Acids Res.* № 39. P. 86-91.

302. Totsika M., Moriel D.G., Idris A., Rogers B.A., Worpel D.J., Phan M.D., et al. Uropathogenic *Escherichia coli* mediated urinary tract infection // *Current drug targets.*- 2012. № 13. P.1386-1399.

303. Tramma D., Hatzistylianou M., Gerasimou G., Lafazanis V. Interleukin-6 and interleukin-8 levels in the urine of children with renal scarring // *Pediatr Nephrol.* –2012. № 27. P.1525–1530.

304. Trapeznikova M.F., Dutov W. Extracorporeal shock-wave lithotripsy in the treatment of urolithiasis of dystrophic kidneys // *Urologia*, 2006. - №2. – P. 3-6.

305. Trapnell C., Roberts A., Goff L., Pertea G., Kim D., Kelley D.R., et al. Differential gene and transcript expression analysis of RNA-seq experiments with TopHat and Cufflinks // *Nat Protoc* 2012. № 7. P. 562-578.

306. Tullus K. Difficulties in diagnosing urinary tract infections in small children // *Pediatr Nephrol.* – 2011. № 26(11). P. 1923–1926.

307. Tullus K., Sjoberg P. Epidemiological Aspects of P-Fimbriated *E. coli* // *Acta Paediatrica*. 2008. Vol. 75. № 2. P. 205–210.

308. Ulett G.C., Totsika M., Schaale K., Carey A.J., Sweet M.J. and Schembri M.A. Uropathogenic *Escherichia coli* virulence and innate immune responses during urinary tract infection // *Curr Opin Microbiol.* - 2013. № 16. P. 100-107.

309. Van der Starre W.E., van Nieuwkoop C., Thomson U., Zijderveld-Voshart M.S., Koopman J.P., van der Reijden T.J., et al. Urinary proteins, vitamin D and genetic polymorphisms as risk factors for febrile urinary tract infection and relation with bacteremia: a case control study // *PLoS One.* – 2015. № 10. P. 121-302.

310. Van Dervoort K., Wiesen J., Frank R. et al. Urolithiasis in pediatric patients: a single center study of incidence, clinical presentation and outcome // *J. Urol.*, 2007. № 177(6). – P. 2300-2305.

311. Varma P.P., Raman D.K., Ramakrishnan T.S. et al. Prevalence of early stages of chronic kidney disease in apparently healthy central government employees in India // *Nephrol Dial Transplant.* – 2010. - № 25(9). P. 3011-3017.

312. Vasudevan R. Urinary tract infection: an overview of the infection and the associated risk factors // *J Microbiol Exp.* -2014. № 1(2). P. 00008.

313. Venhola M, Uhari M. Vesicoureteral reflux, a benign condition // *Pediatr Nephrol.* – 2009. № 24. P. 223–226.

314. Vezzoli G., Soldati L., Gambaro G. Hypercalciuria revisited: one or many conditions? // *Pediatr Nephrol.*, 2008. - № 23. – P. 503-506.

315. Wang F., Hu S., Liu W., Qiao Z., Gao Y. and Bu Z. Deep-sequencing analysis of the mouse transcriptome response to infection

with *Brucella melitensis* strains of differing virulence // PLoS One. - 2012. № 6. P.28485.

316. Williams G., Craig J.C. Prevention of recurrent urinary tract infection in children // Curr Opin Infect Dis. – 2009. № 22. P. 72-76.

317. Williams G.J., Wei L., Lee A., et al. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children // Cochrane Database Syst Rev.- 2006. № 3. CD001534.

318. Willner D., Low S., Steen J.A., George N., Nimmo G.R., Schembri M.A. and Hugenholz P. Single clinical isolates from acute uncomplicated urinary tract infections are representative of dominant in situ populations // mBio. -2014. №5. P.01064-01013.

319. Worcester E.M., Coe F.L. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria // Semin Nephrol., 2008. - №28(2). – P. 120-132.

320. Wróblewski T., Wystrychowski A. Hypercalciuria // Przegl. Lek., 2011. - №68(2). – P. 107-113.

321. Xiao S., Jia J., Mo D., Wang Q., Qin L., He Z., et al. Understanding PRRSV infection in porcine lung based on genome-wide transcriptome response identified by deep sequencing // PLoS One. - 2010. № 5. P.11377.

322. Xu J., Zhang X., Monestier M., Esmon N.L. and Esmon, C.T. Extracellular histones are mediators of death through TLR2 and TLR4 in mouse fatal liver injury // Journal of immunology. - 2011. № 187. P.2626-2631.

323. Xu J., Zhang X., Pelayo R., Monestier M., Ammollo C.T., Semeraro F., et al. Extracellular histones are major mediators of death in sepsis // Nature medicine. - 2009. № 15. P.1318-1321.

324. Yamaguchi S. and Darwin A.J. Recent findings about the *Yersinia enterocolitica* phage shock protein response // Journal of microbiology. - 2012. № 50. P.1-7.

325. Yamaguchi S., Reid D.A., Rothenberg E. and Darwin A.J. Changes in Psp protein binding partners, localization and behaviour upon activation of the *Yersinia enterocolitica* phage shock protein response // Mol Microbiol. - 2013. № 87 p.656-671.

326. Yang C.L., Zhu X., Ellison D.H. The thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter is regulated by a WNK kinase signaling complex // J. Clin. Invest., 2007. - №117(11). – P. 3403-3411.

327. Yilmaz A., Bahat E., Yilmaz G.G. et al. Adjuvant effect of vitamin A on recurrent lower urinary tract infections // *Pediatr Int.* – 2007. № 49(3). P. 310–313.

328. Yousefi P., Cyrus A., Dorreh F. et al. Effect of hydrochlorothiazide on reducing recurrent abdominal pain in girls with idiopathic hypercalciuria // *J. Res. Med. Sci.*, 2011. -№16. – P. 433-436.

329. Zdziarski J., Brzuszkiewicz E., Wullt B., Liesegang H., Biran D., Voigt B., et al. Host imprints on bacterial genomes-rapid, divergent evolution in individual patients // *PLoS Pathog.* - 2010. №6. P. 1001078.

330. Zerwekh J.E. Bone disease and hypercalciuria in children // *Pediatr Nephrol.*, 2010. - №25. – P. 395-401.

331. Zerwekh J.E. Bone disease and idiopathic hypercalciuria // *Semin Nephrol.*, 2008. - №28(2). – P. 133-142.

332. Zhang L.X., Zuo L., Xu G.B. et al. Community-based screening for chronic kidney disease among populations older than 40 years in Beijing // *Nephrol Dial. Transplant.* – 2007. - №22. P. 1093-1099.

333. Zuckerman J., Assimos D.G. Hypocitraturia: pathophysiology and medical management // *Rev. Urol.*, 2009. - №11(3). – P. 13.

334. **Абзалиев К.Б.** Морфофункциональная оценка эффективности применения трансумбиликальной регионарной лимфотропной терапии у больных острым холециститом // *Журнал теоретической и клинической медицины.* - Ташкент, 2010. - № 6. - С. 13-15.

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|-----|
| Список условных сокращений | 3 |
| Предисловие | 5 |
| Глава 1. Концепция факторов риска прогрессирования и хронизации пиелонефрита у детей | 6 |
| Глава 2. Функциональное состояние почек при пиелонефрите у детей, роль в прогрессировании заболевания | 24 |
| Глава 3. Состояние белкового метаболизма при пиелонефрите у детей, роль в прогрессировании заболевания и его моделирование | 52 |
| Глава 4. Участие интерлейкинов –1, 6, 8, 10 в формировании тубулоинтерстициальных изменений у детей с хроническим пиело-нефритом..... | 62 |
| Глава 5. Корреляционная взаимосвязь между клинико-лабораторными данными, цитокиновым профилем, белковым метаболизмом и парциальными функциями почек при хроническом пиелонефрите у детей | 71 |
| Глава 6. Результаты и сравнительный анализ различных методов лечения | 82 |
| Влияние региональной лимфотропной антибиотикотерапии на клинико-функциональные показатели, цитокиновый профиль и показатели белкового метаболизма почек у детей с хроническим пиелонефритом..... | 96 |
| Влияние витамина А на клинико-функциональные параметры, цитокиновый профиль в моче и показатели белкового метаболизма почек у детей с хроническим пиелонефритом..... | 106 |
| Оценка эффективности комплексного лечения хронического пиелонефрита у детей..... | 119 |
| Отдалённые результаты и сравнительный анализ эффективности модифицированного метода лечения | 130 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | 138 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 139 |
| ЛИТЕРАТУРНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ..... | 141 |

**АХМЕДЖАНОВА Н.И., АХМЕДЖАНОВ И.А.,
ЮЛДАШЕВ Б.А.**

ХРОНИЧЕСКИЙ ПИЕЛОНЕФРИТ У ДЕТЕЙ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

**Редактор Г.Рахмонбердиева
Дизайнер Ж. Полатходжаева
Компьютерная верстка З.Полатходжаев**

Лицензия издательства АIN№ 003,20.07.2018 г
Подписано в печать 10.11,2020 г.Формат 60×84 1/16
Печать офсетная. Уч-изд. 11,5 Усл. печ.л.11,00
тираж 100 Заказ № 05

Издательство «IJOB-PRINT»100011,г.
Ташкент,ул. Навоий, дом 30

Отпечатано в типографии ООО «IPAK YO‘LI POLIGRAF»
г.Ташкент, ул., 100170 Авайхон, дом 98 А