

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КАРЫМОВА Гузель Корганбековна

**ХАРАКТЕРИСТИКА НЕФРОПАТИЙ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ**

3.1.21. Педиатрия

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель –
доктор медицинских наук, доцент
Зорин Игорь Владимирович

Оренбург – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | | |
|----------|--|----|
| | ВВЕДЕНИЕ..... | 4 |
| Глава 1. | ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)..... | 13 |
| 1.1. | Характеристика вторичного поражения почек при ревматических заболеваниях у детей..... | 13 |
| 1.2. | Патогенетические механизмы развития вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях у детей..... | 25 |
| 1.3. | Характеристика полиморфных маркеров генов при вторичных нефропатиях у детей с ревматическими заболеваниями..... | 40 |
| 1.4. | Современные подходы к диагностике вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях у детей..... | 52 |
| Глава 2. | МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 57 |
| 2.1. | Общая характеристика обследованных детей с ревматическими заболеваниями..... | 57 |
| 2.2. | Объём и методы исследования..... | 62 |
| 2.3. | Статистические методы обработки результатов исследования.. | 66 |
| Глава 3. | КЛИНИКО-ПАРАКЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ СО ВТОРИЧНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ..... | 68 |
| Глава 4. | ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ, ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ И ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ СО ВТОРИЧНЫМИ НЕФРОПАТИЯМИ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ..... | 79 |
| 4.1. | Характеристика показателей эндотелиальной функции и цитокинового статуса у пациентов со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях..... | 79 |

| | | |
|----------|---|-----|
| 4.2. | Характеристика полиморфных маркеров генов у пациентов со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях..... | 89 |
| Глава 5. | РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ВТОРИЧНЫХ НЕФРОПАТИЙ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ..... | 97 |
| | ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | 105 |
| | СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... | 123 |
| | СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 125 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Диагностика вторичных поражений почек при ревматических заболеваниях у детей требует особого внимания в педиатрии и нефрологии [19, 43, 41, 129, 166].

Раннее выявление ренального поражения у детей с ревматическими заболеваниями по-прежнему представляет трудности [168]. В настоящее время остаётся актуальной необходимость разработки критериев ранней диагностики вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях у детей. В патогенезе развития вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях широко обсуждается влияние эндотелиальной дисфункции и изменения цитокинового статуса [63, 53, 171]. Исследование патогенетических факторов, способствующих формированию вторичных нефропатий, позволит своевременно выявлять доклинические стадии заболевания и эффективно проводить профилактические мероприятия.

В современных научных исследованиях активно обсуждается влияние идентифицированных генов-кандидатов и их мутаций на возникновение вторичных нефропатий у детей. Актуальным представляется оценка взаимосвязи потенциальных ассоциаций мутаций и аллельного полиморфизма генов с клинико-параклиническими вариантами патологии почек у детей с ревматическими заболеваниями [60, 65, 167].

Изучение генетических и патогенетических факторов формирования нефропатий у детей с ревматическими заболеваниями необходимо для идентификации группы пациентов с высоким риском развития вторичных нефропатий.

Выявление генетических и патогенетических факторов формирования нефропатий у детей с ревматическими заболеваниями позволит повысить эффективность диагностики патологии почек, так как носительство значимых генов или полиморфных аллелей влияет на формирование и течение заболевания, что имеет высокую теоретическую и практическую значимость.

До настоящего времени недостаточно научных исследований, посвящённых оценке сочетания генетических и клинико-патогенетических факторов, влияющих на формирование вторичных нефропатий у детей с ревматическими заболеваниями.

Степень разработанности темы

Эффективная профилактика поражения почек при ревматических заболеваниях у детей возможна при своевременной диагностике на начальных стадиях развития поражения.

Изучение взаимосвязи клинико-параклинических показателей состояния почек с генетическими и патогенетическими факторами при вторичных нефропатиях у детей позволит выяснить их роль в формировании поражения почек, а также разработать критерии для ранней диагностики данного процесса.

В отечественной научной литературе представлены работы, посвящённые анализу особенностей поражения почек при ревматических заболеваниях [42, 24, 19], изучению функционального состояния эндотелия, прогностического значения профиброгенных, провоспалительных факторов формирования патологии почек у взрослых пациентов с ревматическими заболеваниями [25]. Изучено влияние полиморфизма генов иммунного и воспалительного ответа (STAT4, PD-1, PD-L1) на течение системной красной волчанки (СКВ) у детей [62, 63, 33]. В существующих исследованиях недостаточно данных о сравнительном анализе состояния сосудистого эндотелия, уровня провоспалительных, противовоспалительных и просклеротических цитокинов, а также факторов роста в крови и моче у детей с нефропатиями при ревматических заболеваниях с учётом генетической предрасположенности. Учитывая изложенное, важно продолжить исследование этих факторов для выявления дополнительных маркеров и разработки критериев ранней диагностики поражения почек при ревматических заболеваниях у детей.

Цель исследования

Цель исследования – повысить эффективность ранней диагностики вторичных нефропатий у детей при ревматических заболеваниях.

Задачи исследования

1. Определить клинико-параклинические особенности патологии почек у детей при ревматических заболеваниях.
2. Оценить показатели эндотелиальной функции, цитокинового статуса, полиморфных маркеров генов при вторичных нефропатиях у детей с ревматическими заболеваниями.
3. Выявить связь между генетическими, патогенетическими и клинико-параклиническими факторами с целью диагностики вторичных нефропатий и разработать алгоритм ранней диагностики поражения почек у детей с ревматическими заболеваниями.

Научная новизна

Впервые дана сравнительная характеристика полиморфизма генов фолатного цикла (MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G) у детей с нефропатиями при различных ревматических заболеваниях. Определены клинические особенности вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях у детей.

Научно доказано, что эндотелиальная дисфункция при формировании нефропатий с ревматическими заболеваниями у детей характеризуется повышением уровня эндотелина-1 в крови и моче, уровня трансформирующего фактора роста β в крови и моче, уровня гомоцистеина в моче.

Выявленная связь между клиническими проявлениями нефропатий при ревматических заболеваниях и патогенетическими факторами эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, гомоцистеин, трансформирующий фактор роста β)

с распределением частот генотипов и аллелей по изученному локусу генов фолатного цикла (MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G) позволила научно обосновать использование ранних маркеров повреждения почек и установить дополнительные критерии для ранней диагностики вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях у детей.

Разработаны дополнительные критерии и алгоритм ранней диагностики нефропатий при ревматических заболеваниях у детей.

Подана заявка на регистрацию изобретения «Способ диагностики вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях у детей» (получена приоритетная справка № 2023128359 от 30.10.23 г.). Получены свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023669670 от 19.09.23 г. «Прогнозирование риска патологии почек у детей с диффузными болезнями соединительной ткани», № 2024615446 от 07.03.24 г. «Калькулятор расчёта вероятности формирования нефропатий у детей с ревматическими заболеваниями». Издано информационно-методическое письмо «Поражение почек у детей с ревматическими заболеваниями».

Теоретическая и практическая значимость работы

Доказано, что определение полиморфизма генов MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G у пациентов с ревматическими заболеваниями позволяет выявить группы детей высокого риска по формированию вторичных нефропатий. На основе комплексного анализа клинических, параклинических показателей, функции эндотелия (эндотелин-1, гомоцистеин, трансформирующий фактор роста β) и генетических маркеров фолатного цикла (MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G) создан алгоритм ранней диагностики вторичных нефропатий у детей с ревматическими заболеваниями, рекомендованный в работе врачей-ревматологов, нефрологов, позволяющий с вероятностью 85 % верифицировать поражение почек при ревматических заболеваниях.

По результатам исследования разработано информационно-методическое письмо федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением

высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России) и министерством здравоохранения Оренбургской области «Поражение почек у детей с ревматическими заболеваниями» (Оренбург, 2023).

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины. В работе применены комплексные клиничко-анамнестические, функциональные, иммунологические и генетические методы. Используются современные методики статистического и математического анализа.

Исследование проведено за период 2020–2023 гг. Проспективно автором обследованы 124 пациента, из них 51 ребёнок со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях (геморрагическом васкулите (ГВ), $n = 17$; ревматоидном артрите (РА), $n = 18$; СКВ, $n = 16$), 43 пациента с ревматическими заболеваниями без поражения почек и 30 детей контрольной группы.

Исследование базируется на изучении и анализе доступной научной информации о выявлении поражения почек у пациентов с ревматическими заболеваниями.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Эндотелиальная дисфункция при формировании нефропатий у детей с ревматическими заболеваниями характеризуется повышением уровня показателей эндотелина-1, трансформирующего фактора роста β в крови и моче, концентрации гомоцистеина в моче.

2. Установлено, что у детей со вторичными нефропатиями при ревматических заболеваниях значимо чаще встречались генотип C/C гена MTHFR A1298C, генотип G/G гена MTRR A66G, генотип G/G гена MTR A2756G, которые являются немодифицируемыми факторами риска вторичных нефропатий при данной патологии.

3. Маркерами поражения почек при ревматических заболеваниях у детей являются: наличие полиморфизма генов фолатного цикла (MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G), повышение уровня эндотелина-1, трансформирующего фактора роста β в крови и моче, уровня гомоцистеина в моче.

4. Разработанный алгоритм диагностики вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях у детей на основе полиморфизма генов фолатного цикла (MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G) и показателей функции эндотелия (эндотелин-1, гомоцистеин, трансформирующий фактор роста β) с вероятностью 85 % может быть использован для диагностики вторичного поражения почек.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.21. Педиатрия (Медицинские науки).

Степень достоверности результатов проведённых исследований

Для достоверности результатов и научных выводов диссертации проведено достаточное количество клинических наблюдений и использованы современные методы исследования, корректно обработаны данные, в соответствии с критериями доказательной медицины. Автором текст диссертации написан лично. Комиссия, проверяющая первичные материалы по диссертационной работе, пришла к выводу, что все представленные документы являются достоверными и оформлены самим автором, который непосредственно участвовал во всех этапах исследования.

Апробация результатов исследования

Ключевые аспекты научного исследования представлены и обсуждены на 53rd Annual Meeting of ESPN, 2021 г. (Амстердам, Нидерланды); 54th ESPN

Annual Scientific Meeting of The ESPN, 2022 г. (Любляна, Словения); XXI Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии», 2022 г. (Москва); XXII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии», 2023 г. (Москва); Международном молодёжном форуме «Неделя науки – 2021», 2021 г. (Ставрополь); II Международной онлайн-конференции студентов и молодых учёных, посвящённой 30-летию независимости Республики Казахстан, «От опыта к проекту», 2021 г. (Казахстан); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения – 2021: молодые учёные – медицине» SIMS 2021: Samara International Medical Science, 2021 г. (Самара); VIII Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием по вопросам педиатрии «Детский врач. Инновации. Наука. Практика», 2021 г. (Самара); X Международном молодёжном научном медицинском форуме «Белые цветы», посвящённом 150-летию С. С. Зимницкого, 2023 г. (Казань); V Международном молодёжном научно-практическом форуме «Медицина будущего: от разработки до внедрения», 2021 г. (Оренбург); Всероссийской научно-практической онлайн-конференции «Трудный диагноз в педиатрии», 2022 г. (Оренбург); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молодые учёные – науке и практике XXI века», 2022–2023 гг. (Оренбург); Всероссийской научно-практической конференции «Здоровый ребёнок – здоровая нация: достижения и новые инновационные возможности», 2022 г. (Оренбург); Всероссийской научно-практической онлайн-конференции «Трудный диагноз в педиатрии», 2022 г. (Оренбург); Всероссийской научно-практической онлайн-конференции «Актуальные вопросы педиатрии», посвящённой Всемирному дню почки, 2023 г. (Оренбург); Научно-практической конференции с международным участием «Превентивная медицина как основа качественного и здорового долголетия», 2023 г. (Оренбург); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии XXI века», посвящённой 50-летию кафедры факультетской педиатрии ОрГМУ и открытию ГАУЗ «ОДКБ» г. Оренбурга, 2023 г. (Оренбург).

Основные положения диссертации обсуждены на заседании проблемной комиссии по специальности «Педиатрия и профилактическая медицина» ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России 8 сентября 2023 года.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведённого исследования внедрены в деятельность ГАУЗ «ДГКБ» г. Оренбурга, ГАУЗ «ОДКБ», Клиники адаптационной терапии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России для диагностики вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях у детей. Ряд теоретических положений и практических рекомендаций включены и используются в лекционном курсе и практических занятиях для студентов, ординаторов на кафедре поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор провёл ретроспективный анализ историй болезни пациентов с ревматическими заболеваниями за период 2010–2020 гг.; проспективно наблюдал и обследовал детей со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях. Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке и детальному анализу. Автором самостоятельно проведён анализ российской и иностранной литературы, посвящённой изучаемой проблеме. Автор принимал непосредственное участие во всех этапах исследования, включая планирование и проведение исследований, анкетирование, сбор данных из медицинской документации, клиническое обследование детей, взятие материала для лабораторной диагностики, статистическую обработку и анализ полученных результатов, оформление диссертации. Научные труды автора представлены и обсуждены на научно-практических конференциях различного уровня, опубликована серия научных работ.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Диссертационная работа выполнена в соответствии с комплексной темой ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России «Комплексное влияние факторов риска на формирование и прогрессирование хронической болезни почек у детей Оренбургского региона» (регистрационный номер АААА-А20-120111290055-7).

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликованы 20 печатных работ, в том числе 7 – в научных рецензируемых журналах Перечня ВАК РФ и 2 – в изданиях, индексируемых в Web of Science, Scopus. Издано информационно-методическое письмо. Получены 2 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Структура и объём диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, глав с обзором литературы, материалами и методами, трёх глав собственных наблюдений, заключения, списка сокращений и списка литературы. Список литературы содержит 219 источников, в том числе 3 законодательных материала, 93 работы отечественных авторов и 123 – иностранных. Работа представлена на 150 страницах, иллюстрирована 20 рисунками и содержит 24 таблицы.

Глава 1. ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Характеристика вторичного поражения почек при ревматических заболеваниях у детей

В последние десятилетия по всему миру наблюдается значительный рост числа людей, страдающих заболеваниями почек и нуждающихся в заместительной почечной терапии, такой как гемодиализ и последующая трансплантация почек. Распространение ревматических заболеваний, приводящих к формированию вторичных нефропатий, является одной из причин данного явления [11].

Почки закономерно вовлекаются в патологический процесс при ряде ревматических заболеваний ввиду своих анатомо-физиологических особенностей: развитой системы кровоснабжения, способности задерживать иммунные комплексы, а также образовывать их местно [22].

Нередко нефропатии при ревматических заболеваниях протекают со скудной клинической симптоматикой или с незначительными изменениями в анализах мочи. Однако даже минимальный мочевого синдром является проявлением необратимых структурных изменений почек, приводящих к снижению их функционального потенциала, формированию хронической болезни почек (ХБП), что приводит к снижению продолжительности качества жизни, требует проведения заместительной почечной терапии и последующей трансплантации почек [21].

К сожалению, ревматологи не всегда обращают внимание на ранние симптомы функциональных нарушений почек и мочевого синдрома, которые могут быть проявлениями почечного поражения при ревматических заболеваниях (РЗ) [21].

Ранняя диагностика поражения почек при ревматических заболеваниях играет важную роль в предотвращении прогрессирования ХБП и улучшении качества жизни пациентов, что требует выявления факторов риска, способствующих развитию данного поражения. Определение данных факторов позволяет своевременно назначить соответствующую терапию и предотвратить

возможные осложнения, поэтому регулярное обследование и оценка состояния почек являются важными процедурами для пациентов с ревматическими заболеваниями [2, 3, 1].

В соответствии с современной классификацией ревматические заболевания относятся к гетерогенной группе иммуновоспалительных болезней человека, в патогенезе которых ключевую роль играют аутоиммунитет и аутовоспаление, связанные с генетически детерминированными и индуцированными факторами внешней среды дефектами активации приобретённого и врождённого иммунного ответа. Наиболее яркими примерами иммуновоспалительных ревматических заболеваний являются системная красная волчанка, ревматоидный артрит, системные васкулиты [49, 133, 51, 71, 46].

Системная красная волчанка – наиболее часто встречающееся аутоиммунное заболевание из группы ревматических заболеваний, в основе которого лежит генетически обусловленное нарушение иммунорегуляторных механизмов, определяющее образование широкого спектра органонеспецифических аутоантител к различным компонентам ядра и формирование иммунных комплексов, вызывающих развитие иммунного воспаления в тканях различных органов. Системная красная волчанка проявляется общим поражением кровеносных сосудов микроциркуляторного русла и нарушением соединительной ткани в организме, сопровождающимся изменениями кожи, суставов и внутренних органов [102].

В среднем на 100 000 человек в год количество заболевших СКВ составляет от 40 до 50 случаев. Приблизительно 20 % пациентов заболевают в возрасте до 16 лет. У детей до 15 лет частота заболевания СКВ составляет 1 случай на 100 000 [102, 212].

Значительный прогресс, достигнутый в последние десятилетия в познании, диагностике и лечении пациентов с СКВ, всё же не позволяет считать её излечимой болезнью: она по-прежнему остаётся смертельно опасным заболеванием, выздоровление от которого на современном этапе развития медицины невозможно [134].

Прогрессирующее, нередко катастрофическое течение и неблагоприятный прогноз при СКВ во многом связаны с вовлечением в патологический процесс шокового органа – почек [38, 122].

По данным М. К. Соболевой и соавторов, 5-летняя выживаемость пациентов со вторичными нефропатиями при СКВ составляет 82 %, 10-летняя – 75 %, в то же время через 10 лет признаки хронической почечной недостаточности обнаруживались у 60 % выживших, при этом потребность в диализных методах была уже у половины пациентов с ХБП IV–V [62].

Поражения почек – одно из наиболее серьезных осложнений системной красной волчанки. Они могут выражаться в виде гломерулонефрита (ГН), нефритического синдрома, нефротического синдрома и т. д. Одна из таких форм – волчаночный нефрит, при котором затрагиваются клубочки почек. В результате таких поражений может развиваться хроническая почечная недостаточность, требующая постоянной медикаментозной поддержки или даже диализа. Также возможны повреждения сосудов, вызванные самим заболеванием или сопутствующим антифосфолипидным синдромом (АФС). Следует отметить, что в течение СКВ могут происходить изменения формы поражения. Это относится как к разным типам люпус-нефрита (ЛН), так и к комбинации различных форм заболевания (например, сочетание люпус-нефрита с поражением сосудов) [158].

Одно из самых важных и прогностически значимых проявлений СКВ заключается в развитии нефрита, вызываемого этим заболеванием [15]. Наряду с поражением центральной нервной системы и антифосфолипидным синдромом, ЛН становится основной причиной смерти больных СКВ [213, 188, 99, 62]. У детей с СКВ нефрит диагностируют в 70–75 %. По литературным данным, у детей ЛН протекает тяжелее и чаще, чем у взрослых [38]. Люпус-нефрит развивается у большинства детей в течение первых 5 лет заболевания, а в 85 % случаев – в первый год [114, 168, 21, 19].

Исследования Р. J. Hoover и К. Н. Costenbader показали, что у пациентов с системной красной волчанкой признаки поражения почек обнаруживаются сразу после начала заболевания [141]. У каждого третьего пациента нефрит является первым поражением органов. Дебют люпус-нефрита при СКВ у детей возникает с гематурии и/или артериальной гипертензии, с сохранной или нарушенной функцией почек, с изолированного мочевого синдрома в виде гематурии,

лейкоцитурии и/или протеинурии, нефротического или нефритического синдрома. Люпус-нефрит нередко предшествует другим проявлениям васкулита [64, 55].

Существует шесть классов люпус-нефрита, согласно морфологической классификации ЛН, предложенной Международным обществом нефрологии (ISN) и Обществом патологии почек (RPS) в 2004 году [199]:

I класс. Минимальный мезангиальный люпус-нефрит, при котором не наблюдаются существенные изменения при использовании различных методов исследования (световой микроскопии (СМ), иммунофлюоресценции (ИФ) и электронной микроскопии (ЭМ)), за исключением небольшого увеличения базальной мембраны гломерулов при электронной микроскопии. В редких случаях наблюдаются минимальные изменения мезангия при световой микроскопии, а также иммунные депозиты в мезангии при иммунофлюоресценции.

II класс. Мезангиальный пролиферативный люпус-нефрит. В этом состоянии наблюдается активная пролиферация мезангиоцитов. У таких пациентов СМ может быть нормальной (класс IIa) или включать в себя пролиферацию мезангиоцитов и увеличение мезангиального матрикса (класс IIb). В обеих ситуациях в мезангии выявляются иммунные комплексы (ИК).

III класс. Очаговый или сегментарный люпус-нефрит, для которого характерна пролиферация мезангиальных, эндотелиальных и эпителиальных клеток, но только в половине клубочков, что называется фокальными изменениями. Также отмечается тенденция к вовлечению не более 50 % полей поражённого клубочка, что свидетельствует о сегментарных изменениях. Если изменения в клубочках более обширные, то их классифицируют как класс IV. В классе III люпус-нефрита отмечаются различные повреждения: высокоактивные с наличием воспаления и некроза (класс IIIa), хронические с преобладанием склероза (класс IIIc) или смешанные, сочетающие активные и склеротические изменения (класс IIIa/c).

IV класс. Диффузный пролиферативный люпус-нефрит характеризуется поражением 50 % или более клубочков почек, с наблюдаемой тенденцией к более обширному поражению самого клубочка. В остальном изменения такие же, как и в классе III. Этот класс является наиболее распространённой формой поражения

почек у пациентов с системной красной волчанкой. Проявления клеточной пролиферации, инфильтрации нейтрофилами, некроза и других факторов свидетельствуют об активности процесса заболевания. Склероз клубочков, фиброзные изменения и другие показатели являются показателями хронического состояния заболевания. Степень выраженности обеих характеристик коррелирует с прогрессированием болезни. IV класс заболевания подразделяется на два подтипа – диффузный сегментарный и диффузный глобальный, в зависимости от характера повреждения более 50 % клубочков. Сегментарность – это форма повреждения гломерул, при которой охватываются менее 50 % капиллярных петель. IV класс охватывает случаи с диффузными депозитами «проволочных петель», но незначительной или отсутствующей пролиферацией клеток в почечных гломерулах. IV-S (A) или IV-G (A) характеризуется активным повреждением, связанным с пролиферацией клеток при ЛН. IV-S (A/C) или IV-G (A/C) указывает на одновременное присутствие активных и хронических повреждений, связанных с пролиферацией клеток и склерозом при люпус-нефрите. IV-S (C) или IV-G (C) характеризуется наличием хронических неактивных повреждений с развитием склероза (диффузный сегментарный или глобальный склерозирующий ЛН).

V класс. Морфологические изменения при световой микроскопии и иммунофлюоресцентной (ИФ/ЭМ), связанные с мембранозным люпусным нефритом, проявляются отложением глобальных или сегментарных субэпителиальных иммунных комплексов с или без мезангиальных повреждений. Возможно сочетание с классом III или IV, в таких случаях диагностируются оба класса.

VI класс. Прогрессирующий склерозирующий люпус-нефрит, при котором более 90 % клубочков полностью склерозированы и не проявляют активности.

Согласно литературным данным, наиболее распространённым клиническим вариантом поражения почек при системной красной волчанке у детей и подростков является сочетание люпус-нефрита и нефротического синдрома [101, 91, 134, 168]. Это сочетание обладает специфическими клинико-лабораторными особенностями, которые играют важную роль в диагностике и прогнозе заболевания.

Необходимо отметить, что в 1/3 случаев данное сочетание может привести к летальному исходу из-за развития уремии, что подчёркивает серьёзность данного состояния. Почки являются одними из шоковых органов. Поражение почек предопределяет неблагоприятный прогноз заболевания, а осложнения, связанные с люпус-нефритом, являются основной причиной смерти у этой группы пациентов [19].

Прогноз для почечной функции и жизни пациента определяется не только тяжестью поражения клубочков, но и тяжестью поражения тубулоинтерстициальной ткани и сосудов [199, 80].

При СКВ помимо поражения гломерулярного аппарата возможны сосудистые поражения [104]. Они включают артериосклероз, артериолосклероз, отложения иммунных комплексов без васкулита, некротизирующую васкулопатию, некротизирующий васкулит, тромботическую микроангиопатию с антифосфолипидным синдромом и склеродермией, а также тромбоз почечной вены. Частота поражений антифосфолипидной нефропатии (АФС-нефропатии) при наличии системной красной волчанки колеблется в широких пределах – от 14 % до 67 % [104, 139]. Антифосфолипидный синдром представляет собой процесс, связанный с образованием тромбов, вызванных антителами к фосфолипидам. Это состояние наблюдается у 19–65 % детей, страдающих СКВ [179, 157, 208].

При люпус-нефрите диагностируют нефропатию, ассоциированную с АФС и тромботической микроангиопатией [177]. Выявлена прочная связь между наличием антифосфолипидных антител и развитием нефропатии [204, 180]. Волчаночный антикоагулянт (ВА) считается антителом, наиболее тесно связанным с АФС-нефропатией [20]. В литературе доступны данные, подтверждающие тесную корреляцию между АФС-нефропатией и антителами к кардиолипину (аКЛ-АТ) [196].

Согласно данным F. V. de Azevedo и коллег, поражение почек, связанное с антифосфолипидным синдромом, выявлено у 67 % пациентов. Из них 32 % пациентов имели положительный результат по антифосфолипидным антителам, а 4 % – отрицательный [179]. У 94 % пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом, у которых наличие нефропатии подтверждено биопсией почки, обнаружены антитела к кардиолипину. У 50 % из них также выявлен

волчаночный антикоагулянт [134]. При вторичном АФС повреждение почек формируется за счёт сочетания двух патофизиологических процессов – депозиции иммунных комплексов, что характерно для СКВ, и тромботической микроангиопатии (ТМА) [134].

У пациентов с АФС-нефропатией и ЛН наблюдается проявление более серьёзных симптомов и осложнений, включающих тяжёлую артериальную гипертензию, острое поражение почек, протеинурию, быстрое прогрессирование почечной недостаточности, гломерулосклероз и тубулоинтерстициальный фиброз [179]. При проведении нефробиопсии у данных пациентов определялись ишемические поражения в клубочках без пролиферативных изменений в дополнение к очаговому фиброзу интимы, связанному с внутрпочечным сосудистым тромбозом при отсутствии васкулита [179]. По сравнению с ЛН АФС-нефропатия более ассоциируется с изменениями интимы, гипертензивными сосудистыми изменениями и тубулярной атрофией [134]. Фиброзная гиперплазия интимы была наиболее распространённой гистологической находкой при проведении нефробиопсии у пациентов с СКВ и АФС-нефропатией (46–100 %), тогда как распространённость ТМА была значительно ниже – 40 % [134]. Во многих исследованиях отмечается, что гломерулярный тромбоз у больных СКВ встречается при наличии антифосфолипидных антител даже в отсутствие клиники определённого антифосфолипидного синдрома [20].

Аутоиммунные заболевания, включая ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), являются одной из важнейших проблем в педиатрии. У детей часто наблюдается сочетание суставного и экстраартикулярного синдромов с тенденцией к прогрессированию и устойчивостью к лечению. Число пациентов с таким течением ЮРА достигает 90 %.

Поражение почек является одним из самых важных внутрисуставных проявлений ревматоидного артрита. Встречаемость этой патологии при ревматоидном артрите колеблется от 13 % до 73 % [125, 77].

Большинство исследователей отмечают, что морфологические признаки поражения почек встречаются у большего числа пациентов с ревматоидным

артритом (60–70 %), чем клинические симптомы нефропатий при данном заболевании (10–30 %) [94, 67]. Структура почечной патологии при РА неоднородна. По данным Т. П. Макаровой и соавторов, у большинства детей поражение почек наблюдается в виде тубулоинтерстициального нефрита [63]. Это может быть вызвано осложнением ревматического заболевания или результатом приёма лекарств, используемых в его лечении [47].

Выраженные проявления поражения почек, ассоциированного с РА, у детей проявляются реже, чем у взрослых пациентов. Но всё же существует проблема патологии почек при РА в детском возрасте, о чём говорят некоторые исследования. Так, в работе S. Varma представлен случай развития фокально-сегментарного гломерулосклероза у пациентки, 17 лет, с РА, которая страдает от данного заболевания уже 4 года. Диагноз был установлен на основании биопсии почки [210].

Наиболее неблагоприятным для прогноза развития почечного заболевания при ревматоидном артрите является амилоидоз почек. Это сопровождается высоким содержанием белка в моче (более 3 г в день), низким уровнем белка в крови, высоким уровнем холестерина, повышенным содержанием азота в крови и отёчным синдромом [41]. Клинически наиболее грозным проявлением заболевания является развитие нефротического синдрома, что достаточно быстро приводит к быстрому прогрессированию хронической болезни почек [61].

Вторичный АА-амилоидоз – тяжёлое поражение почек при ревматоидном артрите у детей и взрослых, приводящее к почечной недостаточности [64, 23]. Это распространённая причина быстрого развития хронической почечной недостаточности и проведения гемодиализа. Амилоидоз является основной причиной смерти у пациентов с ревматоидным артритом [181, 216].

В развитии ревматоидного амилоидоза почек выделяют несколько этапов. Первый этап – латентная стадия, которая проявляется транзиторной протеинурией. Затем следует протеинурическая стадия, характеризующаяся постоянной и усиливающейся протеинурией. Наконец, возникает стойкий нефротический синдром с тенденцией к прогрессированию до хронической почечной недостаточности.

Амилоидоз почек – это заболевание, которое может быть диагностировано только через морфологическое исследование биоптата тканей. Исследование биоптатов почки считается наиболее надёжным методом для подтверждения диагноза амилоидоза, так как в 90–100 % случаев он обнаруживается при этом исследовании. Ревматоидный амилоидоз может проявиться через несколько месяцев после начала основного заболевания, а иногда и спустя 15–25 лет [88].

Почки – это один из самых васкуляризированных органов, и почти все сосудистые проблемы приводят к различным нарушениям их функционирования [19, 42, 123, 126].

Системные васкулиты (СВ) – гетерогенная группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является системное воспаление сосудистой стенки, а клинические проявления зависят от типа, калибра, локализации поражённых сосудов и активности системного воспаления [76].

В литературе общепринята классификация системных васкулитов с учётом калибра вовлечённых в иммунопатологический процесс сосудов (крупного, среднего, среднего и мелкого, мелкого) [186, 73].

Классификации васкулитов у детей и взрослых пациентов постоянно совершенствуются. На Международной консенсусной конференции в Чепел-Хилле по номенклатуре васкулитов (International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, 2012) предложена новая классификация васкулитов у детей [156, 173].

Крупного калибра васкулит:

- артериит Takayasu;
- гигантоклеточный артериит.

Среднего калибра васкулит:

- узелковый полиартериит;
- Kawasaki (Kawasaki) болезнь.

Мелкого калибра васкулит:

- ANCA-ассоциированный васкулит;
- микроскопический полиангиит;

- гранулематоз с полиангиитом Вегенера (Wegener);
- эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Чарга-Стросс/Churg-Strauss);
- иммунокомплексный с антителами к GBM заболеванию;
- криоглобулинемический IgA васкулит (Шёнлейна – Геноха);
- гипокомплементарный уртикарный васкулит (Анти-C1q васкулит).

Геморрагический васкулит относится к системным васкулитам, согласно классификации, предложенной на International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides 2012 года, к рубрике IgA-васкулит Шёнлейна – Геноха, и характеризуется иммунокомплексным воспалением сосудов мелкого калибра с депозицией иммуноглобулинов А [156, 174]. В структуре заболеваемости детей первичными системными васкулитами доля ГВ достигает 49 %. Частота встречаемости ГВ у детей составляет 130–200 на 1 000 000 населения. Средний возраст начала заболевания – от 4,5 года до 17 лет, более 70 % – моложе 20 лет [182]. Заболеваемость ГВ, по данным крупных эпидемиологических исследований, составляет 3,0–26,7 случая в год на 100 000 детей в возрасте до 17 лет [97, 76].

В 2012 году на 2-й Согласительной конференции по классификации системных васкулитов пурпуру Шёнлейна – Геноха предложили переименовать в IgA-васкулит. Это предложение было обосновано большим количеством доказательств, указывающих на важную патогенетическую роль нарушений IgA-иммунитета в развитии данного заболевания. В основе развития IgA-васкулита лежит дефект иммунной системы, приводящий к повышенной продукции иммуноглобулина А. Это распространённое заболевание чаще всего диагностируется у детей, но может возникнуть и у взрослых. Характеризуется отложением в сосудистой стенке иммунных комплексов, содержащих полимерный IgA первого подкласса (IgA1) с развитием поражения кожи, желудочно-кишечного тракта, суставов и почек по типу IgA-гломерулонефрита [54, 79]. У 20–60 % пациентов с васкулитом отмечается поражение почек. Почечные симптомы могут проявиться как в начале заболевания, так и спустя несколько лет после его начала. Они обычно влияют на прогноз заболевания [19]. Такое разнообразие показателей

обусловлено несколькими причинами: 1) пренебрежение транзиторной микрогематурией; 2) отсутствие динамического контроля анализов мочи; 3) длительная клиническая стадия геморрагического васкулита с ГН [26].

Вовлечение почек определяет долгосрочный прогноз при ГВ, так как наиболее тяжёлым осложнением является формирование терминальной ХБП [90]. Доказано, что у 1,1–5,1 % детей формируется терминальная хроническая болезнь почек, из них 20 % больных с тяжёлой формой ГВ нуждаются в лечении с использованием гемодиализа [123].

В Китае среди больных детей с хронической болезнью почек на долю постваскулитного гломерулонефрита приходится 10 %, а среди взрослых – 18 % [209, 136]. По результатам выполненных нефробиопсий у более чем 1500 детей постваскулитный гломерулонефрит оказался самым частым вариантом вторичного гломерулонефрита [205].

Появление эритроцитов, белка и цилиндров в моче свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Формируется микротромбообразование, которое способствует повышению давления. Иммунные комплексы повреждают сосуды, активируют свёртывание крови. Эти процессы приводят к ишемии органов и тканей, усугубляя гломерулонефрит. Гломерулонефрит – это воспалительное заболевание почек, причиной которого считается иммунная реакция. Управляемое лечение важно для сохранения функции почек и предотвращения осложнений [64].

Согласно Рекомендациям Европейской лиги против ревматизма (EULAR), Европейского общества детских ревматологов (PReS) при участии Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейского общества детских нефрологов (ESPN), критериями ГВ являются следующие: пурпура или петехии (обязательный критерий) и наличие по крайней мере одного из четырёх признаков – боли в животе, артрит или артралгии, гистологические изменения (IgA-депозиты при любой биопсии), поражение почек [102].

По данным Н. С. Подчерняевой и соавторов, факторами риска развития нефрита у больных с ГВ являются возраст, клинические проявления болезни (наличие и тяжесть абдоминального синдрома), а также лабораторные показатели

(СОЭ, лейкоциты в периферической крови, уровень фибриногена, антигена фактора фон Виллебранда и D-димера) [64]. При анализе возрастных особенностей было отмечено, что частота развития нефрита у детей до 12 лет составляла $(83,1 \pm 4,3) \%$, в то время как у детей более старшего возраста она не превышала $(16,9 \pm 4,3) \%$. При анализе клинических проявлений подтверждено важное прогностическое значение абдоминального синдрома (АС). Частота развития нефрита у детей с АС в дебюте микротромбоваскулита составляла 70 %, в то время как у детей без АС признаки нефрита были отмечены лишь в 16 % случаев. Среди лабораторных показателей с риском развития нефрита коррелировали: лейкоцитоз – более $10 \times 10^9/\text{мл}$ ($p < 0,05$), СОЭ – более 20 мм/час ($p < 0,05$), гиперфибриногемия – более 4,0 г/л ($p < 0,05$). Относительный риск развития нефрита у детей с повышенным уровнем фактора фон Виллебранда и D-димера выше в 2,6 раза ($r = 0,42, p < 0,05$) и 5,6 раза ($r = 0,35, p < 0,05$) соответственно, чем у детей с нормальным значением данных факторов [64].

При ревматических заболеваниях следует обращать особое внимание на состояние почек, так как почки являются шоковыми органами, и их функция может быть серьёзно нарушена. Раннее выявление и лечение дисфункции почек позволяют улучшить прогноз заболевания и предотвратить осложнения. Поэтому важно осуществлять регулярный мониторинг функции почек у пациентов с ревматическими заболеваниями и предпринимать меры по их защите и поддержанию здоровья.

Рост числа вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях у детей требует проведения углублённого обследования мочевой системы у всех детей данной категории с дебюта заболевания.

Следовательно, стремительный рост числа пациентов с поражением почек при ревматических заболеваниях представляет собой не только узкоспециальную проблему, а также обширную медицинскую и междисциплинарную проблему с серьёзными медико-социальными последствиями. Диагностика поражения почек при РЗ, особенно на ранних стадиях, является чрезвычайно важной и актуальной проблемой современной нефрологии и ревматологии.

1.2. Патогенетические механизмы развития вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях у детей

РА, СКВ и ГВ являются типичными аутоиммунными заболеваниями, сопровождающимися длительным воспалительным процессом. При этих патологиях уровень тромбоцитов коррелирует с активностью заболевания. В контексте РА тромбоцитоз рассматривается как проявление высокой активности болезни, в то время как тромбоцитопения при СКВ рассматривается как показатель неблагоприятного прогноза, связанного с развитием микрососудистых тромбов и повреждением почек. Независимо от конкретной нозологии отмечается гиперреактивность тромбоцитов, которая стимулирует их образование в костном мозге, что способствует увеличению числа ретикулированных тромбоцитов [94, 77].

Гемостаз – это сложная система, регулирующая свёртывание крови. Но в некоторых случаях эта система может перейти в патологическое состояние. В таких случаях эндотелиальная дисфункция может привести к активации тромбоцитов. Кроме того, воздействие тканевого фактора, высвобождаемого при повреждении тканей, также способствует активации системы свёртывания крови. В результате всех этих процессов функции антикоагулянтного пути угнетаются, а также угнетается фибринолитическая активность, что может привести к чрезмерному тромбообразованию [88].

Эндотелиальная целостность и селективная проницаемость стенки кровеносных сосудов поддерживаются действием тромбоцитов. Они способны «заполнять промежутки» в стенке сосудов, содействуя при этом росту эндотелиальных клеток. В случае отсутствия повреждения эндотелия различные молекулы, такие как оксид азота и простаглицлин, сохраняют антиадгезивные свойства эндотелия. Повреждение эндотелия в контексте воспаления активирует эндотелиальные клетки, тромбоциты и лейкоциты, приводя к образованию микрочастиц, которые инициируют систему свёртывания крови через активацию тканевого фактора [64, 88]. Микрочастицы – это небольшие мембранные везикулы размером от 0,1 до 1,0 мкм, высвобождение которых сопровождается

значительными физиологическими эффектами [164]. В крови присутствуют микрочастицы различных типов клеток, преимущественно из тромбоцитов, эритроцитов, гранулоцитов, моноцитов и лимфоцитов. Микрочастицы, образованные из тромбоцитов, представляют собой наиболее распространённый компонент в кровотоке, составляя от 70 % до 90 % циркулирующих микрочастиц [105]. Е. А. Knijff-Dutmer и коллеги проводили исследование тромбоцитарных микрочастиц при аутоиммунных заболеваниях и выявили увеличение их концентрации у пожилых пациентов с РА [128].

Исследование I. C. van Eijk и соавторов показывает, что пациенты, страдающие ревматоидным артритом, имеют повышенное количество микрочастиц уже на ранних стадиях заболевания по сравнению с группой контроля [115]. У пациентов с высокой активностью ревматоидного артрита также наблюдается тенденция к ещё большему содержанию тромбоцитарных микрочастиц по сравнению с теми, кто находится в стадии ремиссии. Это говорит о повышенном риске тромбоза у пациентов с ревматоидным артритом по сравнению со здоровыми людьми.

Взаимодействие тромбоцитов с эндотелием способствует высвобождению воспалительных медиаторов, включая мощный провоспалительный медиатор интерлейкин (ИЛ) 1. Этот медиатор усиливает активность других цитокинов и клеток в очаге воспаления, а также повышает поверхностную экспрессию молекул адгезии. Кроме того, CD40-лиганд тромбоцитов стимулирует эндотелий и способствует усилению его адгезивных свойств для лейкоцитов. Растворимый CD40-лиганд может использоваться в качестве индикатора воспаления. Наконец, первичные рецепторы адгезии тромбоцитов, такие как GPIb-IX-V или GPVI, также регулируют адгезию как тромбоцитов, так и лейкоцитов. Рецепторы лейкоцитов, такие как PSGL-1, связываются с P-селектином на активированных адгезивных тромбоцитах, а GPIIb-рецепторы тромбоцитов взаимодействуют с αMh2-рецепторами лейкоцитов [88].

Дополнительный вклад в поражение почек при РЗ вносит тромботическая микроангиопатия, которая ухудшает прогноз течения заболевания и снижает общую

выживаемость. Сочетание иммунокомплексного поражения и ТМА ведёт к повышенному риску развития нефрита и его тяжёлому течению у больных с РЗ [75].

По данным литературы, риск развития тромботических осложнений увеличивается при наличии дефектов в генах, кодирующих систему гемостаза [165].

Микротромбообразование связано с повреждением эндотелия сосудов, что приводит к обнажению субэндотелиального матрикса, изменению активности эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), пролиферации гладкомышечных клеток. Данные процессы приводят к активации тромбоцитов, XII и V факторов, что содействует процессу превращения протромбина в тромбин [217].

Ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1) принимает участие в отложении фибрина в почечных клубочках и является основным фактором активации фибринолиза. Увеличение уровня PAI-1 приводит к снижению скорости фибринолиза, что способствует гиперфибриногемии, повышает риск образования микротромбов, тем самым нарушая микроциркуляцию, и способствует прогрессированию склероза в почках [201, 202].

Формированию тубулоинтерстициального компонента придаётся важное значение в процессе развития нефросклероза. Большинство исследователей соглашаются с тем, что ключевыми медиаторами в патогенезе изменений в тубулоинтерстициальной области являются моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) и фактор роста, известный как трансформирующий фактор роста β (ТФР- β) [70, 32]. В исследовании Н. А. Арзимановой и её коллег выявлено присутствие тубулоинтерстициального компонента в нефробиоптатах у большинства пациентов с системной красной волчанкой. Установлено увеличение уровней фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и моноцитарного хемотаксического белка-1 в крови пациентов с СКВ, по сравнению с контрольной группой, уровни указанных цитокинов возрастали в соответствии с увеличением активности СКВ [5].

Моноцитарный хемотаксический белок-1 (monocyte chemoattractant protein 1) – цитокин, который относится к группе СС-хемокинов (β -хемокинов). MCP-1 является важнейшим фактором хемотаксиса моноцитов в очаг воспаления. MCP-1 широко вовлекается в нормофизиологические (ангиогенез) и патофизиологические

процессы в организме, участвуя в развитии воспалительного инфильтрата в паренхиме почечной ткани [57]. МСР-1 является важным молекулярным маркером воспаления почек, вырабатывается тубулоэпителиальными клетками почек в ответ на воспалительные сигналы. Повышение МСР-1 наблюдается при хроническом пиелонефрите, что свидетельствует об активной фазе воспалительного процесса. Также уровень провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины, увеличивается в моче детей с обострением пиелонефрита (ПН). Эти результаты подтверждают важность МСР-1 и ИЛ в диагностике и мониторинге воспалительных заболеваний почек [68]. МСР-1 активирует рецепторы ССР-2 на поверхности подоцитов, что приводит к изменению структуры их цитоскелета и увеличению подвижности этих клеток, способствуя увеличению проницаемости гломерулярного барьера для альбумина. Выделение МСР-1 через верхнюю мембрану тубулоэпителиальных клеток приводит к его обнаружению в моче. Кроме того, по данным литературы, МСР-1 является биомаркером раннего формирования почечных рубцов у пациентов с сохранённой функцией почек [68].

Воспалительные факторы играют наиболее важную роль в развитии тубулоинтерстициального повреждения, создают условия для возникновения фиброза в почечной ткани. Один из основных медиаторов этого процесса – трансформирующий фактор роста бета 1 (ТФР-β1). При воздействии компонентов протеинурии и под воздействием провоспалительных цитокинов (включая ФНО-α и другие) наблюдается увеличение выработки МСР-1 тубулярными клетками. МСР-1, в свою очередь, способствует миграции макрофагов и Т-лимфоцитов в интерстициальные пространства почек, где эти клетки также выступают источниками цитокинов и факторов роста. Этот процесс в последующем вызывает выделение эпителиальными клетками канальцев ТФР-β, участвующего в формировании фиброза в интерстициальной ткани [135, 183, 187, 5]. ТФР-β регулирует процессы пролиферации и дифференцировки клеток, обладая уникальными иммуномодулирующими свойствами. В зависимости от типа клеток-реагентов и их степени дифференцировки эти свойства иногда могут быть противоположными [195].

Трансформирующий фактор роста бета 1 является изоформой ТФР- β . Это цитокин, который может вызывать апоптоз клеток, действуя непосредственно напрямую [203]. Трансформирующий фактор роста бета 1 играет важную роль в поддержке и выживании популяции регуляторных клеток Treg, которые формируются в периферических органах и *de novo*. Это имеет огромное значение для правильного функционирования иммунной системы [203]. При СКВ нарушается реакция периферических Treg-клеток на воздействие ТФР- β 1 [182]. Уровень ТФР- β 1 в крови пациентов с СКВ является важным показателем, связанным с развитием аутоиммунных реакций и повреждением почек. Низкий уровень ТФР- β 1 в крови сопровождается образованием аутоантител, которые активируют цитокиновый дисбаланс в организме. Этот дисбаланс приводит к увеличенному образованию ТФР- β 1 в периферических органах-мишенях, включая почки. Усиленное образование ТФР- β 1 в почках способствует их повреждению и ухудшению функции. Таким образом, связь между снижением уровня ТФР- β 1 и образованием аутоантител, цитокиновым дисбалансом и тяжёлым повреждением почек является ярким проявлением патологического процесса при СКВ [185].

Исследование, проведённое Q. Xing и коллегами, выявило уменьшение концентрации регуляторных Т-клеток (Treg) и уровня трансформирующего фактора роста бета 1 в сыворотке у пациентов с волчаночным нефритом, в то время как уровень ТФР- β 1 в моче у пациентов с волчаночным нефритом значительно превышал уровень у пациентов с системной красной волчанкой, но без поражения почек [185].

По данным R. Rekić и соавторов, от степени воздействия ТФР- β 1 на периферические регуляторные клетки у пациентов с системной красной волчанкой зависит активность заболевания [148].

В настоящее время широко исследуется влияние дисфункции эндотелия при ревматических заболеваниях [44]. Дисфункция эндотелия при РЗ обусловлена, в первую очередь, непосредственным поражением сосудов, которое имеет иммунное воспалительное основание. Факторы, способствующие развитию эндотелиальной дисфункции при ревматических заболеваниях, включают следующие:

- депозиция иммунных комплексов в стенке сосудов;
- нарушение баланса между воспалительными и противовоспалительными цитокинами в пользу провоспалительных;
- производство антиэндокардиальных антител;
- синтез антинуклеарных цитоплазматических антител;
- образование антифосфолипидных антител.

В результате всех перечисленных факторов происходит повреждение эндотелиальных клеток. Это ведёт к увеличению выработки вазоконстрикторов, стимуляции пролиферации и ангиогенеза при длительном воспалении, увеличению образования факторов, способствующих гиперкоагуляции на фоне воспаления сосудов, активации синтеза фактора активации тромбоцитов эндотелием, повреждению стенки сосудов и изменению реологических свойств крови [44, 47, 45]. Этот процесс приводит к дисфункции эндотелия, что сопровождается избыточной продукцией простагландинов и провоспалительных цитокинов, включая эндотелин-1 (ЭТ-1). Следствием этого является усиление процессов агрегации тромбоцитов, повышенный окислительный стресс и увеличение пролиферации гладкомышечных клеток.

Эндотелин-1, обладая сильными свойствами вазоконстриктора, увеличивает периферическое сопротивление сосудов, что приводит к ухудшению внутрипочечного кровотока. Эндотелин-1 способствует прогрессированию повреждений почек, активизируя процессы пролиферации мезангиоцитов и клеток почечных канальцев [189].

С. П. Оранский и соавторы при оценке частоты различных вариантов поражения почек на фоне ревматоидного артрита отмечали высокий уровень сосудистого эндотелиального фактора роста, уровень биомаркеров активности системного воспаления ФНО- α и ИЛ-6, ТФР- β 1 [61].

По данным А. П. Реброва и соавторов, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF – Vascular endothelial growth factor) убедительно продемонстрировал свою роль в поддержании системного воспалительного процесса и участии в нём тубулоинтерстициальной ткани почек у исследуемых пациентов. Это

подтверждается значительным увеличением уровня VEGF как в сыворотке крови, так и в моче у пациентов с СКВ и поражением почек [27]. VEGF является одним из полипептидных белков, участвующих в воспалении и регуляции иммунного ответа, особенно при ревматических заболеваниях. Синергетическое увеличение уровня MCP-1 и VEGF, как в моче, так и в сыворотке крови, свидетельствует об активации воспалительного процесса у пациентов СКВ не только на уровне эпителия мочевыводящих путей, но также в экстрацеллюлярном матриксе почечной паренхимы. Это указывает на развитие процессов эндотелиальной дисфункции и тубулоинтерстициального фиброза [27].

Одним из чувствительных маркеров острого почечного повреждения является нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин (липокалин-2, NGAL – Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) – белок из семейства липокалинов. Синтез липокалина осуществляется в разных клетках и органах, в том числе в проксимальных канальцах почек. При условии стресса, воспалительных процессах, мощного фактора – ишемии – и при других патологических состояниях отмечается резкое повышение NGAL. Кроме этого, липокалин-2 участвует в процессе апоптоза в кроветворных клетках, транспортирует железо. По данным литературы, уровень липокалина в моче коррелирует с показателями альбуминурии и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [169, 206, 207].

Изучено влияние гипергомоцистеинемии на функцию эндотелия у пациентов с ревматическими заболеваниями. Доказано, что в процессах метилирования ДНК, активации оксидативного стресса и нарушении процессов апоптоза играет важную роль гомоцистеин (ГЦ) [56].

Гомоцистеин – это серосодержащая аминокислота. Он образуется при деметилировании метионина, обладает цито- и нейротоксичностью [64]. Гомоцистеин не накапливается в клетке, а быстро метаболизируется различными путями в виде реметилирования в метионин (метионинсинтаза (В₉-, В₁₂-, Cu-зависимый фермент); бетаин-гомоцистеин S-метилтрансфераза; бетаин-гомоцистеин S-метилтрансфераза-2 – витамин-U-зависимый фермент) – метаболизируется 25 % ГЦ; транссульфурирования с образованием цистеина и

эндогенного сероводорода (H_2S) (ферменты – цистатионин- β -синтетаза, цистатионаза – B_6 -зависимые) – метаболизируется примерно 75 % внутриклеточного ГЦ [64].

В последующем цистеин является лимитирующим фактором в синтезе глутатиона.

Основные причины гипергомоцистеинемии – снижение метаболизма гомоцистеина (Hcy) (генетически детерминированное снижение активности ферментов метионинсинтазы, $N_5,10$ -метилентетрагидрофолатредуктазы, цистатионин- β -синтазы, бетаин-гомоцистеин S -метилтрансферазы) и/или дефицит кофакторов этих ферментов (витаминов B_2 , B_6 , B_9 , B_{12} , недостаток Zn^{2+} и Cu^{2+}); системные воспалительные заболевания, приём лекарственных препаратов, в том числе цитостатиков. Гипергомоцистеинемия наблюдается при аутоиммунных процессах, сердечно-сосудистых заболеваниях, почечной патологии [64, 140].

Увеличение уровня гомоцистеина в крови приводит к развитию гиперкоагуляционных изменений в функционировании системы гемостаза. Это достигается путём увеличения активности прокоагулянтных механизмов и подавления различных антикоагулянтных механизмов [82].

Гомоцистеин, связываясь с V фактором, делает его невосприимчивым к действию активированного протеина C, а также блокирует связь тромбомодулина с тромбином, что мешает активации протеина C и ещё больше усугубляет ситуацию. Кроме этого, ГЦ подавляет систему антикоагуляции путём предотвращения связи антитромбина III с гепарансульфатом на сосудистом эндотелии. В крови увеличивается уровень тканевого фактора, что приводит к усилению коагуляционных процессов, а также происходит блокировка фибринолиза из-за уменьшения числа участков связывания тканевого активатора плазминогена с аннексином II [184]. Гомоцистеин активирует метаболизм арахидоновой кислоты в тромбоцитах, что, в свою очередь, приводит к увеличению уровня тромбоксана A_2 в них на 30–40 % [163].

Гипергомоцистеинемия приводит к дисфункции эндотелия в виде снижения содержания факторов релаксации (NO , простагландина E_2 , аденозина) и

одновременного увеличения экскреции тромбоксана А₂, что приводит к вазоконстрикции, снижению почечного кровотока, провоцирует развитие ишемии – мощного фактора нефросклероза в почках [56, 184].

Роль внутрпочечной гемодинамики, как фактора, способствующего прогрессированию нефропатий при ревматических заболеваниях, подробно изучена. Существует мнение о том, что проведение нагрузочной пробы с допамином может выявлять скрытые нарушения внутрпочечной гемодинамики у пациентов с системной красной волчанкой при отсутствии клинических проявлений нефропатии. Если функциональный почечный резерв у пациентов с системной красной волчанкой существенно снижен, это свидетельствует о поражении почечной паренхимы, не сопровождающейся азотемией и при сохранении нормальной СКФ. У пациентов с ревматоидным артритом, принимающих глюкокортикоиды в течение продолжительного времени, отмечаются нарушения внутрпочечной гемодинамики, проявляющиеся в снижении максимальных и минимальных скоростей потока и увеличении упругости почечной артерии [45, 69].

Люпус-нефрит представляет собой пример иммунокомплексного воспаления и отражает модель общего патогенеза системной красной волчанки [134]. Для люпус-нефрита характерна особенность отложения иммунных комплексов во всех трёх пространствах клубочка (мезангиальном, субэндотелиальном и субэпителиальном). Среди ультраструктурных признаков, специфичных для люпус-нефрита, выделяются тубулоретикулярные структуры в цитоплазме эндотелиальных клеток, лимфоцитов и моноцитов, а также организация белковых депозитов, напоминающая рисунок отпечатков пальцев [24]. В депозитах отмечается весь набор иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) и компонентов комплемента (С3, С4 и С1q) [193]. Иммунные комплексы откладываются и в тубулярной базальной мембране, и стенках сосудов, вызывая опосредованное повреждение почек под воздействием комплемента.

Формированию люпус-нефрита способствуют циркулирующие анти-dsDNA/хроматиновые антитела (антитела к двухцепочечной ДНК), которые прямо

связываются с нуклеосомами ДНК, присутствующими в матриксе клубочков. Кроме этого, в повреждении паренхимы почек принимают участие антифосфолипидные антитела и антинейтрофильные цитоплазматические антитела [102].

В формировании и прогрессировании люпус-нефрита, а также в процессах склерозирования гломерул и фиброзировании тубулоинтерстициальной ткани играют важную роль и неиммунные механизмы в виде оксидантного стресса, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, системы эндотелина-1, изменения липидного баланса и интраваскулярная коагуляция [90]. По данным литературы, известно, что генетически обусловленное низкое содержание комплемента является предиктором развития системной красной волчанки [116].

Системная красная волчанка имеет генетически детерминированную предрасположенность, связанную с несовершенством различных механизмов регуляции иммунного ответа, приводящему к образованию аутоантител, действующих против собственных клеток организма. Иммунные комплексы оседают на клетках микрососудистого русла, что приводит к развитию иммунного воспаления, проявляющегося клиническим полиморфизмом и системной полиорганностью. Формирующиеся иммунные комплексы включают антитела к нуклеосоме, ДНК, экстрагируемому ядерному антигену, антирибонуклеопротеину, антитела против C1q-комплемента, а также продукты распада компонентов C3 и C4, неэффективного фагоцитоза апоптотических телец [35].

Сформировавшиеся иммунные комплексы активируют экскрецию провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как MCP-1, IL-1, IL-6, TNF- α , а также молекул клеточной адгезии, что приводит к миграции и инфильтрации клеток воспаления и поддерживает развитие хронического воспалительного процесса. Изменения в гомеостазе цитокинового профиля приводят к мезангиоцитарной пролиферации, образованию полулуний и прогрессированию склероза и фиброза в органах и тканях [121, 164].

Патогенез СКВ характеризуется дисбалансом между специфическим клеточным и гуморальным звеном иммунитета, при котором уменьшается содержание CD8-клеток, увеличивается CD4, а также нарушением баланса между

Th1 и Th2 с преобладанием Th1-лимфоцитов, которые способствуют выработке провоспалительных цитокинов с нетолерантной активностью. При этом происходит поликлональная активация В-лимфоцитов с одновременным снижением их толерантности. Особую роль в вовлечении В-клеток в воспалительный процесс играет фактор активации В-лимфоцитов (BAFF), в то время как для Т-клеток значим RANTES (CCL5), экспрессия которого прямо связана с почечным повреждением. Исследования ряда авторов подтверждают повышение уровня провоспалительных молекул, таких как BAFF и RANTES, в сыворотке крови у пациентов с активным люпус-нефритом (как у взрослых, так и у детей) [164, 198].

Исследования, проведённые И. А. Козыро и А. В. Сукало, показывают, что у пациентов с СКВ, ЛН и вторичным пиелонефритом при поражении почек вследствие системного васкулита в сыворотке крови в период снижения активности патологического процесса (ремиссии) наблюдается достоверное уменьшение концентрации CCL/RANTES и BAFF по сравнению с обострением [39].

В случае вторичных ГН концентрация CCL/RANTES и BAFF коррелировала с тяжестью патологического процесса в почечной ткани, что выражалось артериальной гипертензией, уровнем креатинина в сыворотке крови, выраженностью протеинурии и продолжительностью её сохранения, наличием гематурии, морфологическими и лабораторными признаками высокой активности ЛН и ПН. В ситуации положительной клинико-лабораторной динамики отмечалось снижение уровней упомянутых молекул, в то время как при развитии обострения заболевания концентрация CCL/RANTES и BAFF повышалась [34].

У пациентов с СКВ, ЛН, со вторичным ПН при системном васкулите в период снижения активности патологического процесса (ремиссии) в сыворотке крови происходило достоверное уменьшение концентрации VEGF, ТФР- β 1 в сравнении с обострением [34].

У пациентов со вторичными гломерулопатиями (ГП) (люпус-нефрит, пиелонефрит) и фокально-сегментарным гломерулосклерозом концентрация профибротических факторов роста коррелировала с клиническими (уровнем сывороточного креатинина, АГ, выраженностью протеинурии) и

морфологическими признаками тяжести патологического процесса (гиперклеточность клубочков с сегментарным некрозом, сегментарный гломерулосклероз (ГС) с наличием спаек, наличие субэндотелиальных эозинофильных депозитов, процент тотально склерозированных клубочков, фиброклеточных и фиброзных полулуний, утолщение стенок сосудов и с периваскулярной инфильтрацией), а также формированием резистентности к проводимой терапии [34].

У пациентов со вторичными гломерулопатиями выявлено достоверное увеличение концентрации каспазы-1, ИЛ-1 β и ФНО- α в сравнении со здоровыми. В группах пациентов со вторичными гломерулопатиями концентрация провоспалительных цитокинов коррелировала со степенью тяжести патологического процесса в почечной ткани (выраженностью протеинурии, гематурии, уровнем сывороточного креатинина, АГ, морфологическими и лабораторными признаками высокой активности ЛН и ПН) [39].

В настоящее время учёные придают большое значение процессу трансдифференциации трубчатых эпителиальных клеток в миофибробласты. Эти клетки обладают активной способностью к размножению и выработке веществ внеклеточного матрикса, что, в свою очередь, приводит к потере функциональности почек. Учитывая, что моноциты и макрофаги играют важную роль в инфильтрации почечного интерстиция, можно считать, что увеличение содержания MCP-1 в моче у пациентов с СКВ свидетельствует о серьёзных повреждениях тубулоинтерстициальной зоны, а повышение уровня VEGF указывает на развитие эндотелиальной дисфункции с последующим разрушением архитектуры органа.

Важную роль в патогенезе ревматических заболеваний играют интерлейкины – ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18 – и фактор некроза опухоли α , являющиеся провоспалительными хемокинами. Так, во время острофазного ответа, активированного цитокинами, такими как ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , происходит усиленный биосинтез сывороточного амилоида А (SAA) в печени при ревматоидном артрите. В результате этого уровень SAA в сыворотке крови

может значительно повыситься, достигая увеличения в 100–1000 раз [178, 188]. У пациентов с СКВ отмечается увеличение уровня ИЛ-6 как в крови, так и в моче, что является признаком провоспалительной активности. В исследовании А. П. Реброва и соавторов установлена взаимосвязь ИЛ-6 с длительностью заболевания СКВ [27].

Исследования, проведённые А. А. Степановой, Н. Д. Савенковой и их коллегами, указывают на повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и белка-предшественника амилоида SAA в крови у детей с ревматоидным артритом. Положительные корреляционные связи между уровнями белка SAA и ИЛ-1 β , ИЛ-6 свидетельствуют о роли провоспалительных цитокинов в поддержании хронического воспалительного процесса и стимуляции амилоидогенеза в этой популяции пациентов [23]. Для оптимизации диагностики вторичного амилоидоза почек у детей с данным заболеванием, проявляющимся протеинурией, рекомендуется измерение концентрации белка SAA в крови. Это позволяет выявить активность хронического воспаления и определить тактику терапии. Кроме того, показано измерение уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 в крови у детей с ювенильным ревматоидным артритом [23].

Фактор некроза опухоли α является одним из провоспалительных цитокинов, который напрямую стимулирует синтез эндотелина-1 и PAI-1. Эти процессы в конечном итоге способствуют образованию тромбов, нарушению микроциркуляции, а также активации процессов пролиферации и склероза в почечной ткани [190, 214].

ИЛ-1 β является важным медиатором воспалительного ответа, участвует в процессах пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток, обладает способностью к повышению хемотаксиса, фагоцитоза, гемопоэза, проницаемости сосудистой стенки, а также обладает цитотоксической и бактерицидной активностью [149]. Исследования, проведённые V. Umare и соавторами, выявили увеличение уровня провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1 β , как у пациентов с СКВ, по сравнению с группой контроля, так и у пациентов с тяжёлой формой заболевания по сравнению с пациентами с низкой активностью СКВ по индексу

SLEDAI [127]. В последующем исследовании V. Umare и коллег выявлено значительное увеличение уровня ИЛ-1 β у пациентов с СКВ, у которых развилось поражение почек, а также у тех, у кого отмечались гематологические нарушения, такие как анемия [176]. В противоречивых результатах исследований, проведённых Y. Yao и соавторами, отмечено, что уровень ИЛ-1 β у пациентов с СКВ и поражением центральной нервной системы ниже, чем у контрольной группы [113].

В настоящее время доказана существенная роль ИЛ-6 в патогенезе многих заболеваний, включая атеросклероз, сахарный диабет, ревматоидный артрит и СКВ [145, 194, 152]. Уровень ИЛ-6 в крови пациентов с СКВ достоверно выше по сравнению со здоровыми лицами [100]. Исследование Z. Yin и соавторов указывает на то, что уровень ИЛ-6 не только повышен у пациентов с СКВ, по сравнению с группой контроля, но также положительно коррелирует с наличием клинических маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов и антитела к двухцепочечной ДНК [192].

Продукция ИЛ-6 тесно взаимосвязана и с развитием осложнений при СКВ, в частности почечных. Так, в работе R. R. El-Shereef и соавторов был продемонстрирован повышенный уровень экскреции ИЛ-6 в моче у больных с активным ВН, по сравнению с больными СКВ без проявлений ВН, и группой контроля [191]. По данным C. Landolt-Marticorena и коллег, уровень ИЛ-6 в моче у пациентов с СКВ и ВН был значительно выше в отличие от пациентов с СКВ без ВН [98]. ИЛ-6 является активатором мезангиальных клеток, следовательно, увеличение мочевой экскреции ИЛ-6 служит предиктором мезангиальной пролиферации и прогрессирования склеротических изменений в почках [98, 197].

Выделение провоспалительных цитокинов ФНО- α , интерлейкина-1 и интерлейкина-6 приводит к синтезу интерлейкина-8, к ангиоматозу, формируются венулы с «высоким» эндотелием, утолщаются базальные мембраны, усиливается синтез коллагена IV типа, что ведёт к системной и прогрессирующей дезорганизации соединительной ткани, составляющей морфологическую основу ревматических заболеваний. ИЛ-8 играет важную роль в патогенезе протеинурических форм хронического почечного повреждения, вызывая

нарушения метаболизма сульфатных компонентов гломерулярной базальной мембраны со снижением зарядселективности подоцитов [30]. И. В. Зорин и соавторы доказали, что при рефлюкс-нефропатии у детей повышается экскреция с мочой ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 [28, 70]. ИЛ-8 привлекает в почечную ткань и активирует нейтрофильные лейкоциты, которые участвуют в её повреждении [4]. В литературе имеются данные, что ИЛ-8 является одним из ключевых факторов, способных вызывать миграцию нейтрофильных гранулоцитов в почечную ткань при IgA-нефропатии. Установлено, что у пациентов с IgA-нефропатией в тканях почек имеется нейтрофильная инфильтрация, сопровождающаяся отложениями ИЛ-8 [142]. По данным Т. Wada и соавторов, у 39,5 % пациентов с IgA-нефропатией ИЛ-8 обнаруживался в моче [124].

В настоящее время получены данные, свидетельствующие о потенциальном участии ИЛ-18 в патогенезе системной красной волчанки. По данным метаанализа (1968 пациентов с СКВ и 1439 лиц группы контроля) [117] и систематического обзора [159], у пациентов с СКВ (дети и взрослые) отмечалось увеличение концентрации ИЛ-18 в сыворотке крови по сравнению с контролем [101, 103, 119, 137, 138, 147, 155, 175], ассоциирующееся с активностью заболевания. Отмечена связь между увеличением концентрации ИЛ-18, тяжестью СКВ и риском развития волчаночного нефрита, причём уровень ИЛ-18 при ВН класса IV был выше, чем при ВН классов III и V [138]. Согласно данным R. Mende и соавторов, концентрация ИЛ-18 у пациентов с СКВ имела корреляцию с активностью заболевания и поражением почек, в то время как связи между концентрацией ИЛ-1 и активностью СКВ не было обнаружено [103]. Установлена более значимая ассоциация между активностью СКВ (по индексу SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, 2000)) и увеличением концентрации ИЛ-18 (а также ИЛ-6), чем стандартных лабораторных показателей активности (концентрация C3- и C4-компонентов комплемента и антитела к двуспиральной ДНК) [175]. По данным Е. Л. Насонова и соавторов, при изучении 162 пациентов с СКВ установлено, что концентрация ИЛ-18 коррелировала с активностью СКВ (SLEDAI-2K) [50].

Обсуждается патогенетическое значение ИЛ-18 при ревматоидном артрите [150, 200].

Таким образом, развитие поражения почек при ревматических заболеваниях у детей объясняется множеством иммунных и неиммунных факторов, включая протеинурию, тубулярную ишемию, гипоксию с элементами перекисного окисления, а также воздействие белков и ферментов, уменьшение массы функционирующих нефронов, иммунные клетки, цитокины, ростовые факторы и другие. Центральным звеном в патогенезе многих заболеваний и их осложнений, развивающихся задолго до клинических проявлений, считается эндотелиальная дисфункция. Оценка функции эндотелия приобретает важное диагностическое значение для своевременной реализации превентивных мероприятий с целью предотвращения формирования и прогрессирования вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях у детей [47].

1.3. Характеристика полиморфных маркеров генов при вторичных нефропатиях у детей с ревматическими заболеваниями

В последние годы прогрессивное развитие молекулярной генетики позволило определить генетические факторы, влияющие на течение и прогрессирование патологических процессов при поражении почек [29]. Наличие генетической предрасположенности к почечной патологии подтверждается более высокой (в 3–9 раз) вероятностью развития терминальной почечной недостаточности у пациентов с семейной историей хронической болезни почек по сравнению с общей популяцией [86, 96].

По данным М. К. Соболевой и соавторов, у каждого третьего пациента с ревматическими болезнями имелась отягощённая наследственность по патологии почек [62].

При HLA-типировании пациентов с люпус-нефритом обнаружены HLA A1, HLA B8 и редко – HLA DR3. Отчётливой взаимосвязи между клиническими вариантами ЛН и локусами HLA системы не обнаружено [96]. Вместе с тем

остаются недостаточно изученными роль специфической предрасположенности к вторичному повреждению почек и её взаимосвязь с другими коморбидными состояниями, имеющими поли- и олигогенные варианты наследования [96].

Впервые в отечественной педиатрической нефрологии К. А. Папаян и соавторы выявили полиморфизм генов, ассоциированных с тромбофилией при нефропатиях у детей [58, 55]. Установлены различия в коагуляционном статусе и распределении генотипов ряда генов, ассоциированных с дисфункцией гемостаза, у пациентов с нефротическим синдромом (НС), первичным и вторичным гломерулонефритом. Доказано, что высокая выраженность гиперкоагуляции у пациентов с гормоночувствительным НС сочеталась с высокой частотой мутации FV Leiden среди пациентов с НС. У пациентов со вторичным ГН при системных васкулитах выявлена высокая частота гомозиготного генотипа GrIIIa 1565CC в отличие от пациентов с НС, у которых такой генотип не встречался. При этом у пациентов с ГН при системных васкулитах выявлена наиболее низкая доля гетерозигот по гену GrIIIa, у пациентов с НС – наиболее высокая [58].

При исследовании полиморфизма генов, ассоциированных с тромбофилией, установлена высокая частота мутаций FV Leiden у детей с первичным и вторичным ГН. Малое количество гомозигот по аллелю 677T гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) зарегистрировано в основной группе пациентов по сравнению с группой сравнения. Анализ аллельного полиморфизма позволил определить более высокое число пациентов с гомозиготным генотипом GrIIIa 1565CC в основной группе по сравнению с группой сравнения. Высокая частота этого генотипа выявлена у детей со вторичным ГН по сравнению с пациентами с НС, у которых такой генотип не обнаружен. Доля гетерозигот по гену GrIIIa – наиболее высокая у пациентов с НС и самая низкая – у пациентов с ГН при системных васкулитах в отличие от таковой в группе сравнения [58].

При изучении влияния мутаций генов, кодирующих ферменты фолатного цикла, на метаболизм гомоцистеина доказано, что наиболее выраженное повышение уровня гомоцистеина в крови наблюдается у пациентов, имеющих генетические аномалии двух ферментов одновременно –

метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR C677T) и метионинсинтазаредуктазы (MTRR Ile22Met) [7].

Полиморфизм в гене MTHFR C677T приводит к увеличению концентрации гомоцистеина, что существенно влияет на прогрессирование нефропатий, которые проявляются быстрее у пациентов с генотипом TT или CT и при наличии ген-генных ассоциаций генов системы гемостаза и фолатного цикла [91]. Повышение уровня гомоцистеина в крови закономерно приводит к развитию гиперкоагуляционных сдвигов в функционировании системы гемостаза за счёт увеличения активности прокоагулянтного звена и угнетения ряда антикоагулянтных механизмов [37]. Доказано, что развивающаяся гипергомоцистеинемия способствует формированию и усилению нефросклероза [56].

По данным Ж. В. Шуцкой, Н. Д. Савенковой, при наблюдении в динамике детей и подростков с сахарным диабетом установлена более высокая частота развития диабетической нефропатии у лиц с TT генотипом гена MTHFR по сравнению с пациентами, имеющими CT и CC генотипы [93]. Полученные данные показывают влияние гомозиготного носительства C677T полиморфизма гена MTHFR (TT генотип) в формировании предрасположенности к диабетической нефропатии при сахарном диабете 1-го типа.

По данным Е. Н. Борисова и соавторов, у пациентов с волчаночным нефритом, у которых статистически значимо чаще встречались мутации в гене MTHFR (C677T), имел место высокий уровень протеинурии при НС по сравнению с таковым у пациентов без мутантного аллеля данного гена [12]. Пятилетняя и десятилетняя «почечная» выживаемость у носителей мутантного аллеля гена MTHFR (C677T) статистически значимо меньше, чем у пациентов без данной мутации.

По данным Л. В. Ждановой и коллег, носительство полиморфизма генов, ответственных за тромбофилию в гомозиготном варианте, сопровождается вовлечением в воспалительный процесс капилляров клубочков почек с развитием постваскулитного нефрита [13]. Установлено, что наличие мочевого синдрома коррелирует с сочетанием гомозиготных вариантов полиморфизма генов MTHFR

и гена ингибитора плазминогена-1, а также с гомозиготным вариантом полиморфизма С677Т гена МТНFR.

Установлено, что и у пациентов с ВН статистически значимо чаще встречались мутации в гене PAI-1 (4G/5G 675) [12]. Ингибитор активатора плазминогена-1 является ингибитором фибринолиза и участвует в отложении фибрина в почечных клубочках. Инсерционно-делеционный 4G/5G полиморфизм [rs1799889(-)] – это выпадение одного из пяти гуаниновых нуклеотидов в (-675) позиции промоторной области. Аллель 5G имеет меньшую транскрипционную активность, наличие мутантной аллели 4G приводит к повышению активности PAI-1 и склонности к тромбозам. По результатам метаанализа доказано, что пациенты с аллелью 4G имеют более высокий риск тромботических осложнений по сравнению с пациентами генотипа 5G/5G [201]. Учитывая, что активация передачи сигналов гломерулярного Toll-подобного рецептора 3 (TLR3) играет ключевую роль в патогенезе волчаночного нефрита, TLR3-опосредованная экспрессия PAI-1 в гломерулярных эндотелиальных клетках человека может влиять на развитие ВН [202], а полиморфизм PAI-1 (4G/5G 675) ассоциирован с повышенным риском развития ВН.

О. Л. Чугунова и соавторы при сравнении групп детей с участком инфаркта почки и без изменений в почках выявили статистически значимые различия в присутствии гомозиготного полиморфизма в гене PAI-1: при наличии данного полиморфизма риск развития инфаркта почки повышается в 10 раз [91, 92].

В работе К. А. Папаян, Н. Д. Савенковой исследованы аллельные варианты генов, ассоциированных с тромбофилией: фактора V (G1691A, FV Leiden), фактора II (протромбин G20210G→A), метилентетрагидрофолатредуктазы (МТНFR С677Т), фактора I (фибриноген, 455G→A), ингибитора активатора плазминогена (PAI-I – 675 4G/5G) и гликопротеина IIIa (GpIIIa, T1565C); генетические факторы риска артериальной гипертензии: полиморфизм 704Т→С (Met235Thr) в гене ангиотензиногена (AGT), I/D 287 в гене ангиотензин-превращающего фермента (ACE), 1166А→С в гене рецептора ангиотензина II 1-го типа (AT1R), 786Т→С в гене эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) [58, 53]. У детей с типичным

гемолитико-уремическим синдромом установлен полиморфизм G/A-455 в гене фактора I; полиморфизм 4G/5G в гене PAI-1 ингибитора плазминогена; полиморфизм в гене GpIIIa, T1565C-1565T.

В работе А. В. Попа и соавторов у детей с типичной формой гемолитико-уремического синдрома исследован полиморфизм генов тромбофилии и сделано заключение, что выраженность клинических проявлений и тяжесть гемолитико-уремического синдрома определяются «протромбиновым генотипом» генов метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), тромбоцитарного рецептора фибриногена (ITGB3), фибриногена (FGB) и ингибитора активатора плазминогена [14].

Современные научные данные в области изучения механизмов прогрессирования нефропатий доказывают патогенетическое значение нарушений функции сосудистого эндотелия [15, 40, 69]. Установлено, что эндотелиальная дисфункция является одним из важных звеньев развития интерстициального воспаления и фиброза при прогрессирующих формах поражения почек [10, 47, 90, 212].

Установлено, что почечные артерии характеризуются высокой чувствительностью к эндотелину-1. Выявлено влияние эндотелина-1 на развитие и прогрессирование почечного интерстициального фиброза [67]. Доказано, что у пациентов с отягощённым семейным анамнезом по патологии почек более высокий уровень артериального давления (АД) был связан с носительством аллеля Asn (Lys198Asn) гена эндотелина-1 (EDN1) [145].

В последнее десятилетие особое внимание в механизмах прогрессирования заболеваний почек уделяется цитокинам [16, 28, 81, 145, 31].

Доказана роль ИЛ-6 в патогенезе большого количества заболеваний, включая атеросклероз, сахарный диабет, а также ревматоидный артрит и СКВ [191]. Продукция ИЛ-6 тесно взаимосвязана и с развитием почечных осложнений при СКВ. R. R. El-Shereef и коллегами выявлен повышенный уровень экскреции ИЛ-6 в моче у пациентов с активным ВН по сравнению с пациентами с СКВ без проявлений ВН и группой контроля [191]. Доказано, что носительство генотипа (-174) G/C и C аллели ассоциировано с формированием почечных осложнений [106].

По данным С. Landolt-Marticorena и соавторов, уровень ИЛ-6 в моче у пациентов с СКВ и ВН был значительно выше в отличие от пациентов с СКВ без ВН [98]. По данным ряда исследований, установлена взаимосвязь между наличием полиморфизма (-174) G/C гена ИЛ-6 и проявлениями СКВ. Согласно метаанализу Y. X. Cui и соавторов, в проведение которого вошли пациенты европейской, иранской и азиатской популяций, имеется ассоциация между данным полиморфизмом и формированием СКВ, а также уровнем антинуклеарных антител и развитием дискоидной сыпи у пациентов [110].

В 2017 году в работе S. K. Katkam и коллег показано, что генотип (-174) GG достоверно чаще встречается у пациентов с СКВ индийской популяции, а также у пациентов с ВН в отличие от группы контроля [108]. В метаанализе, дополнительно проведенном данной группой авторов, отмечается, что взаимосвязь этого полиморфизма с развитием СКВ прослеживается также у пациентов Ирана, Египта и Малайзии, в то время как среди пациентов Португалии, Германии и Колумбии подобной ассоциации выявить не удалось. Согласно R. M. Talaat и соавторам, фактором риска формирования СКВ является 28-е носительство (-174) G аллели, которое ассоциировано с повышением уровня ИЛ-6 в сыворотке [131].

Помимо работ по исследованию ассоциации полиморфизма гена ИЛ-6 с формированием СКВ, изучается его взаимосвязь с развитием осложнений данного заболевания. Так, H. Schotte и соавторы не обнаружили связи между данным полиморфизмом и предрасположенностью к развитию СКВ [107]. Однако анализ внутри группы больных с различными клиническими проявлениями доказал, что существует ассоциация между носительством аллели (-174) G и формированием дискоидной сыпи, а также уровнем антител к гистонам.

M. J. Santos и соавторы доказали, что данный промотерный полиморфизм не связан с предрасположенностью к развитию СКВ у пациентов португальской популяции [153]. В то же время носительство генотипа (-174) G/C и C аллели ассоциировано с формированием почечных осложнений.

ИЛ-10 является противовоспалительным цитокином, который продуцируется Т-клетками, макрофагами, В-лимфоцитами, тучными клетками, эозинофилами и

кератиноцитами. Благодаря своим противовоспалительным свойствам ИЛ-10 является важным иммунорегуляторным цитокином, подавляя работу Т-клеток, снижая экспрессию таких провоспалительных цитокинов, как ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-12, а также антигенпредставляющих клеток за счёт угнетения экспрессии МНС-II. ИЛ-10 стимулирует В-клеточные опосредованные функции (повышения выживаемости, пролиферации, дифференцировки и выработки антител) [48].

В исследовании L. Llorente и соавторов установлено увеличение синтеза ИЛ-10 моноцитами и В-клетками у здоровых людей, которые находились в родстве с пациентами с СКВ по сравнению с контрольной группой здоровых людей [160]. На основании этого был сделан вывод, что высокий уровень гена ИЛ-10 может быть генетически запрограммирован, что может являться одним из ключевых факторов предрасположенности к СКВ. Имеются данные о взаимосвязи между наличием полиморфизма (-1082) G/A ИЛ-10 и развитием аутоиммунных заболеваний.

В работах Y. H. Lee и соавторов, R. Talaat и коллег доказана ассоциация данной однонуклеотидной замены с развитием ревматоидного артрита и СКВ [159, 112, 131]. Согласно С. С. Mok и соавторам, носительство определённых гаплотипов повышает предрасположенность к формированию поражения почек [168].

По данным G. G. Song и коллег, формирование СКВ ассоциировано с носительством аллельного варианта (-1082) G/A гена ИЛ-10 в европейской популяции, в то время как оценка гаплотипов трёх полиморфных вариантов подобной взаимосвязи не выявила [111].

В рамках патогенеза СКВ большое внимание уделяется полиморфизму (-511) C/T гена ИЛ-1 β . Результаты многих исследований указывают на взаимосвязь между носительством минорной аллели (-511) T и увеличением концентрации соответствующего белка, что непосредственно влияет на активность воспалительных процессов [48].

ИЛ-1 β является важным медиатором воспалительного ответа, участвует в процессах пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток, обладает способностью к повышению хемотаксиса, фагоцитоза, гемопоэза, проницаемости сосудистой стенки, а также обладает цитотоксической и бактерицидной активностью

[149]. Одной из ключевых ролей цитокина ИЛ-1 β является развитие и регуляция неспецифической защиты и специфического иммунитета. Ген ИЛ-1 β локализуется на хромосоме 2q13-21, содержит 22 экзона, 20 из которых альтернативные (то есть имеют структурные варианты), и девять интронов, из которых альтернативными являются 8. Наиболее изученными биаллельными полиморфизмами ИЛ-1 β являются (-511) С/Т, (-31) Т/С и 3953 С/Т. Носительство данных полиморфных вариантов приводит к повышению продукции ИЛ-1 β , тем самым участвуя в патогенетических механизмах развития диффузных болезней соединительной ткани [176]. В связи с этим активно изучается вопрос взаимосвязи генетически детерминированных полиморфных вариантов продукции ИЛ-1 β с предрасположенностью к СКВ или клиническими особенностями этого заболевания. Популяционная распространённость полиморфизма (-511) С/Т гена ИЛ-1 β крайне неоднородна. Так, аллель Т в гомозиготном состоянии встречается с частотой около 11 % среди европейской популяции и до 30 % в Китае [118]. Результаты исследований данного полиморфизма в рамках развития СКВ также неоднозначны. Согласно V. Umare и соавторам, носительство (-511) С аллели повышало риск формирования ВН и анемии у пациентов с СКВ, в то время как генотип (-511) СС чаще встречался у пациентов с СКВ и ВН в отличие от пациентов с СКВ без ВН [176].

Таким образом, результаты различных исследований полиморфизма (-511) С/Т гена ИЛ-1 β и его ассоциации с развитием СКВ и её клинических проявлений достаточно противоречивы и требуют дальнейшего изучения. Интерлейкин-28В является членом семейства интерферона лямбда (IFN λ) и обладает противовирусными и противогиперпластическими свойствами, а также принимает участие в иммунном ответе [215].

В настоящее время активно изучается роль ИЛ-28В и полиморфизма соответствующего гена в предрасположенности к развитию вирусных заболеваний и формировании ответа на проводимую терапию. Большое внимание уделяется полиморфизмам Т/Г (rs8099917) и С/Т (rs12979860). Мажорными для представителей европеоидной и азиатской рас являются аллели Т (rs8099917) и С (rs12979860) [146]. Локусы rs12979860 и rs8099917 находятся на 3 и 8 килобаз

выше стартового кодона ИЛ-28В соответственно. Однонуклеотидные замены в этих областях могут влиять на продукцию соответствующего белка, а также на функции рядом расположенных ИЛ-28А (IFN λ -2) и ИЛ-29 (IFN λ -1). Замена Т на G в положении rs8099917 влияет на транскрипционную активность данного участка, изменяя экспрессию гена или сплайсинг соответствующей мРНК, что приводит к снижению уровня ИЛ-28В. Та же закономерность отмечена и для полиморфизма C/T (rs12979860): у носителей мажорной C аллели отмечается более высокий уровень ИЛ-28В, в отличие от носителей минорной аллели Т [144]. Помимо противовирусных свойств, ИЛ-28В обладает способностью подавлять активность и миграцию нейтрофилов, а также формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек, тем самым снижая активность процессов нетоза, которым отводится важная роль в патогенезе СКВ [218]. Однако в настоящее время работ, касающихся изучения роли данного интерлейкина в патогенезе аутоиммунных заболеваний, недостаточно.

По данным А. Zickert, у пациентов с ВН обнаружено повышение экспрессии данного цитокина в биоптатах почечной ткани, при этом высокий уровень на фоне проводимой терапии ассоциирован с неблагоприятным прогнозом СКВ [151]. Одним из наиболее динамично развивающихся направлений в молекулярной биологии является изучение некодирующих белки РНК (нкРНК), представителями которых являются рибосомальная и транспортная РНК. Описан новый класс нкРНК – микроРНК (миРНК). Для миРНК характерна специфическая экспрессия среди тканей и типов клеток. миРНК-146а, миРНК-886, миРНК-192, миРНК-194, миРНК-204, миРНК-215 и миРНК-216 являются для почек специфическими, а миРНК-196а/б, миРНК-10а/б, миРНК-130, миРНК-146, миРНК-200а, миРНК30а-е, миРНК872 и миРНК-21 – высокоспецифичны. В настоящее время активно изучается возможное участие миРНК в механизмах развития повреждения почечной ткани при различных нефропатиях. При большинстве почечных заболеваний развитие фиброза определяется комплексом механизмов (иммуновоспалительных, метаболических, гемодинамических), точную грань между ролью которых провести невозможно. Однако на конечном этапе

формирования фиброза основную роль играет экспрессия провоспалительных и профибротических цитокинов, которые действуют вне зависимости от причин, вызвавших их активацию. Результаты исследований позволяют предположить, что миРНК-21 играет ведущую роль в развитии эпителиально-мезенхимальной трансформации и ренального фиброза [95]. Активно изучаются молекулярные механизмы, через которые миРНК-21 приводит к развитию фиброза. Одним из таких механизмов является ТФР- β /Smad-система, стимулирующая нуклеарный фактор транскрипции NF- κ B, который, в свою очередь, опосредует выработку провоспалительных цитокинов, прежде всего фактора некроза опухолей α и интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) [172].

ТФР- β 1 является ключевым медиатором прогрессирования почечного фиброза. ТФР- β 1 и его изоформы (ТФР- β 2 и ТФР- β 3) синтезируются многими клетками, включая все типы клеток почек, секретируются в виде латентных предшественников. Связывание активированного ТФР- β со своим рецептором приводит к фосфорилированию ряда Smad (Sma and Mad related proteins) белков, а именно активируемых рецептором Smads (R-Smads). R-Smads затем связываются с так называемым общим Smad-белком (Smad 4). миРНК-21 подавляет Smad 7, который является ингибитором ТФР- β /Smad-пути. Кроме того, миРНК-21 способствует развитию и прогрессированию фиброза при помощи других механизмов, таких как активация ERK/МАР-киназы [143]. Выявлена прямая корреляция между уровнем экспрессии миРНК-21 в моче и выраженностью суточной протеинурии – предиктора гломерулярного и тубулоинтерстициального фиброза, по данным А. В. Смирнова и соавторов [95]. ТФР- β 1 является важным иммунорегуляторным цитокином, играющим двойственную роль в патогенезе СКВ и её осложнений. По данным исследования М. Jackson, у пациентов с СКВ отмечается снижение уровня ТФР- β 1 в сыворотке крови, что, в свою очередь, способствует усиленному образованию аутоантител и формированию тяжёлого иммунокомплексного поражения почек [154]. В то же время при СКВ нарушается ответ периферических Treg-клеток на воздействие данного цитокина. На фоне снижения общей продукции ТФР- β 1 формируется цитокиновый дисбаланс,

который запускает усиленное образование ТФР- β 1 в периферических органах-мишенях (в том числе в почках), что способствует их повреждению за счёт активации воспалительного процесса [191].

Генотип 915GG ассоциирован с более высокой продукцией ТФР- β 1, а значит, с более выраженным воспалительным действием по отношению к органам-мишеням. Возможно, поэтому у носителей данного генотипа, с одной стороны, была выявлена тенденция к снижению частоты встречаемости быстро прогрессирующего ВН с активным субэндотелиальным отложением иммунных комплексов в почечных клубочках, с другой стороны – более высокая частота встречаемости нефротического синдрома, характеризующегося активным воспалительным процессом в почечных тканях. Таким образом, можно предположить, что носительство G аллели вносит вклад в развитие тяжёлого течения СКВ за счёт увеличения риска воспалительного поражения почек, в то время как носительство C аллели способствует развитию иммунокомплексного поражения [191].

Е. С. Синявской и соавторами исследованы гены иммунного и воспалительного ответа STAT4 – сигнальный трансдуктор, PD-1 и PD-L1 – компоненты (рецептор и лиганд) регуляции Т-клеточного сигналинга [60]. Их общая характерная особенность состоит в том, что они кодируют белки, которые задействованы в важных молекулярных сигнальных путях, в свою очередь, изменяющие работу иммунной системы (включая образование аутоантигенов и активацию врождённой и приобретённой иммунных систем).

Продукт экспрессии гена PD-1 (также PDCD1) является рецепторным белком, экспрессируется активированными Т-/В-лимфоцитами и миелоидными клетками. Относится к суперсемейству иммуноглобулинов, участвует в нисходящей регуляции иммунного ответа, передаёт подавляющий сигнал Т-лимфоцитам. PD-L1 (также CD274) кодирует трансмембранный белок, который экспрессируется различными клетками (кроветворными, а также лимфоцитами и опухолевыми клетками). В качестве лиганда связывается с рецептором (PDCD1) и модулирует активацию (порог активации) Т-лимфоцитов и продукцию цитокинов.

STAT4 – это ДНК-связывающий белок, сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции. Является посредником в реакции лимфоцитов на интерлейкины и экспрессируется в активированных моноцитах, макрофагах и дендритных клетках при воспалении. Установлена ассоциация полиморфного варианта rs7574865 гена STAT4 с риском развития и течением люпус-нефрита [167]. Исследован полиморфный вариант этого гена rs3821236, для которого характерно наличие ассоциации с развитием аутоиммунных заболеваний [58]. Гены PD-1, PD-L1 задействованы в регуляции активности Т-лимфоцитов, их вклад в предрасположенность к СКВ представляется высоковероятным. Исследовано влияние трёх полиморфных локусов (rs11568821, rs2297136, rs3821236) генов иммунного и воспалительного ответа на риск развития системной красной волчанки [58]. Среди пациентов с СКВ с поражением почек чаще встречался люпус-нефрит IV класса. В общей группе детей с СКВ без поражения почек и с наличием почечной патологии частоты генотипов/аллелей по полиморфным локусам PDCD1 (rs11568821) и PD-L1 (rs2297136) статистически значимо не отличались от соответствующих показателей в контрольной группе. При анализе распределения частот генотипов/аллелей для rs3821236 (STAT4) была выявлена статистически значимая ассоциация генотипа GA, а также суммы генотипов, имеющих в своём составе хотя бы один минорный аллель (GG vs. GA + AA), с риском развития СКВ [58].

И. А. Козыро и коллегами изучен генетический полиморфизм STAT4, PTPN22, VEGF, ТФР-β, PDCD1 и PD-L1 у детей с синдромом Альпорта и IgA-нефропатией [36]. Распределение частот аллелей полиморфных локусов генов STAT4 rs7574865 и rs3821236, PTPN22 rs2476601, ТФР-β rs1800469, PDCD1 rs11568821, PD-L1 rs2297136 и VEGF rs699947 среди всей выборки подчинялось закону Харди – Вайнберга и соответствовало данным исследований условно здоровых детей в европейской популяции. Частота референсного и альтернативного аллелей изученных полиморфизмов соответствовала базе данных однонуклеотидных полиморфизмов dbSNP. У пациентов с синдромом Альпорта выявлен гетерозиготный генотип AC полиморфного локуса rs699947 гена VEGF,

который является протективным при данном заболевании. При анализе частот аллелей и генотипов полиморфных локусов генов STAT4 rs7574865 и rs3821236, RTPN22 rs2476601, ТФР-β rs1800469, PDCD1 rs11568821 и PD-L1 rs2297136 ассоциаций с первичными гломерулонефритами выявлено не было [36]. При анализе полиморфизма гена STAT4rs 7574865 G > T у пациентов с хроническими болезнями клубочкового аппарата почки (в том числе СКВ с люпус-нефритом, IgA-васкулитом с нефритом) обнаружено статистически значимое повышение частоты минорного аллеля T гена STAT4 (rs7574865) в группе пациентов с гломерулярной патологией по сравнению с контролем [34].

Таким образом, исследование генов иммунновоспалительного ответа, тромбофилии и артериальной гипертензии при заболеваниях почек у детей позволит выявить группы пациентов высокого риска развития и прогрессирования патологического процесса в почках и обеспечить своевременные терапевтические и превентивные мероприятия. Однако ассоциация полиморфизма генов и особенностей течения заболевания, выраженности его осложнений и прогнозирования выживаемости изучены недостаточно, в связи с чем дальнейшие исследования клинического значения генов иммунновоспалительного ответа, тромбофилии и артериальной гипертензии представляются перспективными. Изучение заболеваний почек с позиции молекулярной биологии позволит дополнить представления о патогенезе заболеваний, назначить персонализированную терапию, основанную на генетических особенностях пациента [59].

1.4. Современные подходы к диагностике вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях у детей

Диагностика поражения почек при ревматических заболеваниях у детей на ранней стадии способствует улучшению прогноза течения этих заболеваний [18, 19].

Для диагностики поражения почек при системной красной волчанке, согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов, используются следующие критерии: протеинурия более 0,5 г в сутки (или более 3 «+»

при использовании тест-полосок) и/или наличие клеточных скоплений, таких как скопления эритроцитов и цилиндров (гемоглобиновых, зернистых, тубулярных или смешанных). Помимо определения уровня суточной протеинурии, можно использовать соотношение содержания протеина к креатинину в моче (диагностическая граница более 0,5) и учитывать наличие активного мочевого осадка (более 5 эритроцитов или более 5 лейкоцитов в поле зрения при микроскопии осадка мочи, при условии исключения инфекции) [162, 18, 83].

Показанием для биопсии почек, согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов, является повышение уровня креатинина в сыворотке без установленной причины, при уровне белка в суточной моче более 1 г с наличием мочевого осадка или без него либо при уровне белка в суточной моче более 0,5 г с наличием мочевого осадка в виде скопления клеток, эритроцитов в поле зрения более 5 [102, 35].

В настоящее время в литературе широко рассматриваются изменения в структуре подоцитов под воздействием гемодинамических нарушений и медиаторов воспаления, в результате которых развиваются подоцитопатии. Подоцитопатии проявляются выделением в моче как целых клеток (феномен подоцитурии), так и обнаружением специфических подоцитарных маркеров и компонентов гломерулярного барьера. Изменения в экспрессии белков щелевой диафрагмы при всех протеинурических нефропатиях являются типичной реакцией подоцитов на повреждение, поэтому уровень выделения нефрина и/или подокаликсина с мочой можно рассматривать как маркер активного повреждения межподоцитарной щелевой диафрагмы и степени изменений в клубочках. Проведение мочевых тестов на определение признаков подоцитопатии играет важную роль с клинической точки зрения, так как позволяет мониторировать течение болезни, оценивать прогноз, определять эффективность иммуносупрессивной терапии и выбирать стратегию лечения нефропатий [206, 207, 169, 130].

В настоящее время констатация диагноза поражения почек при РА основывается на наличии клинических и лабораторных критериев, где важным

фактором является протеинурия. Вместе с тем известно, что даже при маломанифестном течении нефропатии могут развиваться и без выраженной протеинурии [99, 157]. Наличие белка в моче и изменений в мочевого осадке у пациентов с РА должно привлечь внимание ревматологов и нефрологов, стимулируя назначение дополнительных обследований. Качественный состав белка в общем анализе мочи (ОАМ) может различаться в зависимости от характера нефропатий. Протеинурия, вызванная мембранозной нефропатией, гломерулонефритом с мезангиальным пролиферативным гломерулонефритом и болезнью с минимальными изменениями, в основном представлена альбуминами.

С другой стороны, протеинурия, включающая низкомолекулярные белки, такие как лёгкие цепи иммуноглобулинов (Бенс-Джонса белок), $\alpha 1$ -микроглобулин, $\beta 1$ -микроглобулин, $\beta 2$ -микроглобулин, и цистатин С характерны для пациентов с ревматоидным артритом при наличии амилоидоза почек и тубулоинтерстициального нефрита [54].

В настоящее время центральным звеном в формировании поражения почек рассматривается эндотелиальная дисфункция. Одним из проявлений дисфункции эндотелия является микроальбуминурия (МАУ) [161]. Доказано, что гиперфльтрация увеличивает риск развития микроальбуминурии на 300 % [6]. МАУ при большинстве патологических состояний связана с нарушением капиллярной стенки клубочка и транскапиллярной потерей альбумина.

Под микроальбуминурией понимают экскрецию альбумина с мочой в количестве, превышающую физиологическую норму, но находящуюся ниже пределов чувствительности обычно используемых методов измерения, определяется в количестве более 30 мг (или более 20 мкг/мин) и менее 300 мг альбумина (или менее 200 мкг/мин) в суточной порции мочи за 24 часа.

По данным литературы, микроальбуминурия имеет высокую корреляционную связь с маркерами эндотелиальной дисфункции и повышает риск смертельных исходов заболевания у пациентов с ревматическими заболеваниями [6, 161].

В соответствии с современной классификацией KdIGO в настоящее время рекомендуется пользоваться степенями градации МАУ А2 и А3, которые

соответствуют уровням микроальбуминурии (экскреции альбумина от 30 до 300 мг/сут) и макроальбуминурии (экскреция более 300 мг/сут) [212, 170]. Для выявления функционального состояния почек при ревматических заболеваниях в современной медицине используется расчёт скорости клубочковой фильтрации, который учитывает концентрацию креатинина в крови.

Для оценки состояния функции почек у детей с ревматическими заболеваниями в настоящее время используется расчёт скорости клубочковой фильтрации на основании учёта концентрации креатинина в сыворотке крови. Для расчёта СКФ у взрослых пациентов применяют формулы сKd-EPI и Mdrd, для определения СКФ у детей используется формула Шварца. Но этот метод не точен по отношению к почечной фильтрации, с связи с тем что концентрация креатинина в сыворотке крови может изменяться под действием ряда факторов, таких как процент мышечной массы, возраст, пол, раса, конституция и питание, что приводит к ограничению данного метода [84, 85, 219].

В современной клинической практике для оценки функционального состояния почек часто используется сывороточная концентрация цистатина С [87], так как синтез цистатина С не зависит от пола, массы тела, возраста, уровня гидратации организма и наличия воспаления или опухолевого роста. Известно, что цистатин С свободно фильтруется мембраной клубочков и не подвергается секреции проксимальных почечных канальцев, поэтому расчёт СКФ на основании уровня цистатина С делает данный метод более предпочтительным, по сравнению с другими методами [130]. На основе этого измерения возможно рассчитать скорость клубочковой фильтрации с использованием специальных формул [130, 120]. Доказана высокая связь уровня цистатина С со СКФ, что позволяет выявить даже незначительные изменения в функции почек на ранних стадиях заболевания, по сравнению с другими методами оценки СКФ [130].

В то время, как цистатин С и креатинин считаются показателями нарушения функции почек, маркером структурного повреждения почечной ткани в современной литературе рассматривается NGAL, также известный как ренальный тропонин. Липокалин считается информативным методом в диагностике активного

тяжёлого люпус-нефрита. Кроме того, NGAL может быть использован в качестве предиктора обострения почечного процесса. Липокалин является маркером острого повреждения почек, его уровень в моче при этом может увеличиться в 25–1000 раз уже через 2 часа от начала повреждения [206, 207].

Для оценки внутрпочечной гемодинамики у детей с ревматическими заболеваниями с целью ранней диагностики поражения почек важным является использование ультразвукового исследования с цветным доплеровским картированием (УЗИ с ДГ). УЗИ с ДГ позволяет оценить систолическую и диастолическую скорости кровотока, определить диаметр и положение почечных сосудов, а также оценить уровень кровотока в почечной ткани [99, 77, 8].

С целью диагностики дисфункции эндотелия в настоящее время используется определение показателей вазоконстрикции, вазодилатации, факторов коагуляции и пролиферации, циркулирующих в крови и моче: эндотелина-1, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, фактора некроза опухоли альфа, трансформирующего фактора роста, гомоцистеина, ингибитора активации плазминогена 1-го типа, MCP-1.

Определение данных циркулирующих факторов является актуальным, так как при патологии почек на фоне ревматических заболеваний формируется активация профиброгенных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18), которые тесно связаны с параметрами эндотелиальной дисфункции и могут привести к усугублению почечного повреждения.

Таким образом, изучение и определение патогенетических механизмов формирования поражения почек на фоне ревматических заболеваний позволяет проводить раннюю диагностику вторичных нефропатий ещё на доклинической стадии, а также даёт возможность проводить ранние профилактические мероприятия формирования нефропатий у детей с РЗ. Поэтому поиск критериев ранней диагностики вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях у детей остаётся важным направлением на современном этапе.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных детей с ревматическими заболеваниями

Настоящее исследование выполнено на базе кафедры поликлинической педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующий кафедрой поликлинической педиатрии – д. м. н., доцент И. В. Зорин), на базе ГАУЗ «ОДКБ» (главный врач И. В. Воропаев), ГАУЗ «ДГКБ» города Оренбурга (главный врач Д. В. Нефедов), Клиники адаптационной терапии ОрГМУ (главный врач А. Ю. Нагин), специальные методы исследования проводились на базе лаборатории научно-инновационного центра координации исследований ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (заведующий – д. м. н., доцент А. С. Паньков).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом (ЛЭК) ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (Протокол заседания ЛЭК ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России № 256 от 25 сентября 2020 года). Все пациенты были подробно проинформированы о применяемых методиках, последовательности проведения исследований, возможности отказа от участия в ходе исследования. Получено письменное согласие на участие в исследовании.

На первом этапе проведён ретроспективный анализ 298 историй болезни детей с ревматическими заболеваниями за период 2010–2020 годов.

В результате анализа выделены группы:

1) пациенты со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях ($n = 51$), в том числе с системной красной волчанкой ($n = 16$), ревматоидным артритом ($n = 18$), геморрагическим васкулитом ($n = 17$);

2) дети с ревматическими заболеваниями без поражения почек ($n = 43$) (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн 1-го этапа исследования

Критерии включения детей в основную группу:

- выявление у ребёнка вторичного поражения почек при ревматических заболеваниях (СКВ, РА, ГВ);
- условно здоровые пациенты в возрасте от 1 года до 17 лет;
- добровольное информированное согласие родителей ребёнка на участие в клиническом исследовании;
- отсутствие первичного заболевания почек.

Критерии исключения из исследования:

- отказ родителей от участия в клиническом испытании;
- наличие у ребёнка первичного острого или хронического заболевания почек.

Диагноз системной красной волчанки устанавливался согласно критериям группы международных сотрудничающих клиник системной волчанки (The Systemic Lupus International Collaborating Clinic, SLICC, 2012) (Таблица 1).

Для подтверждения диагноза требовалось наличие не менее четырёх критериев, включая обязательный иммунологический (ДНК, антинуклеарный фактор, Sm, a-KL, C3 или C4), а также согласно диагностическим критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, 1997).

Таблица 1 – Диагностические критерии системной красной волчанки SLISS
(The Systemic Lupus International Collaborating Clinics, 2012)

| Клинический критерий |
|---|
| 1 |
| <p><i>1. Острое, активное поражение кожи:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – сыпь на скулах (не учитываются дискоидные высыпания); – буллёзные высыпания; – токсический эпидермальный некроз как вариант СКВ; – макулопапулёзная сыпь; – фотосенсибилизация: <ul style="list-style-type: none"> – кожная сыпь, возникающая в результате реакции на солнечный свет; или – подострая кожная волчанка (неиндурированные псориазоформные и/или круговые полициклические повреждения, которые проходят без образования рубцов, но с возможной поствоспалительной депигментацией или телеангиэктазиями) |
| <p><i>2. Хроническая кожная волчанка:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – классическая дискоидная сыпь, локализованная (выше шеи) или генерализованная (выше и ниже шеи); – гипертрофические (бородавчатые) поражения кожи; – панникулит; – поражение слизистых оболочек; – отёчные эритематозные бляшки на туловище; – капилляриты (красная волчанка обморожения, Гатчинсона, проявляющаяся поражением кончиков пальцев, ушных раковин, пяточных и икроножных областей); – дискоидная красная волчанка по типу красного плоского лишая, или overlap |
| <p><i>3. Язвы слизистых оболочек</i> (в отсутствие следующих причин, таких как васкулит, болезнь Бехчета, инфекция вируса герпеса, воспалительные заболевания кишечника, реактивный артрит и употребление кислых пищевых продуктов):</p> <ul style="list-style-type: none"> – ротовой полости (нёба, щёк, языка); – носовой полости |
| <p><i>4. Нерубцовая алопеция</i> – диффузное истончение волос или повышенная хрупкость волос с видимыми обломанными участками (в отсутствие следующих причин, таких как очаговая алопеция, лекарственная, вследствие дефицита железа, и андрогенная)</p> |
| <p><i>5. Артрит:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – синовит с вовлечением 2 или более суставов, характеризующийся отёком или выпотом; или – болезненность 2 или более суставов и утренняя скованность по крайней мере 30 минут |
| <p><i>6. Серозит:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – типичный плеврит в течение более чем 1 дня, или плевральный выпот, или шум трения плевры; – типичная перикардальная боль (боль в положении лёжа, купируемая в положении сидя с наклоном вперёд) в течение более чем 1 дня, или перикардальный выпот, или шум трения перикарда, или электрокардиографические признаки перикардита; – в отсутствие следующих причин, таких как инфекция, уремия и перикардит Дресслера |

Продолжение таблицы 1 на с. 60

Продолжение таблицы 1

| |
|---|
| 1 |
| <p>7. Поражение почек:</p> <ul style="list-style-type: none"> – соотношение уровня белок/креатинин (или суточная протеинурия) в моче более 500 мг белка за 24 ч; или – эритроциты в моче 5 или более или цилиндры в моче 5 или более |
| <p>8. Нейропсихические поражения:</p> <ul style="list-style-type: none"> – эпилептический приступ; – психоз; – моно-/полиневрит (в отсутствие других причин, таких как первичный васкулит); – миелит; – патология черепно-мозговых нервов / периферическая нейропатия (в отсутствие других причин, таких как первичный васкулит, инфекции и сахарный диабет); – острое нарушение сознания (в отсутствие других причин, в том числе токсических/метаболических, уремии, лекарственных) |
| <p>9. Гемолитическая анемия</p> |
| <p>10. Лейкопения менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$ по крайней мере один раз (в отсутствие других причин, таких как синдром Фелти, лекарственные и портальная гипертензии), или лимфопения менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ по крайней мере один раз (в отсутствие других причин, таких как приём глюкокортикостероидов, лекарства, инфекция)</p> |
| <p>11. Тромбоцитопения менее $100 \times 10^9/\text{л}$ по крайней мере один раз (в отсутствие других причин, таких как лекарства, портальная гипертензия и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура)</p> |
| Иммунологический критерий |
| <p>1. Антинуклеарный фактор выше уровня диапазона референс-лаборатории</p> |
| <p>2. Антитела к двуспиральной ДНК выше уровня диапазона референс-лаборатории (или более 2-кратного увеличения методом ELISA)</p> |
| <p>3. Наличие Anti-Sm (антитела к ядерному антигену Sm)</p> |
| <p>4. Антифосфолипидные антитела положительные, определённые любым из следующих способов:</p> <ul style="list-style-type: none"> – положительный волчаночный антикоагулянт; – ложноположительная реакция Вассермана; – средний или высокий титр антител к кардиолипину уровня (IgA, IgG или IgM); – положительный результат теста на анти-2-гликопротеин I (IgA, IgG или IgM) |
| <p>5. Низкий комплемент:</p> <ul style="list-style-type: none"> – низкий C3, C4; или – низкий CH50 |
| <p>6. Положительная реакция Кумбса при отсутствии гемолитической анемии</p> |

Диагноз СКВ подтверждался также, согласно критериям Американской коллегии ревматологов (Таблица 2), при наличии не менее 4 из 11 критериев.

Таблица 2 – Диагностические критерии системной красной волчанки ACR (American College of Rheumatology, 1997)

| |
|--|
| 1. <i>Сыпь на скулах</i> : фиксированная эритема с тенденцией к распространению на носогубную зону |
| 2. <i>Дискоидная сыпь</i> : эритематозные приподнимающиеся бляшки с прилипающими кожными чешуйками и фолликулярными пробками, на старых очагах возможны атрофические рубцы |
| 3. <i>Фотосенсибилизация</i> : кожная сыпь, возникающая в результате реакции на солнечный свет |
| 4. <i>Язвы в ротовой полости</i> : изъязвления полости рта или носоглотки, обычно безболезненные |
| 5. <i>Артрит</i> : неэрозивный артрит, поражающий 2 или более периферических суставов, проявляющийся болезненностью, отёком и выпотом |
| 6. <i>Серозит</i> : – плеврит (плевральные боли и/или шум трения плевры, и/или плевральный выпот); – перикардит (шум трения перикарда при аускультации и/или признаки перикардита при эхокардиографии) |
| 7. <i>Поражение почек</i> : – персистирующая протеинурия не менее 0,5 г/сут.; и/или – цилиндрурия (эритроцитарная, зернистая или смешанная) |
| 8. <i>Поражение центральной нервной системы</i> : – судороги; – психоз (в отсутствие приёма лекарственных средств или метаболических нарушений) |
| 9. <i>Гематологические нарушения</i> : – гемолитическая анемия с ретикулоцитозом; – лейкопения менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$ (зарегистрированная 2 и более раз); – тромбоцитопения менее $100 \times 10^9/\text{л}$ (при отсутствии приёма лекарственных препаратов) |
| 10. <i>Иммунологические нарушения</i> : – а-ДНК; – анти-Sm; – анти-КЛ; – положительный тест на волчаночный антикоагулянт; – стойкая ложноположительная реакция Вассермана (не менее 6 мес.) при лабораторно подтверждённом отсутствии сифилиса |
| 11. <i>Повышение титров антинуклеарного фактора</i> (при отсутствии лекарств, вызывающих волчаночноподобный синдром) |

Для выявления поражения почек при СКВ, согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов, используются критерии: наличие клинических и лабораторных проявлений, таких как протеинурия свыше 0,5 г/сут (или более 3 «+» при тестировании полоской) и/или обнаружение клеточных скоплений, включая эритроциты и цилиндры (гемоглобиновые, зернистые, тубулярные или смешанные). При этом возможно заменить оценку уровня суточной протеинурии на измерение соотношения содержания протеина

к креатинину в моче, где диагностическим критерием является значение более 0,5. Также учитывается наличие активного мочевого осадка, определённого как превышение 5 эритроцитов и 5 лейкоцитов в поле зрения при микроскопии осадка мочи, при исключении инфекционных процессов. Кроме того, важным дополнительным критерием являются результаты гистологического исследования биоптата почки, подтверждающие наличие характерного для ЛН иммунокомплексного поражения почек.

Диагноз ревматоидного артрита диагностировался согласно Восточно-Европейским диагностическим критериям, которые включают в себя 16 клинико-рентгенологических и лабораторных признаков. К основным клиническим признакам относят: артрит продолжительностью более 3 месяцев; артрит второго сустава, возникающий через 3 месяца и более после поражения первого; симметричность поражения мелких суставов; выпот в полости сустава; контрактура сустава; тендосиновит или бурсит; мышечная атрофия; утренняя скованность; ревматоидное поражение глаз; ревматоидные узелки.

Диагноз ГВ верифицировался согласно критериям Европейской лиги против ревматизма (EULAR, 2010): пурпура или петехии (обязательный критерий) и наличие по крайней мере 1 из 4 признаков – боли в животе, артрит или артралгии, гистологические изменения (IgA-депозиты при любой биопсии), поражение почек.

Диагноз вторичного поражения почек устанавливался на основании комплекса данных, включая анамнез (форма 112/у), выписки из историй болезни, подтверждающие отсутствие первичного поражения почек, а также учёт критериев нефропатий в соответствии с Протоколами диагностики и лечения заболеваний органов мочевой системы у детей [78, 66].

2.2. Объём и методы исследования

На втором этапе проведён анализ клинико-параклинического обследования 124 пациентов с ревматическими заболеваниями и детей контрольной группы (n = 30) в возрасте от 7 до 17 лет в течение 3 лет в катамнезе (Рисунок 2).

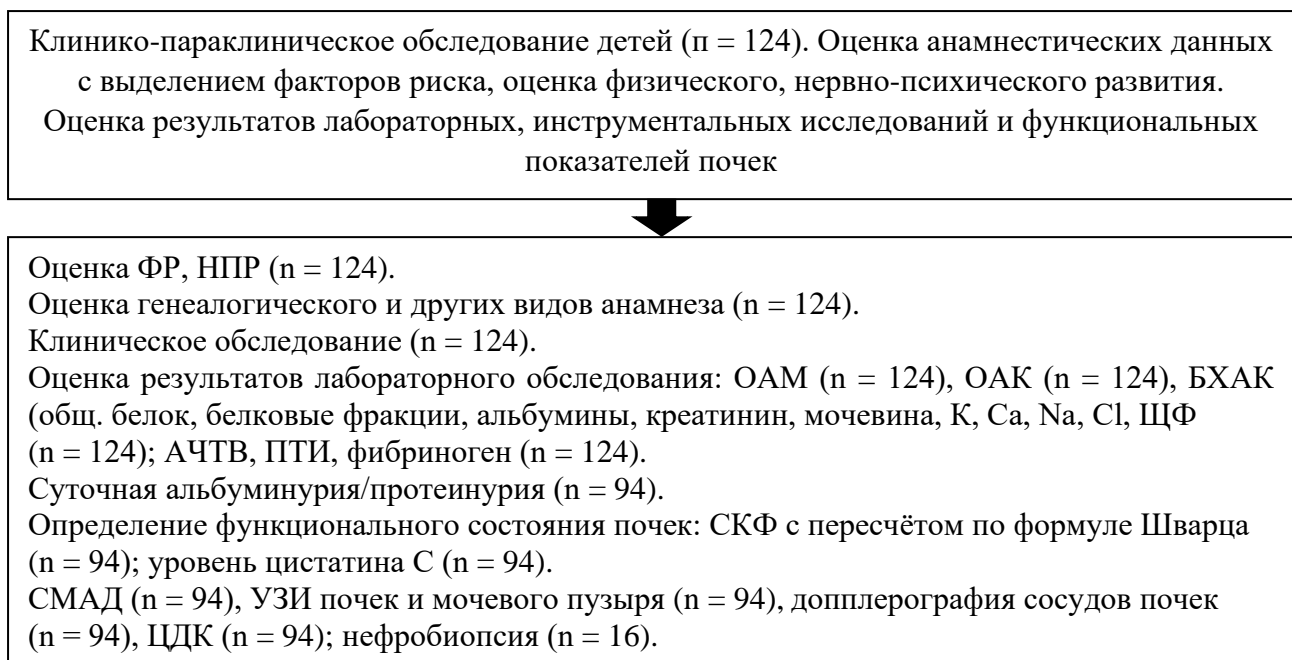


Рисунок 2 – Дизайн 2-го этапа исследования

На третьем этапе определены показатели функции эндотелия, уровня цитокинов и факторов роста в моче и крови, а также проанализирован полиморфизм генов фолатного цикла (MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G) у детей с нефропатиями при ревматических заболеваниях. Оценена взаимосвязь этих параметров с клинико-параклиническими показателями у детей с поражением почек, разработан алгоритм ранней диагностики вторичного поражения почек при ревматических заболеваниях у детей (Рисунок 3).

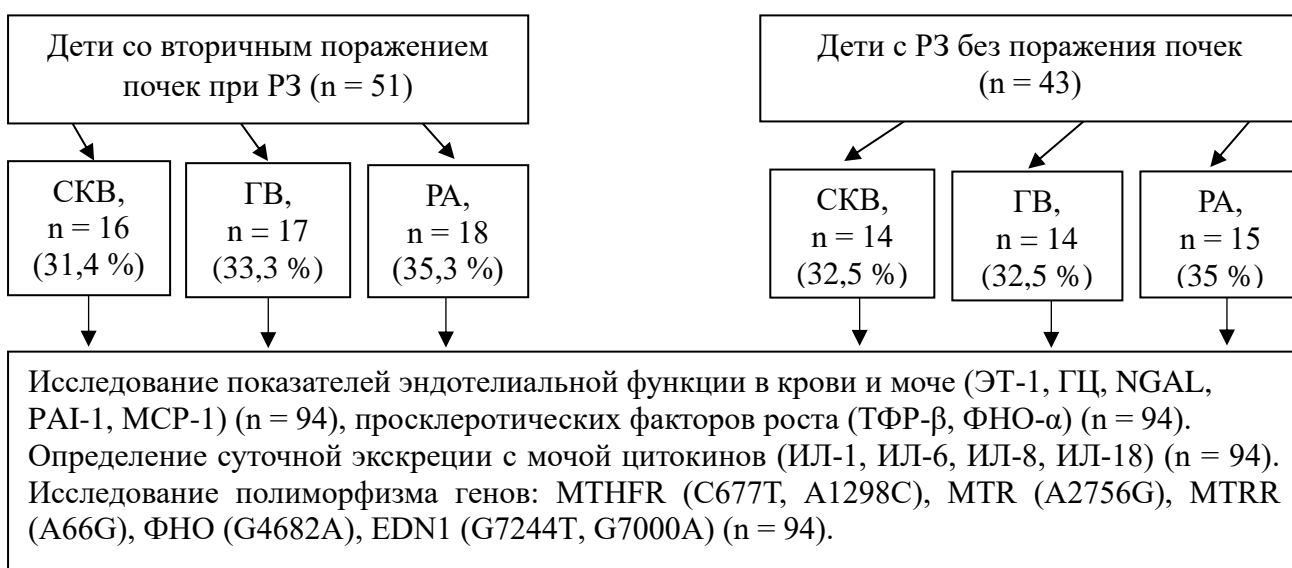


Рисунок 3 – Дизайн 3-го этапа исследования

Всем детям проведено измерение уровня параметров в моче и сыворотке крови: эндотелина-1, гомоцистеина, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов; ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, моноцитарного хемотаксического фактора-1, трансформирующего фактора роста β , фактора некроза опухоли α . Определена экскреция цитокинов в моче, включая ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18.

Процедура забора крови для получения сыворотки и плазмы проводилась в утренние часы, до приёма пищи, из подкожных вен локтевого сгиба. Использовалась система Vacutainer, включающая стерильную двустороннюю полую иглу для забора венозной крови, пластиковый фиксатор для иглы и вакуумную пробирку Vacutte объёмом 4 мл с активатором коагуляции. Полученная кровь подвергалась центрифугированию в течение 15 минут при 3000 оборотов в минуту на центрифуге ЦЛМН-Р10-01-Элекон. Сыворотка, полученная после центрифугирования, разливалась по 0,5 мл в полипропиленовые пробирки типа «Эппендорф» (Германия), замораживалась и хранилась при температуре минус 18 °С до момента проведения исследования, но не более трёх месяцев.

Образцы мочи для исследования собирались после проведения гигиенического туалета наружных половых органов и помещались в специальный контейнер. После этого проводилась центрифугация при 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут с использованием центрифуги ЦЛМН-Р10-01-Элекон. Надосадочная жидкость замораживалась в полипропиленовых пробирках типа «Эппендорф» и хранилась при температуре минус 18 °С до проведения анализа. Непосредственно перед анализом образцы биоматериала размораживались при комнатной температуре, перемешивались и подвергались центрифугированию в течение 5 минут при 3000 оборотов в минуту на центрифуге Elmi (Sky Line, Латвия).

Для проведения количественного анализа указанных биомаркеров в крови и моче использовались коммерческие наборы для иммуноферментного анализа от CloudClone Corp. (США). Исследования методом иммуноферментного анализа

проводились с использованием многофункционального анализатора «Clima» (Финляндия).

Всем детям проводились специальные методы исследования для оценки полиморфизма генов при вторичных поражениях почек у детей с ревматическими заболеваниями: определение генов компонентов, вовлечённых в патогенез эндотелиальной дисфункции и нарушений цитокинового статуса: метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR (C677T, A1298C), метионинсинтазы – MTR (A2756G), метионинсинтазаредуктазы – MTRR (A66G); фактора некроза опухолей α (G4682A), эндотелина-1 – EDN1 (G7244T, G7000A) методом аллель-специфической гибридизации в формате полимеразной цепной реакции (ПЦР) с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени (TaqMan). Материалом для молекулярно-генетического исследования явились образцы буккального эпителия. Забор биоматериала осуществлялся не ранее 20–30 минут после еды. Тампон предварительно был промаркирован (имя, номер). Тампоном с нажимом протирали внутреннюю поверхность обеих щёк (слизистую со стороны ротовой полости) в течение 15–30 секунд, вращая его вокруг оси. Важно именно протереть, чтобы тампон собрал достаточное количество клеток слизистой оболочки рта. После забора биоматериала тампон аккуратно помещался обратно в упаковку. Для выделения ДНК из лейкоцитов крови использовался комплект реагентов для выделения ДНК «Проба ГС» от ООО «НПО ДНК-Технология». ПЦР-амплификация ДНК проводилась для определения полиморфизма генов, упомянутых выше, с использованием наборов, разработанных и произведённых компанией «Синтол». Молекулярно-генетическое исследование проводилось на детектирующем амплификаторе DTlite от ООО «НПО ДНК-Технология».

Функциональное состояние почек оценивали по величине скорости клубочковой фильтрации (клиренс эндогенного креатинина с пересчётом по формуле Schwartz).

Всем детям проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с оценкой среднего значения АД: систолического, диастолического, индекса времени (ИВ); суточного индекса (СИ) на аппарате Medicom.

Оценка внутривисочечной гемодинамики осуществлялась при помощи ультразвукового исследования почек с применением дуплексного доплеровского сканирования, цветного картирования и доплерографии почечных сосудов. Исследование проводилось на аппарате экспертного класса Philips EPIQ 7 (Нидерланды) с последовательной локацией почечной артерии в области почечного синуса, на уровне междолевой, сегментарной и дуговой артерий.

2.3. Статистические методы обработки результатов исследования

Для статистического анализа использовались программы Statistic 10.0 и StatTech (версия 3.1.5, разработанная ООО «Статтех» в России). Для оценки соответствия нормальному распределению количественных показателей применялись критерии Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае нормального распределения количественные данные представлялись средними арифметическими (M) и стандартными отклонениями (SD), а также границами 95 % доверительного интервала (ДИ). При отсутствии нормального распределения использовались медиана (Me) и нижний и верхний квартили (Q_1 – Q_3) для описания количественных данных.

Коэффициент корреляции между основными параметрами был рассчитан с использованием метода Спирмена, применяя корреляционный анализ и оценивая величину коэффициента корреляции (r). Степень тесноты связи оценивалась согласно системе Кендалла (1978):

- если $r < 0,1$, то связь отсутствует;
- если $0,1 < r < 0,3$, то имеется слабая степень связи;
- если $0,3 < r < 0,7$, то наблюдается умеренная степень связи;
- если $0,7 < r < 1,0$, то присутствует сильная степень связи [17].

Для выявления факторов, описывающих взаимосвязь между группами признаков, и сокращения количества анализируемых переменных применён факторный анализ [89, 72]. Факторный анализ проведён в программе Statistic 10.0.

Для выделения факторов был применён метод главных компонент (MINRES) с последующим варимакс вращением исходных данных и анализом факторных нагрузок. Все номинальные переменные были переведены в дихотомические (имеющие 2 категории).

Для исследования влияния одной или нескольких независимых переменных на зависимую переменную был проведён регрессионный анализ для количественных признаков, которые были выражены уравнением регрессии:

$$Y = a + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_p \times X_p, \quad (1)$$

где переменная Y может быть выражена через константу (a) и угловой коэффициент (b), умноженный на переменную X .

Для расчёта отношения шансов для количественных показателей применялась однофакторная логистическая регрессия, а для построения модели использовалась многофакторная логистическая регрессия с методом пошагового включения переменных.

Для расчёта относительного риска (R) использовалась формула:

$$R = a / (a + b) / c / (c + d), \quad (2)$$

где a , b , c , d , – количество наблюдений.

Рассчитывался доверительный интервал, равный 95,5 %.

Глава 3. КЛИНИКО-ПАРАКЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ СО ВТОРИЧНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Ретроспективный анализ 298 историй болезни детей с ревматическими заболеваниями, госпитализированных в период с 2010 по 2020 год, позволил установить, что вторичные нефропатии диагностировались у 48,4 % детей ($n = 144$), характеризовались полиморфной клинической картиной, чаще проявлялись изолированным мочевым синдромом в виде микрогематурии в сочетании с протеинурией менее 1,5 г/л / 24 ч, изолированной микрогематурией, изолированной протеинурией пренефротического типа (Рисунок 4).

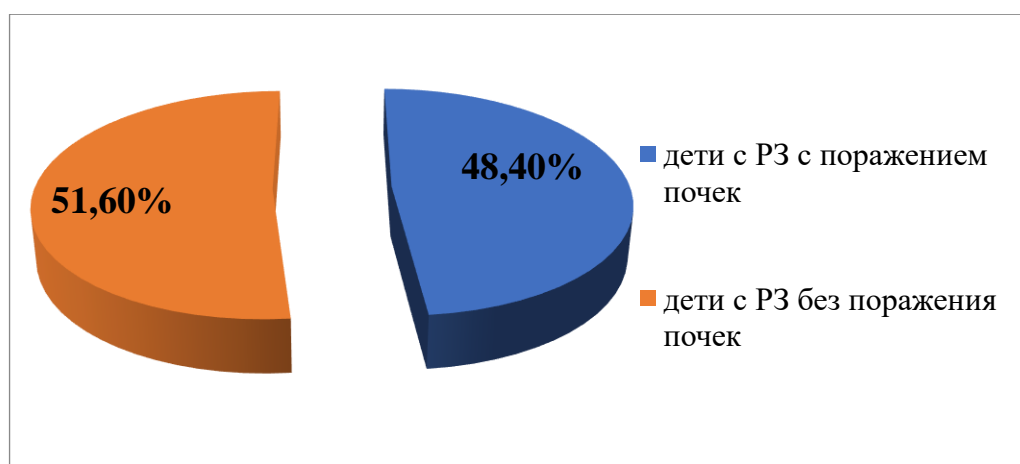


Рисунок 4 – Частота поражения почек при ревматических заболеваниях у детей, %

В структуре вторичных нефропатий при геморрагическом васкулите у детей преобладал изолированный мочевой синдром в виде микрогематурии в сочетании с протеинурией менее 1,5 г в сутки (52 %, $n = 8$), микрогематурии (35 %, $n = 6$), протеинурии (12 %, $n = 2$); нефротическая форма постваскулитного нефрита развилась у 1 % ($n = 1$) пациентов (Рисунок 5).

В структуре вторичных нефропатий при РА поражение почек чаще проявлялось изолированным мочевым синдромом в виде протеинурии (50 %, $n = 9$), микрогематурии (22 %, $n = 4$), гематурии в сочетании с протеинурией (14 %, $n = 3$).

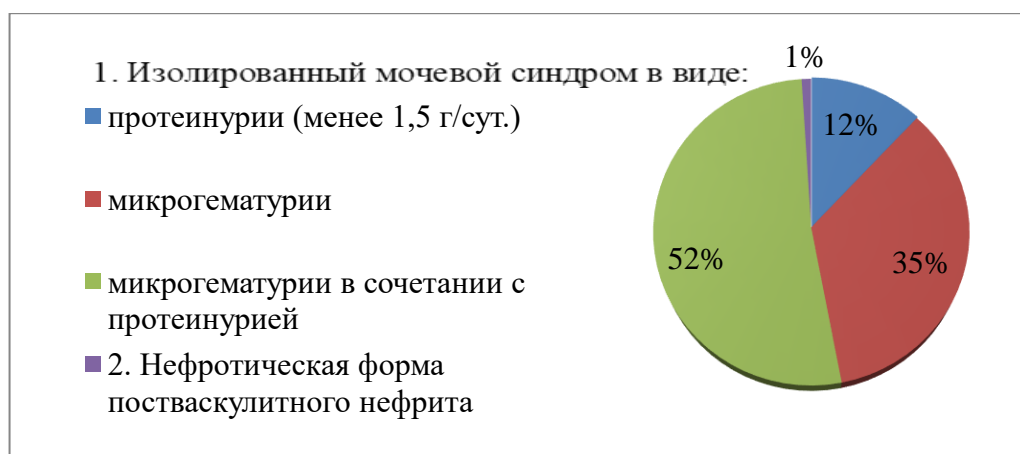


Рисунок 5 – Структура вторичного поражения почек у детей при ГВ, %

Вторичный хронический гломерулонефрит с формированием ХБП I степени развился у 7 % ($n = 1$) детей. Тубулоинтерстициальное поражение почек развилось у 7 % ($n = 1$) детей (Рисунок 6).



Рисунок 6 – Структура вторичного поражения почек у детей при РА, %

У 90 % детей с ювенильным ревматоидным артритом отмечено сочетание суставного и экстраартикулярного синдромов. У 20 % выявлено прогрессирующее течение и резистентность к терапии.

Поражение почек у детей при системной красной волчанке отмечено в 25 % ($n = 4$) в виде формирования люпус-нефрита, хронического гломерулонефрита с нефротическим синдромом с гематурией и артериальной гипертензией с формированием ХБП I степени (25 %, $n = 4$), хронического тубулоинтерстициального нефрита с формированием ХБП I степени (25 %, $n = 4$), люпус-нефрита с формированием ХБП I степени (25 %, $n = 4$) (Рисунок 7).

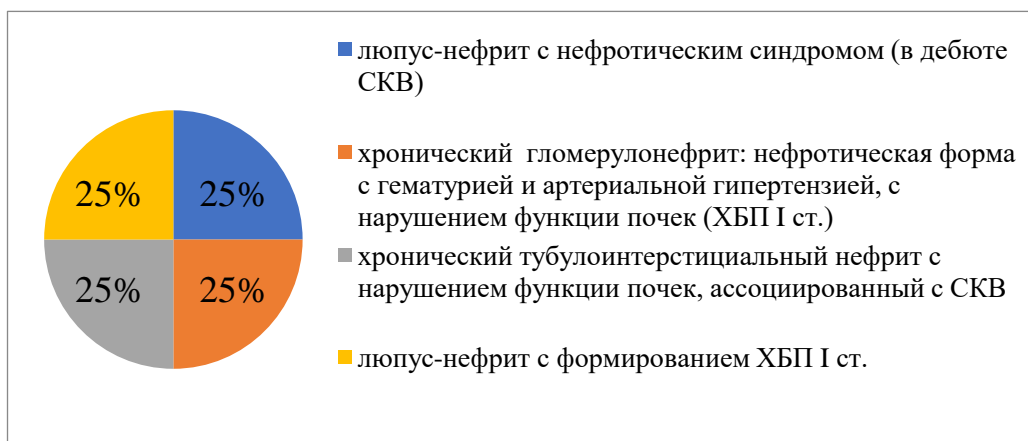


Рисунок 7 – Структура вторичного поражения почек у детей при СКВ, %

Оценка возрастно-половой характеристики детей показала, что поражение почек при ГВ, РА и СКВ развивается в любом возрасте. При этом среди пациентов с поражением почек при ГВ преобладали дети в возрасте 4–6 лет (64,7 %) и 7–10 лет (29,4 %), реже – дети раннего возраста (5,8 %). Среди пациентов со вторичным поражением почек при РА преобладали дети 7–10 лет (50,0 %) и старше 10 лет (37,5 %), реже – пациенты 4–6 лет (12,5 %). При СКВ поражение почек отмечалось в 100 % случаев у детей старше 10 лет. При анализе половой характеристики поражение почек статистически значимо чаще отмечалось у мальчиков при геморрагическом васкулите, при системной красной волчанке – чаще у девочек, при ревматоидном артрите поражение почек отмечалось как у мальчиков, так и у девочек ($p = 0,012$) (Используемый метод – Хи-квадрат Пирсона) (Таблица 3).

Таблица 3 – Возраст-половая характеристика пациентов со вторичными нефропатиями при ревматических заболеваниях у детей

| Дети с РЗ, n = 124 | | Группа сравнения по нозологическим формам | | | | | | P |
|--------------------|---------------|---|-----------------|--------------|-----------------|---------------|-----------------|--------|
| | | ГВ с ПП, n=17 | ГВ без ПП, n=14 | РА с ПП, n=8 | РА без ПП, n=15 | СКВ с ПП, n=6 | СКВ без ПП, n=4 | |
| Возраст | 1–3 года | 1 (5,8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,023* |
| | 4–6 лет | 11 (64,7) | 3 (21,4) | 1 (12,5) | 0 | 0 | 0 | |
| | 7–10 лет | 5 (29,4) | 6 (42,8) | 4 (50,0) | 5 (21,7) | 0 | 3 (13,0) | |
| | старше 10 лет | 0 | 5 (35,7) | 3 (37,5) | 10 (27,8) | 16 (100,0) | 1 (2,8) | |
| Пол | женский | 5 (29,4) | 9 (64,3) | 4 (50,0) | 14 (93,3) | 4 (66,7) | 3 (75,0) | 0,012* |
| | мужской | 12 (70,6) | 5 (35,7) | 4 (50,0) | 1 (6,7) | 2 (33,3) | 1 (25,0) | |

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

При сравнительном анализе данных анамнеза обнаружено, что патология почек у родственников в семьях (45,7 %, n = 23), а также перинатальная патология чаще встречаются у детей со вторичным ПП при РЗ, чем у детей без нефропатий при РЗ (57,8 %, n = 30) ($p < 0,05$) (Рисунок 8).

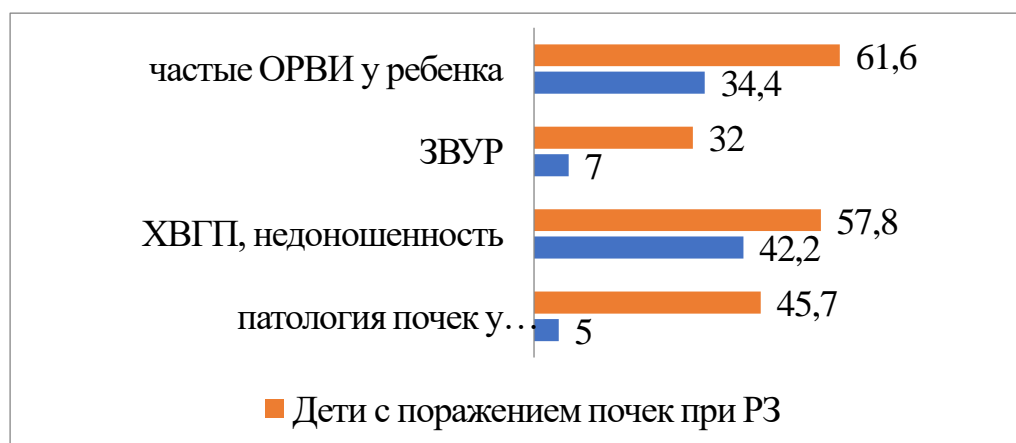


Рисунок 8 – Характеристика анамнестических данных пациентов с РЗ

Сравнительный анализ клинических, параклинических, а также структурно-функциональных показателей почек и параметров внутрипочечной гемодинамики у детей с РЗ (ГВ, РА, СКВ) выявил значимые различия между группами детей со вторичными нефропатиями при РЗ и детьми, у которых отсутствует ПП при РЗ ($p < 0,05$).

При анализе данных ультразвукового исследования почек выявлены структурные изменения у 88 % (n = 14) детей с нефропатиями при ГВ. Эти изменения включают повышение эхогенности паренхимы (33 %), утолщение стенок чашечно-лоханочной системы (26 %), нарушение дифференцировки коркового и мозгового слоёв (20 %), сопутствующие врождённые пороки развития (13 %) и увеличение размеров почек (6,6 %) (Рисунок 9). У 42,8 % (n = 2) детей со вторичными нефропатиями при системной красной волчанке выявлены изменения структурного состояния почек по эхографическим показателям. В данной группе в 100 % случаев отмечено повышение эхогенности паренхимы почек (Рисунок 9). У детей с ревматоидным артритом, как с поражением почек, так и без него, согласно результатам ультразвукового исследования, изменений в структурном состоянии почек по эхографическим показателям не обнаружено.

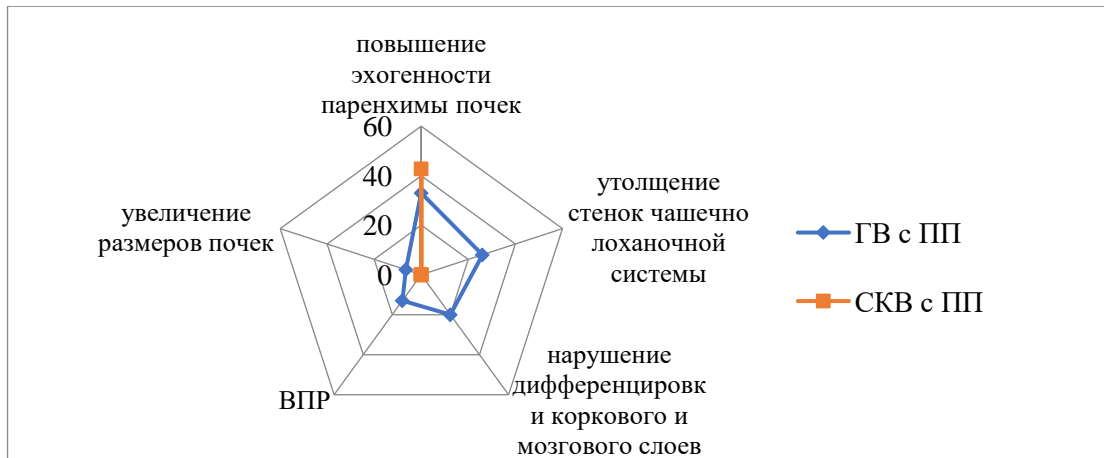


Рисунок 9 – Эхографическая характеристика структурного состояния почек у детей со вторичными нефропатиями при ревматических заболеваниях

Нами проведён анализ показателей маркеров эндотелиальной функции (ЭТ-1, NGAL, PAI-1, ГЦ), цитокинового статуса (MCP-1, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-18), факторов роста (ТФР- β), показателей внутрипочечной гемодинамики (V_s , V_d), СКФ, МАУ в группах детей с поражением почек при геморрагическом васкулите, ревматоидном артрите, системной красной волчанке, а также в группах детей без поражения почек при геморрагическом васкулите, ревматоидном артрите, системной красной волчанке. В результате проведённого анализа нами не установлено статистически значимых различий указанных показателей в сравниваемых группах ($p > 0,05$). В соответствии с современной классификацией геморрагический васкулит, ревматоидный артрит и системная красная волчанка относятся к группе ревматических заболеваний [46]. В связи с вышеизложенным пациенты с ГВ, РА, СКВ были объединены в группу детей с ревматическими заболеваниями (РЗ) со вторичным поражением почек и группу детей с РЗ без поражения почек [46, 49, 133, 51, 71] (Таблица 4).

При анализе параметров внутрипочечной гемодинамики установлено, что у детей со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях средняя систолическая скорость кровотока (V_s) и средняя диастолическая скорость кровотока (V_d) значительно ниже по сравнению с детьми, страдающими ревматическими заболеваниями без поражения почек ($(20,74 \pm 1,10)$ мм/с и $(18,01 \pm 0,8)$ мм/с; $(7,8 \pm 0,49)$ мм/с и $(6,57 \pm 0,26)$ мм/с соответственно, $p < 0,05$).

Таблица 4 – Характеристика показателей маркеров эндотелиальной функции, цитокинового статуса, факторов роста, внутрипочечной гемодинамики, СКФ, МАУ у пациентов со вторичными нефропатиями при ГВ, РА, СКВ и пациентов без поражения почек при ГВ, РА, СКВ, (М ± SD)/Ме

| Показатель | ГВ с ПП | РА с ПП | СКВ с ПП | ГВ без ПП | РА без ПП | СКВ без ПП | Контрольная группа |
|--------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| ЭТ-1 сыворотки, нг/мл | 347,37 ± 13,01 | 287,41 ± 10,43 | 224,45 ± 11,6 | 237,04± 87,30 | 222,20± 38,97 | 165,20± 39,11 | 39,6± 1,01 |
| ЭТ-1 мочи, нг/мл | 23,92± 4,10 | 29,92± 6,02 | 46,46± 8,13 | 12,12± 12,7 | 25,12± 9,576 | 33,0± 11,47 | 1,37±0,02 |
| NGAL в моче, нг/мл | 1,153± 0,99 | 5,55± 2,9 | 8,829± 2,13 | 0,97± 2,3 | 0,49± 3,10 | 1,7± 1,28 | 1,29±0,3 |
| МСР-1 в сыворотке, пг/мл | 14,81± 3,04 | 304,77 ± 12,12 | 737,37 ± 13,29 | 94,28± 28,871 | 335,46± 19,09 | 757,88± 28,37 | 0,228± 1,4 |
| МСР-1 в моче, пг/мл | 705,7± 0,54 | 784,2± 3,28 | 919,19 ± 5,76 | 326,52± 3,32 | 637,4± 3,38 | 535,39± 4,54 | – |
| РАI-1 в плазме, нг/мл | 69,20± 1,10 | 110,20 ± 1,47 | 69,8± 2,45 | 55,8± 4,44 | 70,1± 1,39 | 68,1± 3,94 | 28,2± 4,3 |
| ГЦ в сыворотке, нг/мл | 6081,74 ± 12,02 | 6572,20 ± 17,47 | 6415,98 ± 14,23 | 6546,77 ± 17,47 | 6176,20 ± 48,52 | 6655,76 ± 13,28 | 115.47–764.21 |
| ГЦ в моче, нг/мл | 459,55 ± 3,12 | 447,32 ± 5,43 | 806,90 ± 4,38 | 326,5± 4,47 | 232,4± 3,21 | 370,3± 1,44 | – |
| TNF-α в сыворотке, пг/мл | 1,330± 3,58 | 0,000± 0,54 | 1,330± 1,01 | 1,314± 0,23 | 0,00± 0,67 | 0,00± 0,02 | – |
| TNF-α в моче, пг/мл | 0,000± 0,02 | 0,000± 0,01 | 0,000± 0,09 | 0,46± 0,02 | 0,00± 0,01 | 0,00± 0,03 | – |
| ТФР-β в сыворотке, пг/мл | 81,575 ± 1,59 | 52,779 ± 2,48 | 25,045 ± 1,34 | 18,25± 1,45 | 4,77± 2,39 | 15,49± 3,43 | – |
| ТФР-β в моче, пг/мл | 28,229 ± 1,52 | 200,757 ± 2,42 | 151,515 ± 3,21 | 159,72± 1,32 | 87,14± 2,45 | 172,34± 2,12 | – |
| Цистатин С в моче, нг/мл | 162,2± 0,32 | 155,1± 0,03 | 151,2± 0,76 | 89,2± 0,45 | 91,5± 0,34 | 80,6± 0,29 | 45,6± 0,03 |
| IL-1 в моче, пг/мл | 640,17 ± 3,34 | 1000,00 ± 2,78 | 395,97 ± 2,25 | 13,188± 2,12 | 79,42± 2,59 | 13,18± 1,07 | 0,99± 2,03 |

Продолжение таблицы 4 на с. 74

Продолжение таблицы 4

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|-------------------------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------|
| IL-6 в моче, пг/мл | 7,486± 3,01 | 5,281± 2,07 | 6,237± 1,54 | 2,64± 1,83 | 2,60± 1,03 | 1,81± 1,27 | 1,00±0,08 |
| IL-8 в моче, пг/мл | 303,571 ±2,06 | 261,480 ±2,34 | 397,700 ±1,56 | 27,83± 1,31 | 38,66± 1,48 | 40,93± 12,12 | 1,02±0,25 |
| IL-18 в моче, пг/мл | 48,139 ±4,13 | 14,816 ±3,32 | 13,247 ±2,28 | 10,65± 1,02 | 10,16± 0,67 | 11,14± 0,98 | 1,25±1,01 |
| Vs на уровне дуговых ПА, мм/с | 17,10± 2,21 | 15,50± 1,17 | 13,00± 1,04 | 19,32± 5,49 | 21,42± 4,05 | 19,52± 5,52 | 20,01±1,5 |
| Vd на уровне дуговых ПА, мм/с | 6,49± 1,20 | 5,90± 1,09 | 6,70± 1,23 | 7,40± 1,80 | 7,64± 0,60 | 9,56± 2,79 | 7,4±0,9 |
| СКФ, мл/ч | 107,00 ±3,04 | 108,00 ±2,81 | 104,00 ±3,38 | 141,00± 4,23 | 139,00± 3,01 | 130,00± 2,17 | 111,10±12,02 |
| МАУ, мг/л | 8,50± 2,44 | 9,00± 3,56 | 1,75± 3,04 | 0,00± 0,00 | 0,01± 0,001 | 0,01± 0,001 | 0,01±0,001 |
| Примечание – p > 0,05. | | | | | | | |

Установлено статистически значимое повышение времени ускорения в стволе почечных артерий (ПА) в группе пациентов со вторичным поражением почек при РЗ по сравнению с детьми с РЗ без поражения почек ((115,58 ± 7,31) мм/с и (97,05 ± 7,27) мм/с соответственно, p < 0,05), что доказывает роль нарушений внутрипочечной гемодинамики в патогенезе формирования поражения почек при ревматических заболеваниях у детей (Таблица 5).

Таблица 5 – Характеристика показателей внутрипочечной гемодинамики у пациентов со вторичными нефропатиями при ревматических заболеваниях, мм/с

| Показатель внутрипочечной гемодинамики | Пациенты с поражением почек при РЗ, n = 51, M ± m | Пациенты с РЗ без поражения почек, n = 43, M ± m | Контрольная группа, n = 30, M ± m |
|--|---|--|---|
| Vs на уровне дуговых ПА | 18,01 ± 0,8 * | 20,74 ± 1,10 | 20,01 ± 1,5 |
| Vd на уровне дуговых ПА | 6,57 ± 0,26* | 7,8 ± 0,49 | 7,4 ± 0,9 |
| Время ускорения | 115,58 ± 7,31* | 97,05 ± 7,27 | 81,23 ± 0,10 |
| * Различия показателей статистически значимы (p < 0,05). | | | |

При проведении сравнительного анализа уровня креатинина обнаружены статистически значимые различия в показателях между рассматриваемыми группами (Таблица 6).

Таблица 6 – Показатели уровня креатинина крови у детей со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях

| Показатель | Категория | Уровень креатинина, мкмоль/л | | n | p |
|---|-----------|------------------------------|--------------------------------|----|--------|
| | | Me | Q ₁ –Q ₃ | | |
| Пациенты с РЗ | РЗ с ПП | 56,10 | 48,97–74,00 | 51 | 0,023* |
| | РЗ без ПП | 47,00 | 43,00–56,50 | 43 | |
| Контрольная группа | – | 27,00 | 25,5–28,10 | 30 | – |
| * Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$). | | | | | |
| П р и м е ч а н и е – Используемый метод: U-критерий Манна – Уитни. | | | | | |

Так, у детей с поражением почек при ГВ и СКВ отмечается статистически значимое повышение уровня креатинина по сравнению с пациентами с ГВ и СКВ без поражения почек (60,0 мкмоль/л и 200,0 мкмоль/л соответственно, $p = 0,023$).

Согласно современным исследованиям, установлено, что использование метода оценки функционального состояния почек у детей, основанного на расчёте скорости клубочковой фильтрации с учётом концентрации цистатина С в плазме, представляет собой точный и надёжный метод [219].

Установлено достоверное увеличение уровня цистатина С в моче у детей с поражением почек при РЗ по сравнению с пациентами с РЗ без признаков почечного поражения ((156,1 ± 0,37) нг/мл и (87,1 ± 0,36) нг/мл соответственно, $p = 0,001$). При этом средний уровень цистатина С в моче у детей с ПП при ГВ составлял 162,2 нг/мл, при РА – 155,1 нг/мл, при СКВ – 151,2 нг/мл, что достоверно выше по сравнению с пациентами с РЗ без признаков почечного поражения (ГВ – 89,2 нг/мл, РА – 91,5 нг/мл, СКВ – 80,6 нг/мл) ($p = 0,018$) (Рисунок 10).

При анализе функции почек в сравниваемых группах пациентов выявлено снижение скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца у детей со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях ((104,55 ± 18,88) мл/мин) по сравнению с пациентами с ревматическими

заболеваниями без поражения почек ($(143,50 \pm 24,52)$ мл/мин) ($p < 0,05$) и контрольной группой ($(111,10 \pm 12,02)$ мл/мин) (Таблица 7).

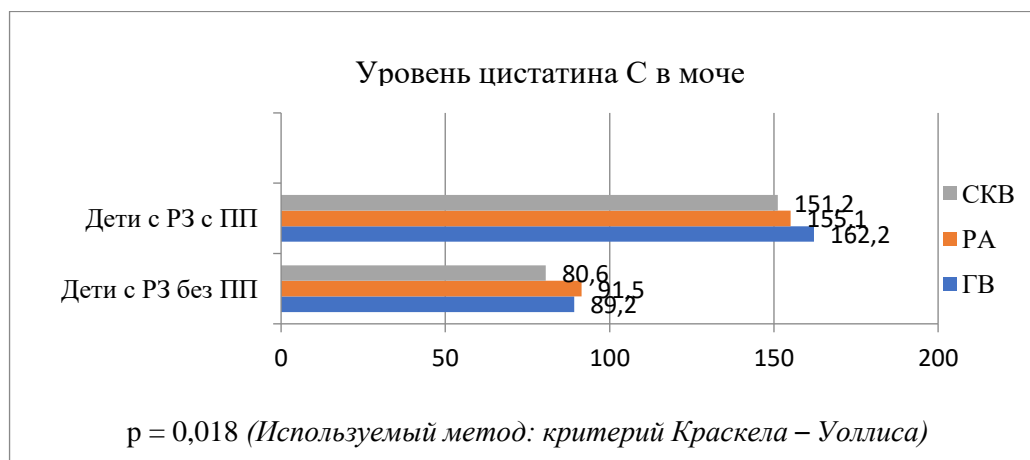


Рисунок 10 – Уровень цистатина С в моче у детей со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях, нг/мл

Таблица 7 – Показатели уровня СКФ у детей со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях

| Показатель | Категория | СКФ, мл/мин | | n | p |
|--------------------|-----------|----------------|---------------|----|--------|
| | | М ± SD | 95 % ДИ | | |
| Пациенты с РЗ | РЗ с ПП | 104,55 ± 18,88 | 101,10–122,01 | 51 | 0,002* |
| | РЗ без ПП | 143,50 ± 24,52 | 123,00–164,00 | 43 | |
| Контрольная группа | – | 111,10 ± 12,02 | 110,00–132,00 | 30 | |

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).
Примечание – Используемый метод: t-критерий Стьюдента.

Доказано, что МАУ встречалась в 100 % случаев у детей со вторичным ПП при РЗ (ГВ – $(8,50 \pm 2,44)$ мг/л, при РА – $(9,00 \pm 3,56)$ мг/л, при СКВ – $(1,75 \pm 3,04)$ мг/л) по сравнению с детьми с РЗ без ПП (ГВ – $(0,00 \pm 0,00)$ мг/л, при РА – $(0,01 \pm 0,001)$ мг/л, при СКВ – $(0,01 \pm 0,001)$ мг/л) ($p < 0,05$) (Таблица 8).

Полученные данные подтверждают важную роль МАУ в качестве одного из ведущих патогенетических факторов, способствующих ПП при ревматических заболеваниях. Следовательно, рекомендуется включить исследование мочи на наличие МАУ в стандартный комплекс обследования детей с РЗ с целью выявления вторичного ПП.

Таблица 8 – Показатели уровня МАУ у детей со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях

| Показатель | Категория | МАУ, мг/л | | n | p |
|--|-----------|-----------|--------------------------------|----|----------|
| | | Me | Q ₁ –Q ₃ | | |
| Пациенты с РЗ | РЗ с ПП | 0,15 | 0,00–0,74 | 51 | < 0,001* |
| | РЗ без ПП | 0,00 | 0,00–0,00 | 43 | |
| * Различия показателей статистически значимы (p < 0,05). Примечание – Используемый метод: U-критерий Манна – Уитни. | | | | | |

При сравнении уровней гематурии в анализируемых группах обнаружено, что наличие гематурии значительно чаще выявляется у детей со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях по сравнению с пациентами, страдающими ревматическими заболеваниями без поражения почек (p < 0,05) (Таблица 9).

Таблица 9 – Показатели уровня гематурии у детей со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях

| Показатель | Категория | Гематурия | | n | p |
|---|-----------|---------------|------------|----|--------|
| | | M ± SD | 95 % ДИ | | |
| Пациенты с РЗ | ГВ с ПП | 15,24 ± 12,47 | 8,82–21,65 | 17 | 0,002* |
| | РА с ПП | 1,50 ± 1,69 | 0,09–2,91 | 18 | |
| | СКВ с ПП | 16,67 ± 15,69 | 0,20–33,14 | 16 | |
| * Различия показателей статистически значимы (p < 0,05, p = 0,002). Примечание – Используемый метод: F-критерий Уэлча. | | | | | |

Установлено, что артериальная гипертензия достоверно чаще диагностировалась у детей со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях (25,8 %, n = 13) по сравнению с детьми с РЗ без ПП (6,97 %, n = 3) (p < 0,05).

Так, частота АГ у детей с патологией почек при ГВ отмечалась в 17,6 % случаев (n = 3), при РА – в 11,1 % (n = 2), при СКВ – в 50,0 % (n = 8), по сравнению с группой пациентов с РЗ без поражения почек (ГВ – 7,1 % (n = 1), РА – 6,6 % (n = 1), СКВ – 7,1 % (n = 1), (p < 0,05)). Полученные результаты подтверждают роль артериальной гипертензии в качестве одного из патогенетических механизмов, способствующих повреждению почек при РЗ у детей (Рисунок 11).

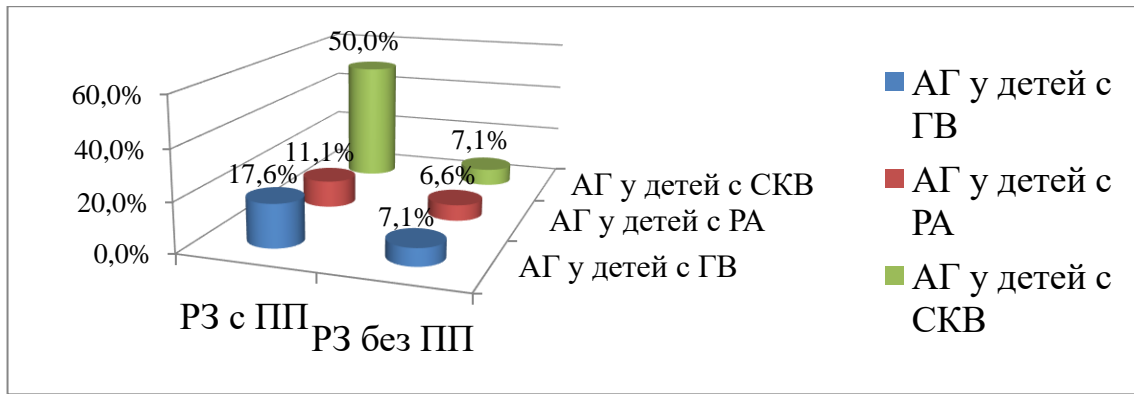


Рисунок 11 – Частота артериальной гипертензии у детей со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях, %

Следовательно, пациенты с ревматическими заболеваниями, у которых установлено повышение артериального давления, подлежат отнесению к группе с повышенным риском развития патологии почек.

Таким образом, на основе данных госпитализированных случаев установлено, что частота вторичного поражения почек у детей с ревматическими заболеваниями превышает 48 %. Вторичные поражения почек у детей с ревматическими заболеваниями развиваются во всех возрастных группах ($p < 0,05$). Для детей со вторичными нефропатиями при ревматических заболеваниях характерны высокая частота перинатальной патологии (57,8 %) и патологии почек в семье (45,7 %). В структуре вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях преобладают маломанифестные формы болезни, характеризующиеся преимущественно изолированным мочевым синдромом.

Выявленные особенности вторичного поражения почек при ревматических заболеваниях у детей включают в себя нарушение эхографических показателей структуры почек, изменение параметров внутрпочечной гемодинамики, повышение артериального давления, гиперфильтрацию, увеличение уровней микроальбуминурии и креатинина, а также наличие гематурии.

Установленные клиничко-параклинические и функциональные особенности патогенетических факторов служат основанием для отнесения детей к группе риска развития вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях.

Глава 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ, ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ И ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ СО ВТОРИЧНЫМИ НЕФРОПАТИЯМИ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

4.1. Характеристика показателей эндотелиальной функции и цитокинового статуса у пациентов со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях

Проведена оценка состояния эндотелиальной функции и цитокинового статуса у детей с поражением почек при ревматических заболеваниях и у детей с ревматическими заболеваниями без почечного поражения. Анализ показателей эндотелиальной функции и цитокинового статуса у обследованных групп показал статистически значимые различия в уровнях эндотелина-1, мочевого липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, MCP-1, трансформирующего фактора роста β в крови и моче, а также повышение концентрации ингибитора активации плазминогена-1 в плазме крови. Также отмечено увеличение концентрации в суточной моче гомоцистеина, цистатина С, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18 у детей со вторичными нефропатиями при ревматических заболеваниях по сравнению с пациентами, страдающими ревматическими заболеваниями без поражения почек ($p < 0,05$).

Эндотелин-1 известен своим сильным вазоконстрикторным воздействием, что приводит к увеличению периферического сопротивления сосудов и, следовательно, снижению кровотока в почечных артериях. Эндотелин-1 активизирует процессы пролиферации мезангиальных клеток и клеток почечных канальцев, что, в свою очередь, приводит к прогрессированию повреждений в почечной ткани [48]. При анализе уровня эндотелина-1 у пациентов с ревматическими заболеваниями установлено, что у детей со вторичными нефропатиями при ревматических заболеваниях средний уровень эндотелина-1

в сыворотке достоверно выше (323,69 нг/мл) по сравнению с детьми без поражения почек (232,6 нг/мл, $p < 0,05$) и группой контроля (39,6 нг/мл, $p < 0,05$) (Таблица 10).

Таблица 10 – Показатели уровня эндотелина-1 в крови у детей со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях

| Показатель | Категория | Уровень эндотелина-1, нг/мл | | n | p |
|--------------------|-----------|-----------------------------|--------------------------------|----|--------|
| | | Me | Q ₁ –Q ₃ | | |
| Пациенты с РЗ | РЗ с ПП | 323,69 | 233,34–347,37 | 51 | 0,046* |
| | РЗ без ПП | 232,60 | 207,04–258,15 | 43 | |
| Контрольная группа | – | 39,6 | 38,1–41,8 | 30 | |

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$, $p = 0,046$).
 П р и м е ч а н и е – Используемый метод: U-критерий Манна – Уитни.

Установлены статистически значимые различия в уровне эндотелина-1 в моче у пациентов со вторичным ПП при РЗ по сравнению с пациентами с РЗ без ПП ($p < 0,05$). В частности, средний уровень эндотелина-1 в моче у детей с ПП при ГВ составлял $(23,92 \pm 4,1)$ нг/мл, при РА – $(29,9 \pm 6,02)$ нг/мл, при СКВ – $(46,46 \pm 8,13)$ нг/мл, что достоверно выше по сравнению с группой пациентов без ПП (ГВ – $(12,12 \pm 1,7)$ мг/л, при РА – $(25,12 \pm 4,5)$ мг/л, при СКВ – $(33,0 \pm 1,47)$ мг/л) ($p = 0,025$) и группой контроля (1,37 нг/мл, $p < 0,05$) (Рисунок 12).

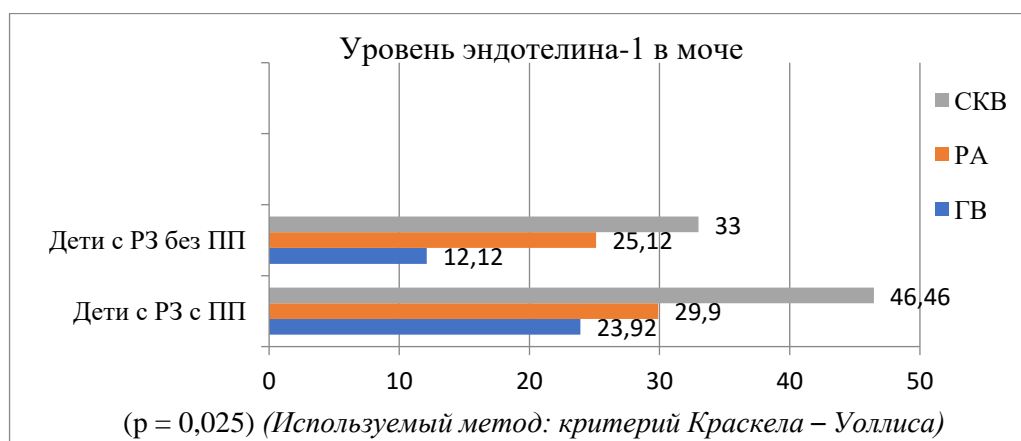


Рисунок 12 – Уровень эндотелина-1 в моче у детей со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях, нг/мл

Проведены сравнительные исследования, в результате которых выявлены статистически значимые различия в средних уровнях гомоцистеина в моче

у пациентов со вторичными нефропатиями при РЗ ((2217,52 ± 331) нг/мл) по сравнению с пациентами с РЗ без поражения почек ((226,75 ± 138,05) нг/мл) ($p < 0,05$). При этом средний уровень гомоцистеина в моче у детей с патологией почек при ГВ составлял 459,55 нг/мл, при РА – 447,32 нг/мл, при СКВ – 806,9 нг/мл, что достоверно выше по сравнению с группой пациентов без поражения почек (ГВ – 326,5 нг/мл; РА – 232,4 нг/мл; СКВ – 370,3 нг/мл) ($p = 0,029$) (Рисунок 13).

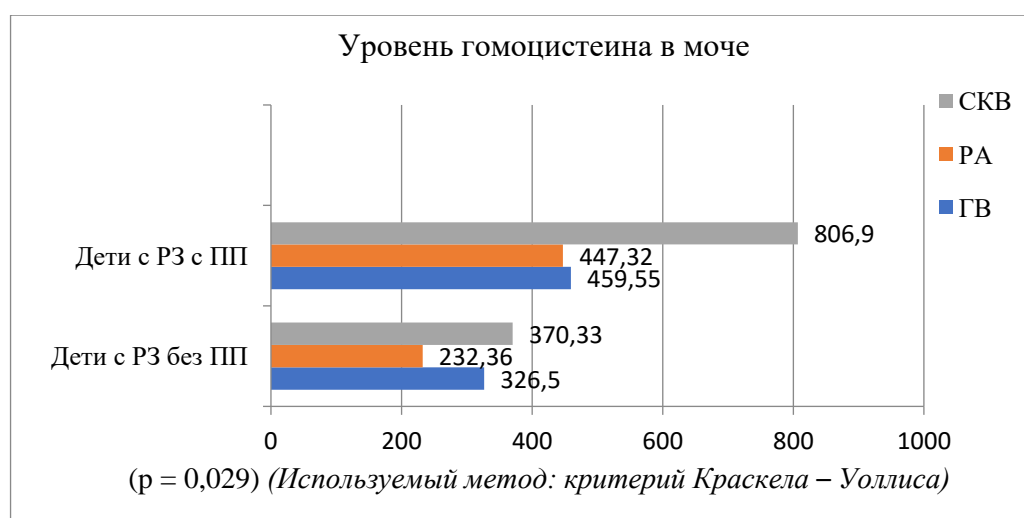


Рисунок 13 – Уровень гомоцистеина в моче у детей со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях, нг/мл

Статистически значимых отличий уровня гомоцистеина в крови у пациентов со вторичным поражением почек при РЗ и у детей с РЗ без поражения почек не выявлено ((8930 ± 123,26) нг/мл и (6471,12 ± 303,28) нг/мл соответственно, $p > 0,05$).

При анализе уровня ингибитора активации плазминогена 1-го типа – основного ингибитора фибринолиза, – у пациентов со вторичным ПП при РЗ установлено статистически значимое увеличение уровня РАИ-1 в крови по сравнению с детьми, страдающими РЗ без ПП ((107,32 ± 14,18) нг/мл и (67,74 ± 7,65) нг/мл соответственно) ($p < 0,05$). При этом средний уровень РАИ-1 в крови у детей с ПП при ГВ составлял 69,2 нг/мл, при РА – 110,2 нг/мл, при СКВ – 69,8 нг/мл, что достоверно выше по сравнению с группой пациентов без ПП (ГВ – 55,8 нг/мл; РА – 70,1 нг/мл; СКВ – 68,1 нг/мл) и группой контроля (28,2 нг/мл) ($p = 0,018$) (Рисунок 14).

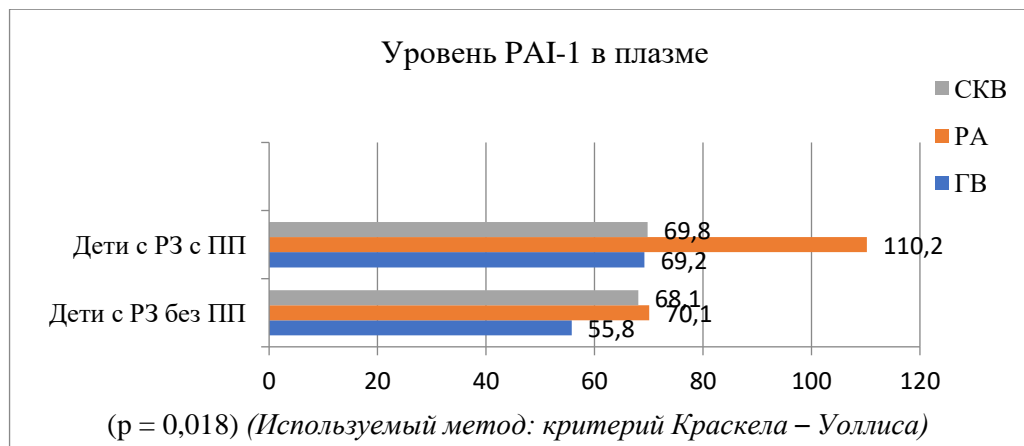


Рисунок 14 – Уровень РАІ-1 в плазме у детей со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях, нг/мл

Полученные данные подтверждают значение повышения уровня РАІ-1 при РЗ, что позволяет его рассматривать как один из патогенетических факторов риска вторичного поражения почек при РЗ у детей.

NGAL, также известный как липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов, представляет собой ранний и высокочувствительный индикатор повреждения почек [98]. Анализ уровня NGAL в крови и моче у пациентов с ревматическими заболеваниями позволил установить, что у детей со вторичными нефропатиями при ревматических заболеваниях средний уровень NGAL в сыворотке и моче достоверно выше (соответственно $(6,78 \pm 0,69)$ нг/мл и $(8,71 \pm 0,78)$ нг/мл) по сравнению с детьми, страдающими ревматическими заболеваниями без поражения почек ($(3,72 \pm 0,16)$ нг/мл и $(3,55 \pm 0,3)$ нг/мл соответственно, $p < 0,05$). При этом средний уровень NGAL в моче у детей с патологией почек при ГВ составлял 1,153 нг/мл, при РА – 5,55 нг/мл, при СКВ – 8,82 нг/мл, что достоверно выше по сравнению с группой пациентов без поражения почек (ГВ – 0,97 нг/мл; РА – 0,49 нг/мл; СКВ – 1,7 нг/мл) ($p = 0,016$) (Рисунок 15).

В результате сравнительного анализа установлено достоверное увеличение уровня МСР-1 в крови и моче у детей с поражением почек при РЗ ($(94,28 \pm 1,8)$ пг/мл и $(705,7 \pm 12,1)$ пг/мл соответственно) по сравнению с пациентами с ревматическими заболеваниями без признаков почечного поражения ($(28,49 \pm 1,42)$ пг/мл и $(326,52 \pm 12,4)$ пг/мл соответственно) ($p < 0,001$).

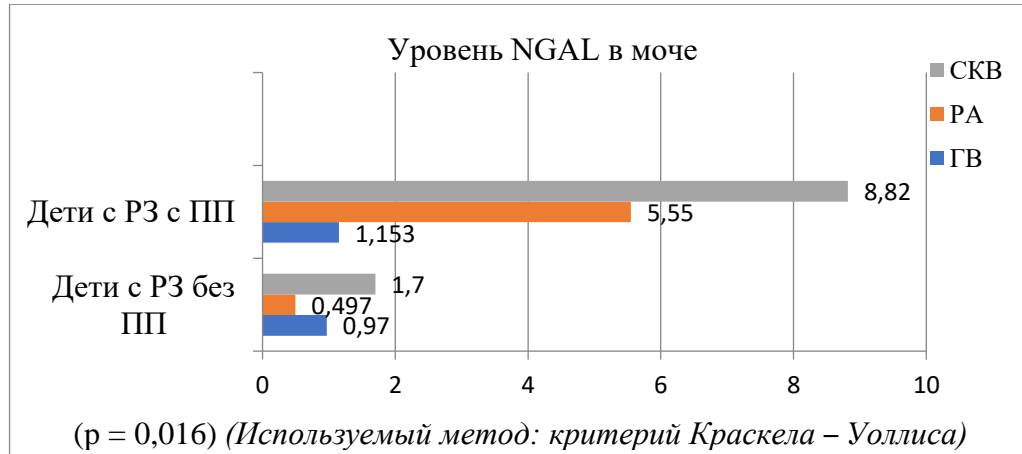


Рисунок 15 – Уровень NGAL в моче у детей со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях, нг/мл

При этом средний уровень MCP-1 в моче у детей с патологией почек при ГВ составлял 705,7 пг/мл, при РА – 784,2 пг/мл, при СКВ – 919,19 пг/мл, что достоверно выше по сравнению с группой пациентов без поражения почек (ГВ – 326,52 пг/мл; РА – 637,4 пг/мл; СКВ – 535,39 пг/мл) ($p = 0,001$) (Рисунок 16).

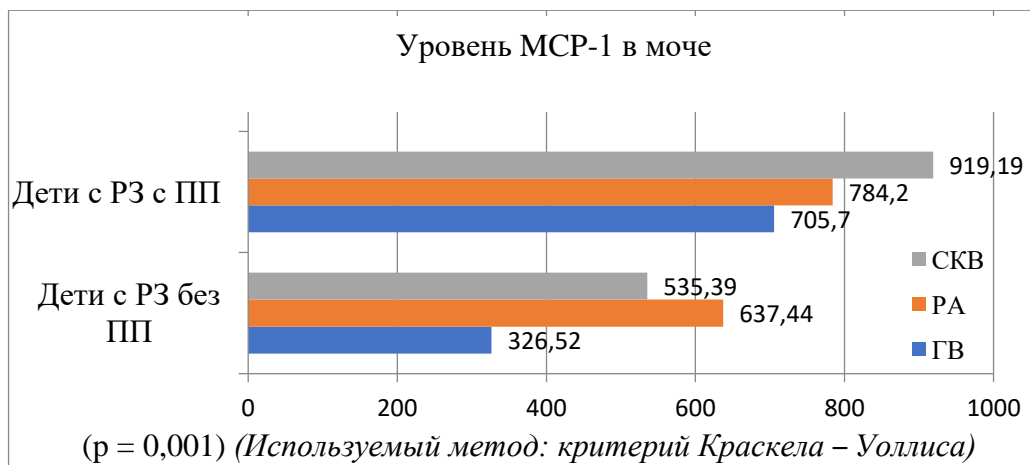


Рисунок 16 – Уровень MCP-1 в моче у детей со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях, пг/мл

ФНО- α представляет собой провоспалительный цитокин, который непосредственно стимулирует синтез эндотелина-1 и ингибитора активации плазминогена 1-го типа. Эти процессы, в свою очередь, способствуют тромбообразованию, нарушению микроциркуляции, активации процессов пролиферации и фиброза в почечной ткани [53]. При анализе полученных

результатов статистически значимых различий уровня ФНО- α в крови и моче у детей со вторичным ПП при РЗ и у детей с РЗ без ПП не выявлено ($(9,27 \pm 2,83)$ пг/мл и $(11,8 \pm 3,58)$ пг/мл соответственно, $p < 0,05$) (Таблица 11).

Таблица 11 – Показатели уровня ФНО- α у детей со вторичным ПП при РЗ

| Показатель | Категория | ФНО- α , пг/мл | | n | p |
|---|---------------------------|-----------------------|--------------------------------|-------|-------|
| | | Me | Q ₁ –Q ₃ | | |
| Пациенты с РЗ | ФНО- α в сыворотке | | | | |
| | РЗ с ПП | 0,665 | 0,000–3,324 | 51 | 0,261 |
| | РЗ без ПП | 4,654 | 0,000–13,963 | 43 | |
| | Контрольная группа | 0,100 | 0,000–0,287 | 30 | 0,001 |
| | ФНО- α в моче | | | | |
| | РЗ с ПП | 0,000 | 0,000–1,334 | 51 | 0,970 |
| | РЗ без ПП | 0,000 | 0,000–0,693 | 43 | |
| Контрольная группа | 0,000 | 0,000–0,000 | 30 | 0,004 | |
| <p>Примечания 1 Используемый метод: критерий Краскела – Уоллиса ($p = 0,261$). 2 Используемый метод: U-критерий Манна – Уитни ($p = 0,970$).</p> | | | | | |

Сравнительный анализ уровня ТФР- β в крови и моче выявил достоверные отличия показателей среднего уровня ТФР- β в крови и моче у пациентов со вторичными нефропатиями при РЗ ($(81,10 \pm 13,27)$ пг/мл и $(143,86 \pm 14,77)$ пг/мл соответственно) по сравнению с пациентами с РЗ без поражения почек ($(38,76 \pm 14,57)$ пг/мл и $(116,28 \pm 21,1)$ пг/мл соответственно, $p < 0,05$) (Рисунок 17).

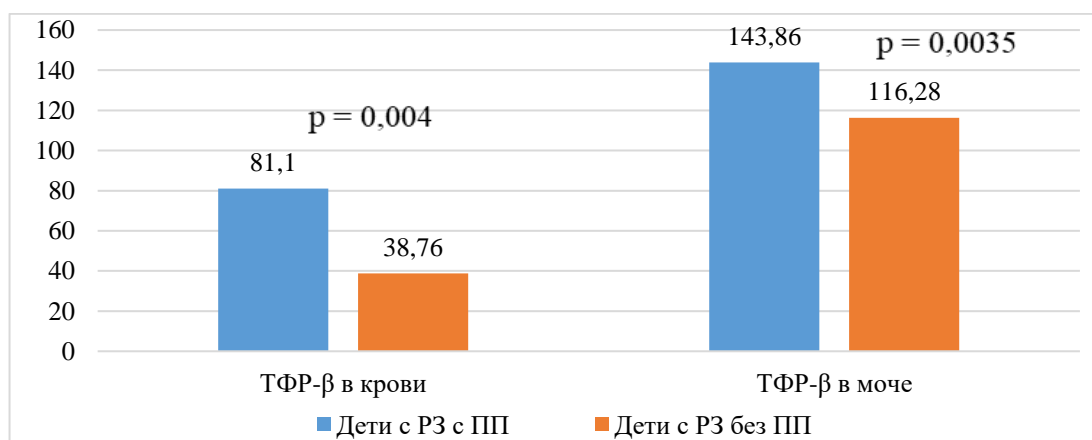


Рисунок 17 – Показатели уровня ТФР- β в крови и моче у детей со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях, пг/мл

При оценке цитокинового статуса и факторов роста у детей с ревматическими заболеваниями установлены достоверные различия показателей среднего уровня цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18) в моче у пациентов со вторичными нефропатиями при ревматических заболеваниях по сравнению с пациентами с ревматическими заболеваниями без поражения почек ($p < 0,05$) (Таблица 12).

Таблица 12 – Характеристика цитокинового статуса в моче у детей со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях, пг/мл

| Показатель цитокинового статуса | РЗ с ПП | РЗ без ПП | Контрольная группа |
|--|---------------|---------------|--------------------|
| ИЛ-1 | 600,7 ± 10,5* | 291,6 ± 7,8* | 0,99 ± 2,03* |
| ИЛ-6 | 11,81 ± 2,89* | 9,56 ± 2,48* | 1,00 ± 0,08* |
| ИЛ-8 | 365,4 ± 3,7* | 262,37 ± 3,4* | 1,02 ± 0,25* |
| ИЛ-18 | 69,7 ± 9,7* | 28,37 ± 5,93* | 1,25 ± 1,01* |
| * Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$). | | | |

При анализе показателей цитокинового профиля выявлено увеличение экскреции провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, а также просклеротического ТФР- β с мочой у детей со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях ($p < 0,05$), что позволяет рассматривать данный набор цитокинов в качестве патогенетических факторов, повышающих риск вторичного поражения почек при ревматических заболеваниях у детей.

Для выявления взаимосвязи между показателями эндотелиальной функции и клинико-параклиническими параметрами при нефропатиях у детей с ревматическими заболеваниями проведён корреляционный анализ.

У пациентов со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях выявлена обратная корреляционная связь между уровнем показателей функции эндотелия и показателем СКФ.

Так, снижение показателя скорости клубочковой фильтрации ассоциирует с повышением уровня гомоцистеина, NGAL, MCP-1 в крови и ЭТ-1, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-18 в моче ($r = -0,33$, $r = -0,42$; $r = -0,38$, $r = -0,31$; $r = -0,33$, $r = -0,61$, $r = -0,94$, $r = -0,34$, $p < 0,05$) (Таблица 13, 14, 15).

Таблица 13 – Взаимосвязь уровня маркеров эндотелиальной дисфункции, просклеротических факторов в крови с СКФ, МАУ, показателями внутривисочечной гемодинамики при нефропатиях у детей с ревматическими заболеваниями

| Фактор | ЭТ-1 сыв. | ГЦ сыв. | NGAL сыв. | РАI-1 сыв. | МСР-1 сыв. | ТФР-β сыв. | ФНО-α сыв. |
|--------|--------------|------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| МАУ | – | 0,32 | – | – | – | – | – |
| СКФ | – | –0,33 | –0,42 | – | –0,38 | – | – |
| Vs | –0,63 | 0,37 | – | – | 0,52 | – | – |
| Vd | –0,55 | – | – | –0,51 | 0,41 | – | – |
| IR | –0,32 | – | – | – | 0,51 | –0,39 | –0,12 |

Таблица 14 – Взаимосвязь уровня маркеров эндотелиальной дисфункции, просклеротических факторов в моче с СКФ, МАУ, показателями внутривисочечной гемодинамики при нефропатиях у детей с ревматическими заболеваниями

| Фактор | ЭТ-1 мочи | ГЦ мочи | NGAL мочи | МСР-1 мочи | ТФР-β мочи | ФНО-α мочи | ЦисС |
|--------|--------------|------------|--------------|---------------|---------------|---------------|-------|
| СКФ | –0,31 | – | – | – | – | – | –0,15 |
| Vs | –0,54 | –0,49 | –0,53 | –0,48 | –0,58 | –0,45 | – |
| Vd | –0,33 | –0,32 | –0,43 | –0,39 | –0,30 | –0,25 | – |
| IR | 0,46 | 0,61 | – | 0,50 | 0,44 | –0,52 | –0,12 |

Доказана обратная корреляционная взаимосвязь уровня СКФ, МАУ с показателями систолической, диастолической скорости кровотока у детей с ревматическими заболеваниями. У детей с РЗ увеличение уровня СКФ ассоциируется со снижением показателей Vs и Vd ($r = -0,415$; $r = -0,412$, $p < 0,05$), уровень МАУ ассоциирует со снижением показателя Vd ($r = -0,404$, $p < 0,05$). При оценке связи показателя СКФ и показателя МАУ установлена высокой тесноты обратная связь ($r = -0,714$, $p < 0,05$). По мере повышения уровней ИЛ-6, ИЛ-8 в моче нарастают показатели МАУ ($r = 0,71$; $r = 0,73$, $p < 0,05$).

Установлена статистически значимая корреляционная взаимосвязь параметров внутривисочечной гемодинамики (Vs, Vd) с маркерами эндотелиальной функции – ЭТ-1 мочи ($r = -0,54$, $r = -0,33$), ГЦ ($r = -0,49$, $r = -0,32$), NGAL ($r = -0,53$, $r = -0,43$), МСР-1 ($r = -0,48$, $r = -0,39$), РАI-1 ($r = -0,33$, $r = -0,51$), ТФР-

β ($r = -0,58$, $r = -0,30$), ФНО- α ($r = -0,45$, $r = -0,25$), ИЛ-1 ($r = -0,22$, $r = -0,57$), ИЛ-6 ($r = -0,50$, $r = -0,60$), ИЛ-8 ($r = -0,25$, $r = -0,76$), ИЛ-18 ($r = -0,47$, $r = -0,68$) ($p < 0,05$), что свидетельствует о взаимосвязи нарушения внутриспочечной гемодинамики, дисфункции эндотелия и гиперпродукции провоспалительных, просклеротических цитокинов и факторов роста (Таблица 15).

Таблица 15 – Взаимосвязь уровня показателей цитокинового статуса в моче с СКФ, МАУ, показателями внутриспочечной гемодинамики при нефропатиях у детей с ревматическими заболеваниями

| Фактор | ИЛ-1 | ИЛ-6 | ИЛ-8 | ИЛ-18 |
|--------|-------|-------|-------|-------|
| МАУ | – | 0,71 | 0,73 | – |
| СКФ | –0,33 | –0,61 | –0,94 | –0,34 |
| Vs | –0,22 | – | – | –0,47 |
| Vd | –0,57 | –0,60 | –0,76 | –0,68 |
| IR | 0,08 | 0,86 | –0,79 | – |

Для оценки влияния комплекса факторов формирования нефропатий при РЗ у детей проведён факторный анализ методом выделения главных компонент. По результатам факторного анализа выделены ведущие факторы, влияющие на развитие нефропатий, оценена факторная нагрузка каждого из них. Факторный анализ позволил выделить параметры, позволяющие сформировать группы риска с учётом факторной нагрузки, объединившие 70,6 % обобщённой дисперсии.

На основании расчёта нагрузок факторов путём выделения главных компонент (MINRES) у пациентов с поражением почек при ревматических заболеваниях выявлено, что фактор 1 (35,3 %) объединяет признаки, отражающие экскрецию показателей эндотелиальной функции в моче (ЭТ-1, ТФР- β , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18), которая ассоциирует с микроальбуминурией. Базовым параметром в данном факторе является уровень эндотелина-1 в моче. Фактор 2 (23,5 %) характеризует состояние сосудистого эндотелия, базовым параметром которого является эндотелин-1 в сыворотке крови, который взаимосвязан с уровнем ТФР- β в сыворотке, состоянием внутриспочечной гемодинамики по показателю

диастолической скорости кровотока, функциональным состоянием почек по показателю СКФ, уровнем цистатина С, уровнем артериального давления.

В факторе 3 (11,8 %) ведущим признаком является ИЛ-6 в моче, который взаимосвязан с состоянием внутрпочечной гемодинамики по показателю систолической скорости кровотока, уровнем ИЛ-1 и ИЛ-8 в сыворотке (Рисунок 18).

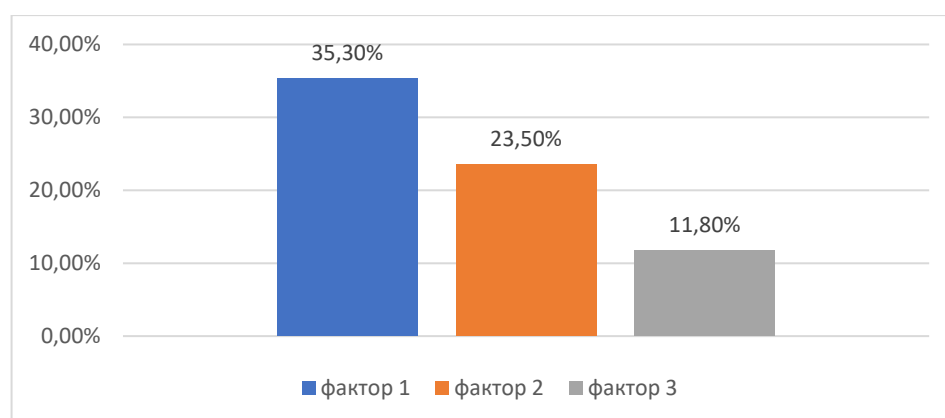


Рисунок 18 – Относительный вклад в общую дисперсию выделенных факторов поражения почек у детей при ревматических заболеваниях, %

Таким образом, у детей с поражением почек при ревматических заболеваниях выявлены достоверные различия в параметрах эндотелиальной дисфункции и цитокинового статуса по сравнению с группой пациентов, страдающих ревматическими заболеваниями без поражения почек.

Доказано, что уровни показателей дисфункции эндотелия, таких как липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, эндотелин-1, гомоцистеин, ингибитор активации плазминогена 1-го типа, а также показатели цитокинового статуса (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, просклеротического ТФР- β , МСР-1), достоверно выше у детей со вторичными нефропатиями при ревматических заболеваниях по сравнению с пациентами, у которых ревматические заболевания не сопровождаются поражением почек ($p < 0,05$).

В результате проведённого исследования выявленная взаимосвязь показателей функционального состояния почек, в виде повышения МАУ, снижения

СКФ, снижения параметров внутривидочечной гемодинамики с одномоментным повышением уровня маркеров эндотелиальной дисфункции, уровнем провоспалительных, просклеротических цитокинов и факторов роста в моче, позволяет рассматривать данные показатели как маркеры почечного повреждения у детей с ревматическими заболеваниями.

4.2. Характеристика полиморфных маркеров генов у пациентов со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях

Известно, что влияние мутаций генов, кодирующих ферменты фолатного цикла, на метаболизм гомоцистеина приводят к наиболее выраженному повышению уровня гомоцистеина в крови и наблюдаются у пациентов, имеющих генетические аномалии двух ферментов одновременно – метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR C677T) и метионинсинтазаредуктазы (MTRR Ile22Met) [76]. Полиморфизм в гене MTHFR C677T приводит к увеличению концентрации гомоцистеина, что существенно влияет на прогрессирование нефропатий, которые проявляются быстрее у пациентов с генотипом T/T или C/T и при наличии ген-генных ассоциаций генов системы гемостаза и фолатного цикла [7]. Повышение уровня гомоцистеина в крови закономерно приводит к развитию гиперкоагуляционных сдвигов в функционировании системы гемостаза за счёт увеличения активности прокоагулянтного звена и угнетения ряда антикоагулянтных механизмов [12].

Нами проведён анализ распределения частот генотипов генов MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G, EDN1 G7244T, EDN1 G7000A, ФНО G4682A с помощью таблицы сопряжённости 2×2 . Рассчитано отношение шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом. Отношение шансов позволило оценить связь между развитием нефропатий при ревматических заболеваниях у детей и наследственной отягощённостью (Таблица 16).

Таблица 16 – Распределения частот генотипов фолатного цикла, эндотелина-1 и ФНО- α у детей с ревматическими заболеваниями

| Ген | Генотип | Дети с РЗ с ПП, % | | Дети с РЗ без ПП, % | | ОШ | 95 % ДИ | p |
|-----------------------------|---------|-------------------|---------|---------------------|---------|-------|-----------|--------|
| | | Число | Процент | Число | Процент | | | |
| MTHFR C677T | C/C | 13 | 25,81 | 12 | 28,13 | 1,0 | – | – |
| | C/T | 15 | 29,03 | 22 | 50,00 | 0,6 | 0,1–2,2 | > 0,05 |
| | T/T | 23 | 45,16 | 9 | 21,88 | 2,25 | 0,6–8,3 | > 0,05 |
| MTR A2756G | A/A | 10 | 19,35 | 20 | 45,45 | 1,0 | – | – |
| | A/G | 16 | 32,26 | 17 | 39,39 | 1,9 | 0,5–6,7 | > 0,05 |
| | G/G | 25 | 48,39* | 6 | 15,15* | 7,5 | 1,8–29,9 | < 0,05 |
| MTHFR A1298C | A/A | 8 | 16,13 | 16 | 36,36 | 1,00 | – | – |
| | A/C | 15 | 29,03 | 22 | 51,52 | 1,2 | 0,3–4,7 | > 0,05 |
| | C/C | 28 | 54,84* | 5 | 12,12 | 10,2* | 2,2–46,09 | < 0,05 |
| MTRR A66G | A/A | 6 | 12,90 | 18 | 42,42 | 1,0 | – | – |
| | A/G | 23 | 45,16 | 20 | 45,45 | 3,2 | 0,8–12,3 | > 0,05 |
| | G/G | 22 | 41,94* | 5 | 12,12* | 11,37 | 2,3–55,12 | < 0,05 |
| EDN1 G7244T | G/G | 23 | 45,16 | 16 | 36,36 | 1,0 | – | – |
| | G/T | 20 | 38,71 | 25 | 57,58 | 0,5 | 0,1–1,5 | > 0,05 |
| | T/T | 8 | 16,13 | 2 | 6,06 | 2,14 | 0,3–13,12 | > 0,05 |
| EDN1 G7000A RS1800629 | G/G | 13 | 25,81 | 18 | 42,42 | 1,0 | – | – |
| | G/A | 23 | 45,16 | 18 | 42,42 | 1,75 | 0,5–5,48 | > 0,05 |
| | A/A | 15 | 29,03 | 6 | 15,15 | 3,15 | 0,7–12,7 | > 0,05 |
| ФНО G4682A | G/G | 16 | 32,26 | 16 | 36,36 | 1,0 | – | – |
| | G/A | 22 | 41,94 | 20 | 45,45 | 1,04 | 0,3–3,19 | > 0,05 |
| | A/A | 13 | 25,81 | 7 | 18,18 | 1,06 | 0,4–6,17 | > 0,05 |

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Анализ распределения частот генотипов и аллелей по полиморфному варианту гена MTHFR C677T, EDN1 G7244T, ФНО G4682A не выявил статистически значимых различий в сравниваемых группах пациентов ($p = 0,068$, $p = 0,487$, $p = 0,673$ соответственно) ($p > 0,05$).

Анализ распределения частот генотипов и аллелей по полиморфному варианту MTHFR A1298C выявил статистически значимые различия в сравниваемых группах пациентов ($p = 0,001$). Установлено, что частота гомозиготного по мутантному аллелю генотипа C/C достоверно чаще отмечалась у детей со вторичными нефропатиями при РЗ по сравнению с детьми с РЗ без ПП (54,84 %, ОШ – 10,2, 95 % ДИ – 2,2–46,09) ($p < 0,001$).

В результате сравнительного анализа распределения частот генотипов и аллелей по полиморфному варианту MTRR A66G было выявлено достоверное различие в исследуемых выборках по частоте генотипа G/G у детей со вторичными нефропатиями при ревматических заболеваниях по сравнению с детьми с ревматическими заболеваниями без поражения почек (41,94 %, ОШ – 11,37, 95 % ДИ – 2,3–55,12) ($p = 0,009$).

В результате сравнительного анализа распределения частот генотипов и аллелей по полиморфному варианту MTR A2756G было выявлено достоверное различие в исследуемых выборках по частоте генотипа G/G у детей со вторичными нефропатиями при ревматических заболеваниях по сравнению с детьми с ревматическими заболеваниями без поражения почек (48,39 %, ОШ – 7,5, 95 % ДИ – 1,8–29,9) ($p = 0,002$).

На основании проведённого анализа установлено, что для детей со вторичными нефропатиями при ревматических заболеваниях характерна высокая частота встречаемости генотипа C/C гена MTHFR A1298C, генотипа G/G гена MTRR A66G, генотипа G/G гена MTR A2756G. При оценке зависимости показателя среднего уровня гомоцистеина в моче от показателя MTHFR A1298C были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,023$). Высокий уровень гомоцистеина в моче отмечался у пациентов с поражением почек при ревматических заболеваниях при наличии C/C или A/C генотипа гена MTHFR A1298C ($p = 0,023$) (Используемый метод: критерий Краскела – Уоллиса) (Таблица 17).

Таблица 17 – Корреляционные взаимосвязи показателей уровня гомоцистеина в моче и полиморфизма гена MTHFR A1298C у детей с поражением почек при ревматических заболеваниях

| Показатель | Категория | Уровень гомоцистеина, нг/мл | | n | p |
|---|-----------|-----------------------------|--------------------------------|----|--------|
| | | Me | Q ₁ –Q ₃ | | |
| MTHFR A1298C | A/A | 506,295 | 269,245–847,179 | 11 | 0,023* |
| | A/C | 604,101 | 384,757–2088,892 | 18 | |
| | C/C | 258,156 | 175,057–649,409 | 20 | |
| * Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$). Примечание – Используемый метод: критерий Краскела – Уоллиса ($p = 0,023$). | | | | | |

При оценке зависимости показателя среднего уровня ГЦ в сыворотке от генотипов гена MTRR A66G были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,013$). Высокий уровень гомоцистеина в крови отмечался у пациентов с поражением почек при РЗ при наличии G/G или A/G генотипа гена MTR A66G ($p = 0,013$) (Используемый метод: критерий Краскела – Уоллиса) (Таблица 18).

Таблица 18 – Корреляционные взаимосвязи показателей уровня гомоцистеина в крови и полиморфизма гена MTRR A66G у детей с поражением почек при ревматических заболеваниях

| Показатель | Категория | Уровень гомоцистеина в сыворотке, нг/мл | | n | p |
|---|-----------|---|--------------------------------|----|--------|
| | | Me | Q ₁ –Q ₃ | | |
| MTRR A66G | A/A | 6488,648 | 6437,785–6546,776 | 11 | 0,013* |
| | A/G | 6663,034 | 6401,454–6779,292 | 23 | |
| | G/G | 5980,019 | 5812,899–6441,418 | 15 | |
| * Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$). Примечание – Используемый метод: критерий Краскела – Уоллиса ($p = 0,013$). | | | | | |

При оценке зависимости показателя среднего уровня эндотелина в моче от генотипов гена EDN1 G7244T были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,049$). Высокий уровень эндотелина в моче отмечался у пациентов с поражением почек при ревматических заболеваниях при наличии T/T или G/T генотипа гена EDN1 G7244T ($p = 0,013$) (Используемый метод: критерий Краскела – Уоллиса) (Таблица 19).

Таблица 19 – Корреляционные взаимосвязи показателей уровня эндотелина в моче и полиморфизма гена EDN1 G7244T у детей с поражением почек при ревматических заболеваниях

| Показатель | Категория | Уровень эндотелина, пг/мл | | n | p |
|---|-----------|---------------------------|--------------------------------|----|--------|
| | | Me | Q ₁ –Q ₃ | | |
| EDN1 G7244T | G/G | 27,352 | 16,738–31,142 | 18 | 0,049* |
| | G/T | 32,558 | 17,920–36,645 | 24 | |
| | T/T | 6,243 | 6,243–17,285 | 7 | |
| * Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$). Примечание – Используемый метод: критерий Краскела – Уоллиса ($p = 0,049$). | | | | | |

При оценке зависимости показателя среднего уровня эндотелина в моче от генотипов гена EDN1 G7000A были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,026$). Высокий уровень эндотелина в моче отмечался у пациентов с поражением почек при ревматических заболеваниях при наличии A/A генотипа гена EDN1 G7000A ($p = 0,026$) (Используемый метод: критерий Краскела – Уоллиса) (Таблица 20).

Таблица 20 – Корреляционные взаимосвязи показателей уровня эндотелина в моче и полиморфизма гена EDN1 G7000A RS1800629 у детей с поражением почек при ревматических заболеваниях

| Показатель | Категория | Уровень эндотелина, пг/мл | | n | p |
|---|-----------|---------------------------|--------------------------------|----|--------|
| | | Me | Q ₁ –Q ₃ | | |
| EDN1 G7000A | G/G | 27,352 | 16,897–32,624 | 15 | 0,026* |
| | G/A | 18,784 | 7,260–33,020 | 23 | |
| | A/A | 46,465 | 26,363–62,269 | 11 | |
| * Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$). Примечание – Используемый метод: критерий Краскела – Уоллиса ($p = 0,026$). | | | | | |

Установлены корреляционные взаимосвязи полиморфных вариантов генов MTR A2756G, MTHFR A1298C, MTRR A66G при нефропатиях у детей с ревматическими заболеваниями с показателями скорости клубочковой фильтрации, микроальбуминурии, параметрами внутрипочечной гемодинамики по данным ультразвукового исследования с доплерографией.

При анализе уровня скорости клубочковой фильтрации в зависимости от полиморфизма гена MTR A2756G установлены статистически значимые различия в группах детей с поражением почек при ревматических заболеваниях по сравнению с детьми с ревматическими заболеваниями без патологии почек ($p = 0,033$). Установлено, что снижение скорости клубочковой фильтрации прямо пропорционально наличию генотипа GG, ответственного за развитие патологических состояний. Нами не установлено зависимости скорости клубочковой фильтрации от полиморфизма генов MTHFR A1298C, MTR A66G ($p = 0,054$) (Таблица 21).

Таблица 21 – Анализ показателя скорости клубочковой фильтрации в зависимости от показателя MTR A2756G

| Показатель | Категория | СКФ, мл/ч | | n | p |
|---|-----------|----------------|--|---|--------|
| | | (M ± SD)/Me | 95 % ДИ / Q ₁ –Q ₃ | | |
| MTR A2756G | AA | 130,00 ± 10,69 | 120,11–139,89 | 7 | 0,033* |
| | AG | 132,56 ± 33,54 | 104,53–160,60 | 8 | |
| | GG | 106,35 ± 19,55 | 90,00–122,70 | 8 | |
| * Различия показателей статистически значимы (p < 0,05). Примечание – Используемый метод: критерий Краскела – Уоллиса (p = 0,033). | | | | | |

При сравнительном анализе уровня микроальбуминурии и полиморфизма генов MTHFR A1298C, MTR A66G установлены статистически значимые различия в группах детей с поражением почек при РЗ по сравнению с детьми с РЗ без патологии почек (p = 0,005, p = 0,048 соответственно). Установлено, что появление микроальбуминурии у детей с ревматическими заболеваниями достоверно чаще отмечалось при наличии генотипа CC гена MTHFR A1298C, генотипа GG гена MTR A66G, ответственных за развитие патологических состояний. Нам не удалось выявить значимых различий при анализе взаимосвязи микроальбуминурии и гена MTR A2756G (p = 0,068) (Таблица 22).

Таблица 22 – Анализ показателя микроальбуминурии в зависимости от показателей MTR A2756G, MTHFR A1298C, MTR A66G

| Показатель | Категория | МАУ, мг/л | | n | p |
|--|-----------|-----------|--------------------------------|----|--|
| | | Me | Q ₁ –Q ₃ | | |
| MTR A2756G | AA | 0,00 | 0,00–0,00 | 20 | 0,068 |
| | AG | 0,00 | 0,00–0,21 | 22 | |
| | GG | 0,00 | 0,00–0,74 | 20 | |
| MTHFR A1298C | AA | 0,00 | 0,00–0,00 | 16 | 0,005* p _{CC-AA} = 0,010 p _{CC-AC} = 0,016 |
| | AC | 0,00 | 0,00–0,00 | 25 | |
| | CC | 0,10 | 0,00–0,74 | 21 | |
| MTR A66G | AA | 0,00 | 0,00–0,00 | 18 | 0,048* p _{GG-AA} = 0,043 |
| | AG | 0,00 | 0,00–0,17 | 27 | |
| | GG | 0,00 | 0,00–0,74 | 17 | |
| * Различия показателей статистически значимы (p < 0,05). Примечание – Используемый метод: критерий Краскела – Уоллиса (p = 0,005, p = 0,048). | | | | | |

При сравнительном анализе показателей параметров внутрисочечной гемодинамики по данным ультразвукового исследования с доплерографией и полиморфизма генов MTR A2756G, MTHFR A1298C, MTR A66G установлены статистически значимые различия в группах детей с поражением почек при ревматических заболеваниях по сравнению с детьми с ревматическими заболеваниями без патологии почек. Установлено, что уменьшение систолической и диастолической скоростей кровотока у детей с РЗ достоверно чаще отмечались при наличии генотипа GG гена MTR A2756G ($p = 0,025$), генотипа CC гена MTHFR A1298C ($p = 0,019$, $p = 0,018$ соответственно), генотипа GG гена MTR A66G ($p = 0,016$, $p = 0,034$ соответственно), ответственных за развитие патологических состояний (Таблица 23).

Таблица 23 – Анализ показателей внутрисочечной гемодинамики в зависимости от показателей MTR A2756G, MTHFR A1298C, MTR A66G

| Показатель | | Vs | | n | p | Vd | | n | p |
|-----------------|----|-------|--------------------------------|----|--|-------|--------------------------------|----|-------------------------------|
| | | Me | Q ₁ –Q ₃ | | | Me | Q ₁ –Q ₃ | | |
| MTR A2756G | AA | 95,00 | 82,42– 119,50 | 20 | 0,025* $p_{GG-AA} = 0,032$ | 26,20 | 21,98– 31,02 | 20 | 0,086 |
| | AG | 99,00 | 78,00– 111,00 | 23 | | 29,00 | 21,40– 37,35 | 23 | |
| | GG | 75,20 | 73,30– 89,95 | 19 | | 20,60 | 19,45– 27,80 | 19 | |
| MTHFR A1298C | AA | 94,50 | 82,42– 115,00 | 16 | 0,019* $p_{CC-AC} = 0,027$ | 26,20 | 21,03– 29,48 | 16 | 0,018* $p_{CC-AC} = 0,016$ |
| | AC | 99,50 | 79,10– 117,00 | 26 | | 29,65 | 24,57– 34,55 | 26 | |
| | CC | 75,20 | 73,47– 94,93 | 20 | | 21,40 | 19,53– 25,70 | 20 | |
| MTR A66G | AA | 99,00 | 90,00– 119,00 | 17 | 0,016* $p_{GG-AA} = 0,026$ $p_{GG-AG} = 0,030$ | 26,00 | 20,60– 31,40 | 17 | 0,034* $p_{GG-AG} = 0,028$ |
| | AG | 98,35 | 76,75– 114,00 | 28 | | 29,00 | 23,07– 33,50 | 28 | |
| | GG | 75,20 | 73,50– 85,00 | 17 | | 19,60 | 19,30– 25,60 | 17 | |

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Примечание – Используемый метод: критерий Краскела – Уоллиса.

Таким образом, по результатам проведённого исследования у детей со вторичными нефропатиями при ревматических заболеваниях отмечается значимое повышение частоты гомозиготного генотипа CC гена MTHFR A1298C, гомозиготного генотипа GG гена MTRR A66G, гомозиготного генотипа GG гена MTR A2756G по сравнению с детьми с ревматическими заболеваниями без поражения почек, которые являются немодифицируемыми факторами риска вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях.

Глава 5. РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ВТОРИЧНЫХ НЕФРОПАТИЙ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ

Для выявления наиболее значимых маркеров развития нефропатий у детей с ревматическими заболеваниями выполнен регрессионный анализ. Получена статистически значимая модель (скорректированный R2 равен 0,89, значение p менее 0,001) (Таблица 24).

Таблица 24 – Маркеры поражения почек у детей при РЗ

| R = 0,957; R2 = 0,91; скорректированный R2 = 0,895; F (5,20) = 44,311, p < 0,001 | | | | | |
|--|---------|-----------------------|-------------------|------|---------|
| Уровень | | Коэффициент (95 % ДИ) | Статистика Вальда | ОШ | p |
| ЭТ-1 | в моче | 0,41 (0,40; 0,42) | 6,45 | 1,60 | < 0,001 |
| | в крови | -0,70 (-0,61; -0,79) | -3,00 | 1,42 | < 0,001 |
| ТФР-β | в моче | -0,18 (-0,11; -0,25) | -0,61 | 1,23 | 0,01 |
| | в крови | 0,22 (0,29; 0,29) | 1,21 | 0,41 | 0,008 |
| ГЦ в моче | | 0,16 (0,11; 0,23) | 0,06 | 1,03 | 0,03 |

Научно доказано: эндотелин-1, ТФР-β в крови и моче и гомоцистеин в моче являются наиболее информативными маркерами поражения почек у детей с ревматическими заболеваниями и могут быть использованы как дополнительные критерии ранней диагностики поражения почек у детей с ревматическими заболеваниями.

В результате проведённого регрессионного анализа получено наиболее информативное уравнение регрессии, описывающее вероятность формирования нефропатий при ревматических заболеваниях у детей и включающее в себя уровень эндотелина-1 в сыворотке и моче, ТФР-β в сыворотке и моче и уровень гомоцистеина в моче:

$$P = 1 / (1 + e^z) \times 100 \%, \quad (3)$$

$$Z = 873,6 - 3,00 \times X_{\text{ЭТ-1}_{\text{сыв}}} + 6,45 \times X_{\text{ЭТ-1}_{\text{мочи}}} - 0,61 \times X_{\text{ТФР-}\beta_{\text{мочи}}} + 1,2 \times X_{\text{ТФР-}\beta_{\text{сыв}}} + 0,06 \times X_{\text{ГЦ}_{\text{в моче}}} \quad (4)$$

где P – вероятность развития нефропатии у детей с ревматическими заболеваниями;

e^z – число Эйлера, равное 2,71;

Z – стандартное уравнение регрессии;

$X_{ЭТ-1\text{ сыв}}$ – уровень эндотелина-1 в сыворотке крови;

$X_{ЭТ-1\text{ мочи}}$ – уровень эндотелина-1 в моче;

$X_{ТФР-β\text{ мочи}}$ – уровень ТФР-β в моче;

$X_{ТФР-β\text{ сыв}}$ – уровень ТФР-β в сыворотке крови;

$X_{ГЦ\text{ в моче}}$ – уровень гомоцистеина в моче.

Пороговое значение полученной регрессионной модели было определено при помощи метода ROC-анализ. Площадь (AUC) ROC-кривой составила 0,85, что свидетельствует о высокой прогностической ценности полученной модели ($p < 0,05$) (Рисунок 19).

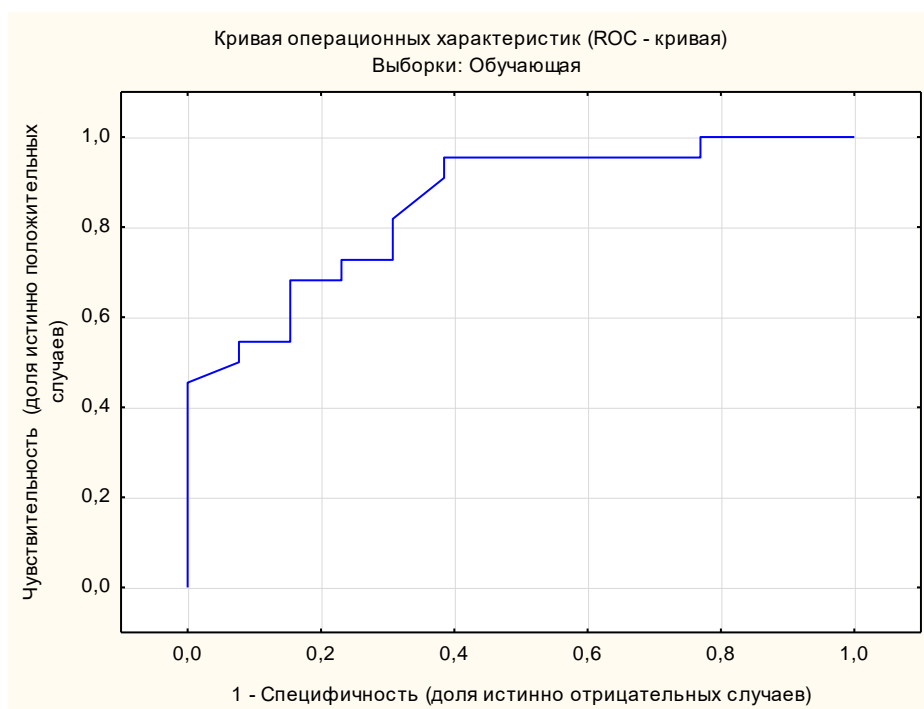


Рисунок 19 – ROC-кривая для модели прогноза развития нефропатий у детей с ревматическими заболеваниями

Площадь ROC-кривой составила 0,85, что свидетельствует о высокой прогностической ценности полученной модели ($p < 0,05$).

Если в результате расчёта уравнений линейной регрессии уровень показателей будет в указанных диапазонах: эндотелин-1 крови – 264,55–322,49 пг/мл; эндотелин-1 мочи – 20,5–36,21 пг/мл; ТФР-β крови – 53,77–

97,57 пг/мл; – ТФР-β мочи – 69,91–143,17 пг/мл; ГЦ мочи – 399,87–1500,65 нг/мл; то это свидетельствует о риске формирования поражения почек у детей с РЗ.

На основе проведённого исследования разработан алгоритм ранней диагностики поражения почек у детей с ревматическими заболеваниями, позволяющий выявить наличие поражения почек у детей с ревматическими заболеваниями, используя данные об уровнях ЭТ-1, ТФР-β в крови и моче, гомоцистеина в моче, а также информацию о полиморфизме генов фолатного цикла (MTR A2756G, MTHFR A1298C, MTRR A66G) с вероятностью 85 %. Данный алгоритм может быть рекомендован для нефрологов и ревматологов в их практике для раннего выявления поражения почек у детей с ревматическими заболеваниями (Рисунок 20).

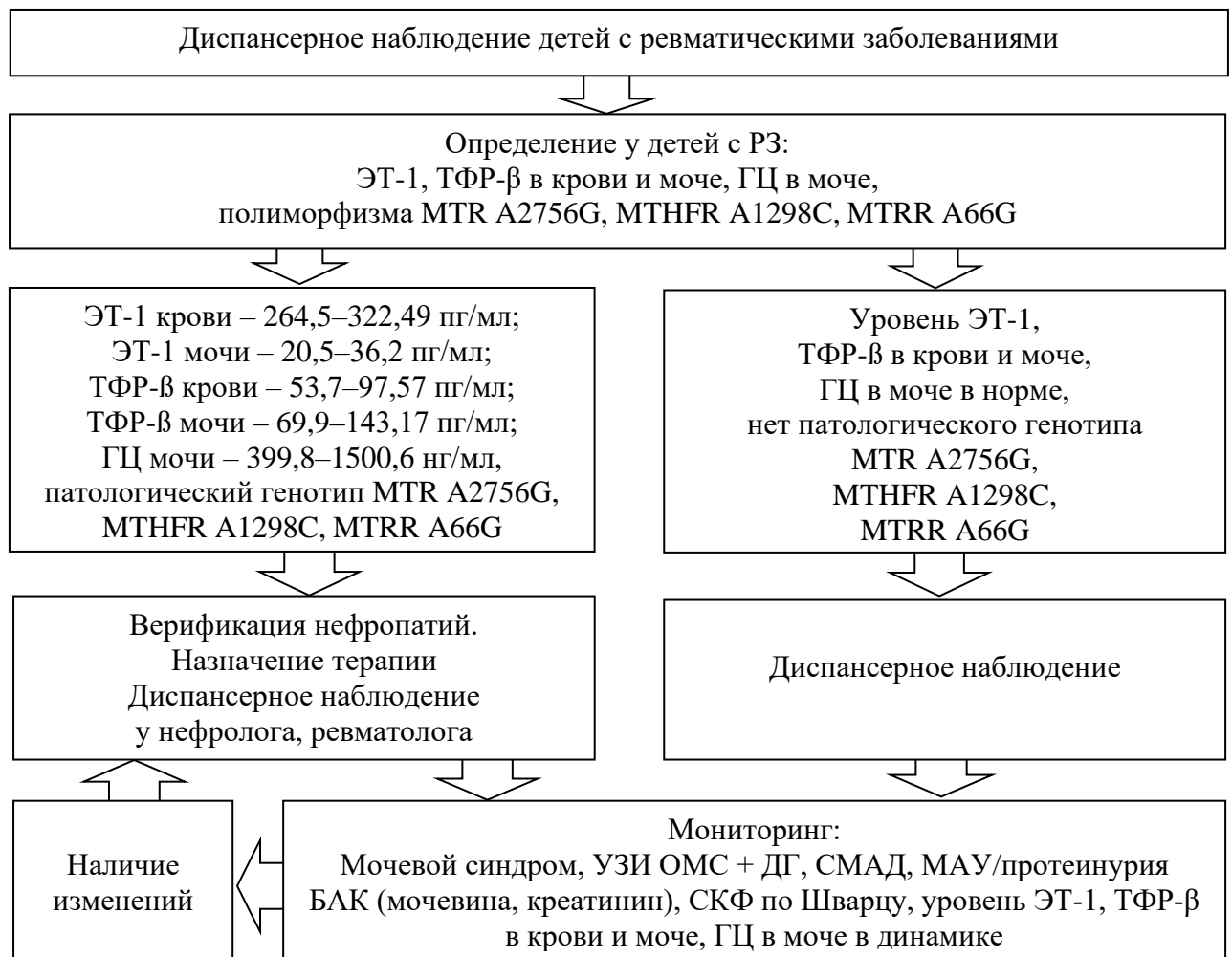


Рисунок 20 – Алгоритм ранней диагностики поражения почек при ревматических заболеваниях у детей

Клинические примеры

Клинический пример 1. Даниил Ш., 10 лет, находился на диспансерном учёте у участкового врача-педиатра, нефролога и ревматолога. Из анамнеза заболевания известно: ребёнок госпитализирован в специализированное нефрологическое отделение ГАУЗ «ГКБ № 6» города Оренбурга. Проведён нефрологический консилиум, установлен диагноз «системный микротромбоваскулит, тяжёлая форма (кожнопочечная), осложнённая постваскулитным нефритом». Функция почек сохранена. В динамике болезни: патологический мочевого синдром: протеинурия нефротического типа – до 3 г/сут, в разовой моче – 2,8 г/л, гематурия – эритроцитов большое количество. Ребёнку назначена базисная терапия: преднизолон – 60 мг/сут, проведено 5 пульсов метилпреднизолона – 20 мг/кг (900 мг), 2 пульса циклофосфаном – 15 мг/кг (600 мг), каждые 14 дней из расчёта 15 мг/кг – 600 мг, затем 4 пульса циклофосфана ежемесячно, 20 мг/кг (900–1000 мг). С нефропротективной целью назначен эналаприл 2,5 мг/сут, сопроводительная терапия. На фоне проводимой терапии состояние с положительной динамикой, суточная протеинурия стабильно отрицательная, СКФ – 112 мл/мин (гиперфльтрация). На СМАД лабильная систолическая артериальная гипертензия. После выписки наблюдался участковым педиатром и педиатром-нефрологом. Ребёнок неоднократно поступал в стационар для контроля, проведения коррекции терапии. Проведено лечение: преднизолон – 25 мг / 48 ч по чётным дням, эналаприл. В связи с тяжестью заболевания и признаками прогрессирования почечной патологии ребёнку было показано проведение биопсии, генетических исследований. Учитывая лабильную систолическую артериальную гипертензию, нарастание суточной протеинурии пренефротического типа до 0,7 г/л на фоне иммуносупрессивной терапии, ребёнок госпитализирован для оказания высокотехнологичной помощи в педиатрическое отделение № 1 (нефрология) клиники ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России. В отделении нефрологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России проведена морфобиопсия. Установлен морфологический вариант нефрита: мезангиопролиферативный гломерулонефрит с сегментарным

гломерулосклерозом отдельных капиллярных петель, в структуре IgA-нефропатии. Рекомендовано: продолжить терапию преднизолоном с последующим снижением до 10 мг / 48 ч, в терапию подключён майфортин по 360 мг 2 раза в день – утро и вечер, в течение 6 месяцев. Продолжить сопроводительную терапию при стероидной терапии (омепразол, препараты кальция, калия, витамин Д₃). С нефропротективной целью получал эналаприл 5 мг/сут. При последующем стационарном обследовании: функция почек сохранена, на фоне эналаприла артериальной гипертензии нет. При амбулаторном наблюдении в ОАМ патологических изменений не выявлено, суточная протеинурия – 0,2 г/л, отмечалось однократное повышение уровня креатинина до 117 мкмоль/л. При последующем стационарном обследовании через 3 месяца: функция почек сохранена, СКФ – 112 мл/мин. Преднизолон отменён полностью. При последующем стационарном обследовании через 6 месяцев: СКФ по Шварцу – 135 мл/мин (гиперфльтрация), суточная протеинурия отрицательная, МАУ – 0,03 г/л, ОАМ без патологических изменений. На СМАД артериальной гипертензии на фоне эналаприла 5 мг/сут нет. Проведено УЗИ почек и доплерография почечных сосудов, определены показатели эндотелиальной дисфункции и профиброгенных медиаторов в крови и моче.

Результаты доплерографии почечных сосудов:

- Систолическая скорость кровотока: 68,2 мм/с.
- Диастолическая скорость кровотока: 12,2 мм/с.
- Индекс резистентности (Ri): 0,55.
- Пульсационный индекс (Pi): 0,87.

Показатели эндотелиальной дисфункции и профиброгенных медиаторов в крови и моче:

- Эндотелин-1 в крови: 370,17 пг/мл.
- Эндотелин-1 в моче: 8,27 пг/мл.
- Трансформирующий фактор роста бета в крови: 176,8 пг/мл.
- Трансформирующий фактор роста бета в моче: 64,9 пг/мл.
- Гомоцистеин в моче: 415,2 нг/мл.

Генотип MTR A2756G: GG (гомозигота) – патология.

По результатам обследования пациента выявлены патогенетические факторы вторичных нефропатий, включая нарушение внутрпочечной гемодинамики, гиперфльтрацию, микроальбуминурию, а также повышенные уровни показателей эндотелиальной дисфункции. Особое внимание уделяется выявленному генотипу гена MTR A2756G, предрасполагающему к развитию патологического состояния.

Эти данные свидетельствуют о наличии вторичных нефропатий у пациента с ревматическим заболеванием. Важно принять меры для контроля и управления этими патогенетическими факторами, также возможно потребуется дальнейшее обследование и разработка индивидуального плана лечения для улучшения состояния почек и предотвращения дальнейших осложнений.

Клинический пример 2. Александр Ю., 16 лет, состоит на диспансерном учёте у участкового врача-педиатра, нефролога и ревматолога с диагнозом «постваскулитный нефрит: изолированный мочевого синдром (микрогематурия). ХБП 1-й степени. Геморрагический васкулит, реконвалесцент».

При обследовании диагностировано: гиперфльтрация (СКФ – 139 мл/мин); микроальбуминурия положительная, 50 мг/л; УЗИ почек – диффузные изменения почек (повышенная эхогенность почек), линейные гиперэхосигналы в просвете почечного синуса; на доплерографии почечных сосудов: систолическая скорость кровотока – 105 мм/с, диастолическая скорость кровотока – 8,12 мм/с, индекс резистентности – 0,60, пульсационный индекс – 0,92.

По данным СМАД артериальной гипертензии нет. Проведено определение показателей эндотелиальной дисфункции в крови и моче: эндотелина-1 крови – 347,37 пг/мл, эндотелина-1 мочи – 6,243 пг/мл, ТФР-β крови – 118,5 пг/мл, ТФР-β мочи – 98,3 пг/мл, гомоцистеин мочи – 902,1 нг/мл; MTHFR A1298C – генотип CC – патология (гомозигота); MTR A2756G – генотип GG – патология (гомозигота); MTRR A66G – генотип GG – патология (гомозигота).

По результатам обследования у пациента выявлено повышение уровня показателей эндотелиальной дисфункции и выявлены генотипы генов MTR A2756G, MTHFR A1298C, MTRR A66G, предрасполагающие к патологическому

состоянию. Эти факторы совмещаются с патогенетическими аспектами повреждения почек, такими как нарушение внутрпочечной гемодинамики, гиперфльтрация и микроальбуминурия.

Эти результаты свидетельствуют о наличии вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях у данного пациента.

Клинический пример 3. Кирилл П., 10 лет, находился на стационарном обследовании и лечении на гематологических койках кардиологического отделения ОДКБ с диагнозом «геморрагический васкулит, тяжёлая форма с кожно-суставным, абдоминальным синдромом, острое течение. Нефрит при васкулите без нарушения функции почек».

При обследовании диагностировано: суточный белок – 0,795 г/сут; в ОАМ эритроциты – до 50 п/з; СКФ по пробе Реберга СКФ – 141 мл/мин, канальцевая реабсорбция – 99,3 %. УЗИ почек – увеличение размеров почек, умеренные диффузные изменения паренхимы; на доплерографии почечных сосудов: систолическая скорость кровотока – 85 мм/с, диастолическая скорость кровотока – 19,3 мм/с, индекс резистентности – 0,64, пульсационный индекс – 0,87. По данным СМАД артериальная гипертензия не выявлена. Определены показатели эндотелиальной дисфункции в крови и моче: эндотелина-1 крови – 339,47 пг/мл, эндотелина-1 мочи – 11,1 пг/мл, ТФР-β крови – 111,2 пг/мл, ТФР-β мочи – 139,4 пг/мл; гомоцистеин мочи – 725,1 нг/мл; MTHFR A1298C – генотип CC – патология (гомозигота); MTR A2756G – генотип GG – патология (гомозигота); MTRR A66G – генотип GG – патология (гомозигота).

При обследовании у пациента выявлены нарушение функции почек в сочетании с повышением уровня показателей эндотелиальной дисфункции и наличием патологического генотипа гена MTR A2756G, MTHFR A1298C, MTRR A66G, что свидетельствует о вторичной нефропатии у пациента с ревматическим заболеванием.

Клинический пример 4. Лилианна К., 10 лет, находилась на стационарном обследовании и лечении на гематологических койках кардиологического

отделения ОДКБ с диагнозом «геморрагический васкулит, кожно-суставная форма».

При обследовании: в ОАМ эритроцитов нет, белок отсутствует; СКФ по формуле Шварца – 111 мл/мин, канальцевая реабсорбция – 99,3 %. УЗИ почек – форма обычная, контуры: ровные, кортико-медуллярная дифференциация прослеживается, паренхима: область ворот – 10 мм, эхогенность обычная, чашечно-лоханочная система: не дилатирована. Левая: расположение: норма, размеры: длина – 71 мм, ширина – 27 мм, форма обычная, контуры: ровные, кортико-медуллярная дифференциация прослеживается, паренхима: область ворот – 11 мм, эхогенность обычная, чашечно-лоханочная система: не дилатирована. Заключение: без видимой патологии; на доплерографии почечных сосудов: кровоток до капсулы. По данным СМАД артериальная гипертензия не выявлена. При оценке показателей функции эндотелия в крови и моче выявлено: уровень эндотелина-1 крови – 233,3 пг/мл, эндотелина-1 мочи – 16,1 пг/мл, ТФР- β крови – 26,9 пг/мл, ТФР- β мочи – 58,9 пг/мл, гомоцистеин мочи – 115,6 нг/мл; у пациентки не обнаружен патологический генотип MTHFR A1298C; MTR A2756G; MTRR A66G.

Таким образом, у данной пациентки при обследовании нарушений функции почек не выявлено. Показатели функции эндотелия в пределах нормы, не выявлены генотипы генов, ответственных за предрасположенность к формированию патологии почек. Следовательно, данная пациентка не входит в группу риска по формированию вторичных нефропатий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика вторичных поражений почек при ревматических заболеваниях у детей требует особого внимания в педиатрии и нефрологии [18, 19, 43, 23, 41, 129, 166].

Раннее выявление ренального поражения у детей с ревматическими заболеваниями по-прежнему представляет трудности [168]. В настоящее время по-прежнему остаётся актуальной необходимость разработки критериев для ранней диагностики вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях у детей. В патогенезе развития вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях широко обсуждается роль эндотелиальной дисфункции и изменения цитокинового статуса [63, 23, 171]. Исследование патогенетических факторов, способствующих формированию вторичных нефропатий, позволит своевременно выявлять доклинические стадии заболевания и эффективно проводить профилактические мероприятия.

В современных научных исследованиях активно обсуждается влияние идентифицированных генов-кандидатов и их мутаций на возникновение вторичных нефропатий у детей. Актуальным представляется оценка взаимосвязи потенциальных ассоциаций мутаций и аллельного полиморфизма генов с клинико-параклиническими вариантами патологии почек у детей с ревматическими заболеваниями [167, 60, 65].

Изучение генетических и патогенетических аспектов формирования нефропатий у детей с ревматическими заболеваниями необходимо для идентификации группы пациентов с высоким риском развития вторичных нефропатий.

Выявление генетических и патогенетических факторов формирования нефропатий у детей с ревматическими заболеваниями позволит повысить эффективность диагностики патологии почек, так как носительство значимых генов или полиморфных аллелей влияет на формирование и течение заболевания, что имеет высокую теоретическую и практическую значимость.

Но до настоящего времени недостаточно научных исследований, посвящённых оценке сочетания генетических и клинико-патогенетических

факторов, влияющих на формирование вторичных нефропатий у детей с ревматическими заболеваниями.

В соответствии с поставленной целью и задачами проведено настоящее исследование за период с 2010 по 2023 год.

Настоящее исследование выполнено на базе кафедры поликлинической педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующий кафедрой поликлинической педиатрии – д. м. н., доцент И. В. Зорин), на базе ГАУЗ «ОДКБ» (главный врач И. В. Воропаев), ГАУЗ «ДГКБ» города Оренбурга (главный врач Д. В. Нефедов), Клиники адаптационной терапии ОрГМУ (главный врач А. Ю. Нагин), специальные методы исследования проводились на базе лаборатории научно-инновационного центра координации исследований ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (заведующий – д. м. н., доцент А. С. Паньков).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (Протокол заседания ЛЭК ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России № 256 от 25 сентября 2020 года). Все пациенты были подробно проинформированы о применяемых методиках, последовательности проведения исследований, возможности отказа от участия в ходе исследования. Получено письменное согласие на участие в исследовании.

На первом этапе проведён ретроспективный анализ 298 историй болезни детей с ревматическими заболеваниями за период 2010–2020 годов.

В результате анализа выделены группы:

1) пациенты со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях ($n = 51$), в том числе с системной красной волчанкой ($n = 16$), ревматоидным артритом ($n = 18$), геморрагическим васкулитом ($n = 17$);

2) дети с ревматическими заболеваниями без поражения почек ($n = 43$).

Критериями включения детей в основную группу являлись: наличие у ребёнка вторичного поражения почек при ревматических заболеваниях (СКВ, РА, ГВ), а также: пациенты, условно здоровые, в возрасте от 1 года до 17 лет,

добровольное информированное согласие родителей ребёнка на участие в клиническом исследовании, отсутствие первичного заболевания почек.

Критериями исключения из исследования являлись: отказ родителей от участия в клиническом испытании, наличие у ребёнка первичного острого или хронического заболевания почек.

Диагноз системной красной волчанки диагностировался в соответствии с критериями группы международных сотрудничающих клиник системной волчанки (The Systemic Lupus International Collaborating Clinic, SLICC, 2012) и Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, 1997).

Диагноз ревматоидного артрита диагностировался согласно Восточно-Европейским диагностическим критериям, которые включают в себя 16 клинико-рентгенологических и лабораторных признаков.

Диагноз геморрагического васкулита верифицировался согласно критериям Европейской лиги против ревматизма (EULAR, 2010).

На втором этапе проведён анализ клинико-параклинического обследования 124 пациентов с ревматическими заболеваниями и детей контрольной группы ($n = 30$) в возрасте от 7 до 17 лет в течение 3 лет в катамнезе.

На третьем этапе определены показатели функции эндотелия, уровня цитокинов и факторов роста в моче и крови, а также проанализирован полиморфизм генов фолатного цикла (MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G) у детей с нефропатиями при ревматических заболеваниях. Оценена взаимосвязь этих параметров с клинико-параклиническими показателями у детей с поражением почек, разработан алгоритм ранней диагностики вторичного поражения почек при ревматических заболеваниях у детей.

Всем детям проведено измерение уровня параметров в моче и сыворотке крови: эндотелина-1, гомоцистеина, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов; ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, моноцитарного хемотаксического фактора-1, трансформирующего фактора роста β , фактора некроза опухоли α . Определена экскреция цитокинов в моче, включая ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18.

Процедура забора крови для получения сыворотки и плазмы проводилась в утренние часы, до приёма пищи, из подкожных вен локтевого сгиба. Использовалась система Vacutainer, включающая стерильную двустороннюю полую иглу для забора венозной крови, пластиковый фиксатор для иглы и вакуумную пробирку Vacutte объёмом 4 мл с активатором коагуляции. Полученная кровь подвергалась центрифугированию в течение 15 минут при 3000 оборотов в минуту на центрифуге ЦЛМН-Р10-01-Элекон. Сыворотка, полученная после центрифугирования, разливалась по 0,5 мл в полипропиленовые пробирки типа «Эппендорф» (Германия), замораживалась и хранилась при температуре минус 18 °С до момента проведения исследования, но не более трёх месяцев.

Образцы мочи для исследования собирались после проведения гигиенического туалета наружных половых органов и помещались в специальный контейнер. После этого проводилась центрифугация при 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут с использованием центрифуги ЦЛМН-Р10-01-Элекон. Надосадочная жидкость замораживалась в полипропиленовых пробирках типа «Эппендорф» и хранилась при температуре минус 18 °С до проведения анализа. Непосредственно перед анализом образцы биоматериала размораживались при комнатной температуре, перемешивались и подвергались центрифугированию в течение 5 минут при 3000 оборотов в минуту на центрифуге Elmi (Sky Line, Латвия).

Для проведения количественного анализа указанных биомаркеров в крови и моче использовались коммерческие наборы для иммуноферментного анализа от CloudClone Corp. (США). Исследования методом иммуноферментного анализа проводились с использованием многофункционального анализатора «Clima» (Финляндия).

Всем детям проводились специальные методы исследования для оценки полиморфизма генов при вторичных поражениях почек у детей с ревматическими заболеваниями: определение генов компонентов, вовлечённых в патогенез эндотелиальной дисфункции и нарушений цитокинового статуса: метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR (C677T, A1298C), метионинсинтазы – MTR (A2756G), метионинсинтазаредуктазы – MTRR (A66G); фактора некроза опухолей α (G4682A), эндотелина-1 – EDN1 (G7244T, G7000A)

методом аллель-специфической гибридизации в формате полимеразной цепной реакции с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени.

Для выделения ДНК из лейкоцитов крови использовался комплект реагентов для выделения ДНК «Проба ГС» от ООО «НПО ДНК-Технология». ПЦР-амплификация ДНК проводилась для определения полиморфизма генов, упомянутых выше, с использованием наборов, разработанных и произведённых компанией «Синтол». Молекулярно-генетическое исследование проводилось на детектирующем амплификаторе DTlite от ООО «НПО ДНК-Технология».

Функциональное состояние почек оценивали по величине скорости клубочковой фильтрации (клиренс эндогенного креатинина с пересчётом по формуле Schwartz).

Всем детям проводилось суточное мониторирование артериального давления с оценкой среднего значения АД: систолического, диастолического, индекса времени; суточного индекса на аппарате Medicom.

Оценка внутривисцеральной гемодинамики осуществлялась при помощи ультразвукового исследования почек с применением дуплексного доплеровского сканирования, цветного картирования и доплерографии почечных сосудов. Исследование проводилось на аппарате экспертного класса Philips EPIQ 7 (Нидерланды) с последовательной локацией почечной артерии в области почечного синуса, на уровне междолевой, сегментарной и дуговой артерий.

Использована программа для статистического анализа StatTech, версия 3.1.5, разработанная ООО «Статтех» в России. Для оценки соответствия нормальному распределению количественных показателей применялись критерии Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае нормального распределения количественные данные представлялись средними арифметическими (M) и стандартными отклонениями (SD), а также границами 95 % доверительного интервала (ДИ). При отсутствии нормального распределения использовались медиана (Me) и нижний и верхний квартили (Q_1 – Q_3) для описания количественных данных.

Коэффициент корреляции между основными параметрами был рассчитан с использованием метода Спирмена, применяя корреляционный анализ и оценивая

величину коэффициента корреляции (r). Степень тесноты связи оценивалась согласно системе Кендалла (1978): $r < 0,1$ – связь отсутствует; $0,1 < r < 0,3$ – имеется слабая степень связи; $0,3 < r < 0,7$ – наблюдается умеренная степень связи; $0,7 < r < 1,0$ – присутствует сильная степень связи [17].

Для выявления факторов, описывающих взаимосвязь между группами признаков, и сокращения количества анализируемых переменных применён факторный анализ [89, 72].

Для исследования статистической взаимосвязи между одной зависимой количественной переменной и одной или несколькими независимыми количественными переменными применялся метод регрессионного анализа. Построение прогностической модели, отражающей зависимость количественной переменной от факторов, осуществлялось с использованием метода парной или множественной линейной регрессии, что позволило разработать соответствующее уравнение.

Для расчёта отношения шансов для количественных показателей применялась однофакторная логистическая регрессия, а для построения модели использовалась многофакторная логистическая регрессия с методом пошагового включения переменных.

По результатам ретроспективного анализа 298 историй болезни детей с ревматическими заболеваниями, госпитализированных за период 2010–2020 годов, установлено, что вторичные нефропатии диагностировались у 48,4 % детей ($n = 144$), характеризовались полиморфной клинической картиной, чаще проявлялись изолированным мочевым синдромом в виде микрогематурии в сочетании с протеинурией менее 1,5 г/л / 24 ч, изолированной микрогематурией, изолированной протеинурией пренефротического типа.

Вторичные нефропатии при геморрагическом васкулите у детей проявлялись преимущественно изолированным мочевым синдромом в виде микрогематурии в сочетании с протеинурией менее 1,5 г/сут (52 %, $n = 8$), микрогематурии (35 %, $n = 6$), протеинурии (12 %, $n = 2$); нефротическая форма постваскулитного нефрита развилась у 1 % ($n = 1$) пациентов.

Клинически нефропатии при ревматоидном артрите чаще проявлялись изолированным мочевым синдромом в виде протеинурии (50 %, $n = 9$), микрогематурии (22 %, $n = 4$), гематурии в сочетании с протеинурией (14 %, $n = 3$). Вторичный хронический гломерулонефрит с формированием ХБП I степени развился у 7 % ($n = 1$) детей. Тубулоинтерстициальное поражение почек развилось у 7 % ($n = 1$) детей.

Поражение почек у детей при системной красной волчанке отмечено в 25 % ($n = 4$) в виде формирования люпус-нефрита, хронического гломерулонефрита с нефротическим синдромом с гематурией и артериальной гипертензией с формированием ХБП I степени (25 %, $n = 4$), хронического тубулоинтерстициального нефрита с формированием ХБП I степени (25 %, $n = 4$), люпус-нефрита с формированием ХБП I степени (25 %, $n = 4$).

Оценка возрастно-половой характеристики детей показала, что поражение почек при ревматических заболеваниях развивается в любом возрасте, в равной степени как у мальчиков, так и у девочек ($p = 0,012$). При этом среди пациентов с поражением почек при ГВ преобладали дети в возрасте 4–6 лет (64,7 %) и 7–10 лет (29,4 %), реже – дети раннего возраста (5,8 %). Среди пациентов со вторичным поражением почек при ревматоидном артрите преобладали дети 7–10 лет (50,0 %) и старше 10 лет (37,5 %), реже – пациенты 4–6 лет (12,5 %). При системной красной волчанке поражение почек отмечалось в 100 % случаев у детей старше 10 лет.

При сравнительном анализе анамнестических данных установлено, что патология почек у родственников в семьях (45,7 %, $n = 23$), перинатальная патология (57,8 %, $n = 30$) достоверно чаще встречались у детей со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях ($p < 0,05$), чем у детей с ревматическими заболеваниями без нефропатий.

Нами проведён анализ показателей маркеров эндотелиальной функции (ЭТ-1, NGAL, PAI-1, ГЦ), цитокинового статуса (MCP-1, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-18), факторов роста (ТФР- β), показателей внутрпочечной гемодинамики (V_s , V_d), СКФ, МАУ в группах детей с поражением почек при геморрагическом васкулите, ревматоидном артрите, системной красной волчанке, а также в группах детей

без поражения почек при геморрагическом васкулите, ревматоидном артрите, системной красной волчанке. В результате проведенного анализа нами не установлено статистически значимых различий указанных показателей в сравниваемых группах. В соответствии с современной классификацией геморрагический васкулит, ревматоидный артрит и системная красная волчанка относятся к группе РЗ, в связи с этим пациенты с ГВ, РА, СКВ были объединены в группу детей с ревматическими заболеваниями со вторичным поражением почек и группу детей с РЗ без поражения почек [46, 49, 133, 51, 71].

При анализе параметров внутривисочечной гемодинамики установлено, что у детей со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях средняя систолическая скорость кровотока и средняя диастолическая скорость кровотока значительно ниже по сравнению с детьми, страдающими ревматическими заболеваниями без поражения почек ($(20,74 \pm 1,10)$ мм/с и $(18,01 \pm 0,8)$ мм/с; $(7,8 \pm 0,49)$ мм/с и $(6,57 \pm 0,26)$ мм/с соответственно, $p < 0,05$).

Установлено статистически значимое повышение времени ускорения в стволе почечных артерий в группе пациентов со вторичным поражением почек при РЗ по сравнению с детьми с РЗ без поражения почек ($(115,58 \pm 7,31)$ мм/с и $(97,05 \pm 7,27)$ мм/с соответственно, $p < 0,05$), что доказывает роль нарушений внутривисочечной гемодинамики в патогенезе формирования поражения почек при ревматических заболеваниях у детей.

При анализе функции почек в сравниваемых группах пациентов выявлено снижение скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца у детей со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях ($(104,55 \pm 18,88)$ мл/мин) по сравнению с пациентами с ревматическими заболеваниями без поражения почек ($(143,50 \pm 24,52)$ мл/мин) и контрольной группой ($(111,10 \pm 12,02)$ мл/мин) ($p < 0,05$).

Установлено достоверное увеличение уровня цистатина С в моче у детей с поражением почек при РЗ по сравнению с пациентами с РЗ без признаков почечного поражения ($(156,1 \pm 0,37)$ нг/мл и $(87,1 \pm 0,36)$ нг/мл соответственно, $p = 0,001$). При этом средний уровень цистатина С в моче у детей с патологией

почек при ГВ составлял 162,2 нг/мл, при РА – 155,1 нг/мл, при СКВ – 151,2 нг/мл, что достоверно выше по сравнению с пациентами с РЗ без признаков почечного поражения (ГВ – 89,2 нг/мл, РА – 91,5 нг/мл, СКВ – 80,6 нг/мл) ($p = 0,018$). Полученные данные свидетельствуют о снижении функции почек у детей с нефропатиями при ревматических заболеваниях.

Доказано, что МАУ встречалась в 100 % случаев у детей со вторичным ПП при РЗ (ГВ – $(8,50 \pm 2,44)$ мг/л, при РА – $(9,00 \pm 3,56)$ мг/л, при СКВ – $(1,75 \pm 3,04)$ мг/л) по сравнению с детьми с РЗ без ПП (ГВ – $(0,00 \pm 0,00)$ мг/л, при РА – $(0,01 \pm 0,001)$ мг/л, при СКВ – $(0,01 \pm 0,001)$ мг/л) ($p < 0,05$).

Установлено, что артериальная гипертензия достоверно чаще диагностировалась у детей со вторичным поражением почек при РЗ (25,8 %, $n = 13$) по сравнению с детьми с РЗ без поражения почек (6,97 %, $n = 3$) ($p < 0,05$). Так, частота АГ у детей с патологией почек при ГВ отмечалась в 17,6 % случаев ($n = 3$), при РА – в 11,1 % ($n = 2$), при СКВ – в 50,0 % ($n = 8$) по сравнению с группой пациентов с РЗ без поражения почек (ГВ – 7,1 % ($n = 1$), РА – 6,6 % ($n = 1$), СКВ – 7,1 % ($n = 1$), ($p < 0,05$)), Полученные результаты подтверждают роль артериальной гипертензии в качестве одного из патогенетических механизмов, способствующих повреждению почек при ревматических заболеваниях у детей.

При оценке состояния эндотелиальной функции у детей с поражением почек при ревматических заболеваниях и у детей с ревматическими заболеваниями без почечного поражения установлено, что уровень эндотелина-1 в сыворотке и моче у детей со вторичными нефропатиями при ревматических заболеваниях достоверно выше ($(323,69 \pm 15,13)$ нг/мл и $(34,43 \pm 2,98)$ нг/мл) по сравнению с детьми без поражения почек ($(232,60 \pm 17,68)$ нг/мл и $(24,81 \pm 3,12)$ нг/мл, $p < 0,05$). При этом средний уровень эндотелин-1 в крови и моче у детей с патологией почек при ГВ составлял 347,37 нг/мл и 23,92 нг/мл, при РА – 287,41 нг/мл и 29,9 нг/мл, при СКВ – 224,45 нг/мл и 46,46 нг/мл соответственно, что достоверно выше по сравнению с детьми сравняемой группы (237,04 нг/мл и 12,12 нг/мл; 222,2 нг/мл и 25,12 нг/мл; 165,2 нг/мл и 33 нг/мл соответственно) и группой контроля (1,37 нг/мл), $p < 0,05$.

Проведён анализ уровня NGAL в крови и моче у пациентов с ревматическими заболеваниями и установлено, что у детей со вторичными нефропатиями при ревматических заболеваниях средний уровень NGAL в сыворотке и моче достоверно выше ($(6,78 \pm 0,69)$ нг/мл и $(8,71 \pm 0,78)$ нг/мл соответственно) по сравнению с детьми с ревматическими заболеваниями без поражения почек ($(3,72 \pm 0,16)$ нг/мл и $(3,55 \pm 0,3)$ нг/мл соответственно, $p < 0,05$). При этом средний уровень NGAL в моче у детей с патологией почек при ГВ составлял 1,153 нг/мл, при РА – 5,55 нг/мл, при СКВ – 8,82 нг/мл, что достоверно выше по сравнению с группой пациентов без поражения почек (ГВ – 0,97 нг/мл; РА – 0,49 нг/мл; СКВ – 1,7 нг/мл) ($p = 0,0016$).

Проведён сравнительный анализ уровня MCP-1 в крови и моче у детей с ревматическими заболеваниями. Установлено достоверное увеличение уровня MCP-1 в крови и моче у детей с поражением почек при ревматических заболеваниях ($(94,28 \pm 1,8)$ пг/мл и $(705,7 \pm 12,1)$ пг/мл соответственно) по сравнению с пациентами с ревматическими заболеваниями без признаков почечного поражения ($(28,49 \pm 1,42)$ пг/мл и $(326,52 \pm 12,4)$ пг/мл соответственно) ($p < 0,001$). При этом средний уровень MCP-1 в моче у детей с патологией почек при ГВ составлял 705,7 нг/мл, при РА – 784,2 нг/мл, при СКВ – 919,19 нг/мл, что достоверно выше по сравнению с группой пациентов без поражения почек (ГВ – 326,52 нг/мл; РА – 637,4 нг/мл; СКВ – 535,39 нг/мл) ($p = 0,001$).

При анализе уровня ингибитора активации плазминогена 1-го типа – основного ингибитора фибринолиза, – у пациентов со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях установлено статистически значимое увеличение уровня PAI-1 в крови по сравнению с детьми, страдающими ревматическими заболеваниями без поражения почек ($(107,32 \pm 14,18)$ нг/мл и $(67,74 \pm 7,65)$ нг/мл соответственно). При этом средний уровень PAI-1 в крови у детей с патологией почек при ГВ составлял 69,2 нг/мл, при РА – 110,2 нг/мл, при СКВ – 69,8 нг/мл, что достоверно выше по сравнению с группой пациентов без поражения почек (ГВ – 55,8 нг/мл; РА – 70,1 нг/мл; СКВ – 68,1 нг/мл) ($p = 0,018$).

Доказано, что показатели уровня гомоцистеина в моче у пациентов со вторичными нефропатиями при ревматических заболеваниях ((2217,52 ± 331) нг/мл) выше по сравнению с пациентами с ревматическими заболеваниями без поражения почек ((226,75 ± 138,05) нг/мл) ($p < 0,05$). При этом средний уровень гомоцистеина в моче у детей с патологией почек при ГВ составлял 459,55 нг/мл, при РА – 447,32 нг/мл, при СКВ – 806,9 нг/мл, что достоверно выше по сравнению с группой пациентов без поражения почек (ГВ – 326,5 нг/мл; РА – 232,4 нг/мл; СКВ – 370,3 нг/мл) ($p = 0,029$).

При оценке цитокинового статуса и факторов роста у детей с ревматическими заболеваниями установлены достоверные различия показателей среднего уровня цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18) в моче у пациентов со вторичными нефропатиями при ревматических заболеваниях по сравнению с пациентами с ревматическими заболеваниями без поражения почек ($p < 0,05$).

При анализе полученных результатов статистически значимых различий уровня ФНО- α в крови и моче у детей со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях и у детей с ревматическими заболеваниями без поражения почек не выявлено ((9,27 ± 2,83) пг/мл и (11,8 ± 3,58) пг/мл соответственно) ($p > 0,05$).

Сравнительный анализ уровня трансформирующего фактора роста β в крови и моче выявил достоверные отличия показателей среднего уровня ТФР- β в крови и моче у пациентов со вторичными нефропатиями при ревматических заболеваниях ((81,10 ± 13,27) пг/мл и (143,86 ± 14,77) пг/мл соответственно) по сравнению с пациентами с ревматическими заболеваниями без поражения почек ((38,76 ± 14,57) пг/мл и (116,28 ± 21,1) пг/мл соответственно) ($p < 0,05$).

На основании проведённого исследования установлено увеличение уровня провоспалительных, просклеротических цитокинов, факторов роста и факторов эндотелиальной функции у детей с ревматическими заболеваниями, что доказывает их значение в патогенезе повреждения почек у детей с РЗ.

У пациентов со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях выявлена обратная корреляционная связь между уровнем

показателей функции эндотелия и показателем скорости клубочковой фильтрации. Так, снижение показателя СКФ ассоциирует с повышением уровня ГЦ, NGAL, MCP-1 в крови и ЭТ-1, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-18 в моче ($r = -0,33$, $r = -0,42$; $r = -0,38$, $r = -0,31$; $r = -0,33$, $r = -0,61$, $r = -0,94$, $r = -0,34$) ($p < 0,05$).

Доказана обратная корреляционная взаимосвязь уровня СКФ, МАУ с показателями систолической, диастолической скорости кровотока у детей с ревматическими заболеваниями. У детей с ревматическими заболеваниями увеличение уровня СКФ ассоциируется со снижением показателей систолической и диастолической скорости кровотока ($r = -0,415$; $r = -0,412$, $p < 0,05$), уровень МАУ ассоциирует со снижением показателя Vd ($r = -0,404$, $p < 0,05$). При оценке связи показателя СКФ и показателя МАУ установлена высокой тесноты обратная связь ($r = -0,714$, $p < 0,05$). По мере повышения уровней ИЛ-6, ИЛ-8 в моче нарастают показатели МАУ ($r = 0,71$; $r = -0,73$; $p < 0,05$).

Установлена статистически значимая корреляционная взаимосвязь параметров внутрипочечной гемодинамики (Vs, Vd) с маркерами эндотелиальной функции – ЭТ-1 мочи ($r = -0,54$, $r = -0,33$), ГЦ ($r = -0,49$, $r = -0,32$), NGAL ($r = -0,53$, $r = -0,43$), MCP-1 ($r = -0,48$, $r = -0,39$), PAI-1 ($r = -0,33$, $r = -0,51$), ТФР- β ($r = -0,58$, $r = -0,30$), ФНО- α ($r = -0,45$, $r = -0,25$), ИЛ-1 ($r = -0,22$, $r = -0,57$), ИЛ-6 ($r = -0,50$, $r = -0,60$), ИЛ-8 ($r = -0,25$, $r = -0,76$), ИЛ-18 ($r = -0,47$, $r = -0,68$) ($p < 0,05$), что свидетельствует о взаимосвязи нарушения внутрипочечной гемодинамики, дисфункции эндотелия и гиперпродукции провоспалительных, просклеротических цитокинов и факторов роста.

В результате проведённого исследования выявленная взаимосвязь показателей функционального состояния почек, в виде повышения МАУ, снижения СКФ, снижения параметров внутрипочечной гемодинамики с одномоментным повышением уровня маркеров эндотелиальной дисфункции, уровнем провоспалительных, просклеротических цитокинов и факторов роста в моче, позволяет рассматривать данные показатели как маркеры почечного повреждения у детей с ревматическими заболеваниями.

Проведён анализ распределения частот генотипов генов MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G, EDN1 G7244T, EDN1 G7000A RS1800629, ФНО G4682A с помощью таблицы сопряжённости 2×2 . Рассчитано отношение шансов с 95 % доверительным интервалом. Отношение шансов позволило оценить связь между развитием нефропатий при ревматических заболеваниях у детей и наследственной отягощённостью.

Анализ распределения частот генотипов и аллелей по полиморфному варианту гена MTHFR C677T, EDN1 G7244T, ФНО G4682A не выявил статистически значимых различий в сравниваемых группах пациентов ($p = 0,068$, $p = 0,487$, $p = 0,673$) ($p > 0,05$).

Анализ распределения частот генотипов и аллелей по полиморфному варианту MTHFR A1298C выявил статистически значимые различия в сравниваемых группах пациентов ($p = 0,001$). Установлено, что частота гомозиготного по мутантному аллелю генотипа CC достоверно чаще отмечалась у детей со вторичными нефропатиями при ревматических заболеваниях по сравнению с детьми с ревматическими заболеваниями без поражения почек (54,84 %, ОШ – 10,2, 95 % ДИ – 2,2–46,09) ($p < 0,001$).

В результате сравнительного анализа распределения частот генотипов и аллелей по полиморфному варианту MTRR A66G было выявлено достоверное различие в исследуемых выборках по частоте гомозиготного генотипа GG у детей со вторичными нефропатиями при ревматических заболеваниях по сравнению с детьми с ревматическими заболеваниями без поражения почек (41,94 %, ОШ – 11,37, 95 % ДИ – 2,3–55,12) ($p = 0,009$).

В результате сравнительного анализа распределения частот генотипов и аллелей по полиморфному варианту MTR A2756G было выявлено достоверное различие в исследуемых выборках по частоте гомозиготного генотипа GG у детей со вторичными нефропатиями при ревматических заболеваниях по сравнению с детьми с ревматическими заболеваниями без поражения почек (48,39 %, ОШ – 7,5, 95 % ДИ – 1,8–29,9) ($p = 0,002$).

Нами установлены корреляционные взаимосвязи полиморфных вариантов генов MTR A2756G, MTHFR A1298C, MTRR A66G при нефропатиях у детей с РЗ с показателями СКФ, МАУ, параметрами внутрпочечной гемодинамики по данным ультразвукового исследования с доплерографией.

При анализе уровня СКФ в зависимости от полиморфизма гена MTR A2756G установлены статистически значимые различия в группах детей с поражением почек при ревматических заболеваниях по сравнению с детьми с ревматическими заболеваниями без патологии почек ($p = 0,033$). Установлено, что снижение скорости клубочковой фильтрации прямо пропорционально наличию генотипа GG, ответственного за развитие патологических состояний. Нами не установлено зависимости СКФ от полиморфизма генов MTHFR A1298C, MTR A66G ($p = 0,054$).

При сравнительном анализе уровня микроальбуминурии и полиморфизма генов MTHFR A1298C, MTR A66G установлены статистически значимые различия в группах детей с поражением почек при РЗ по сравнению с детьми с РЗ без патологии почек ($p = 0,005$, $p = 0,048$ соответственно). Установлено, что появление микроальбуминурии у детей с РЗ достоверно чаще отмечалось при наличии генотипа CC гена MTHFR A1298C, генотипа GG гена MTR A66G, ответственных за развитие патологических состояний. Нам не удалось выявить значимых различий при анализе взаимосвязи МАУ и гена MTR A2756G ($p = 0,068$).

При сравнительном анализе показателей параметров внутрпочечной гемодинамики по данным ультразвукового исследования с доплерографией и полиморфизма генов MTR A2756G, MTHFR A1298C, MTR A66G установлены статистически значимые различия в группах детей с поражением почек при ревматических заболеваниях по сравнению с детьми с ревматическими заболеваниями без патологии почек. Установлено, что уменьшение систолической и диастолической скорости кровотока у детей с ревматическими заболеваниями достоверно чаще отмечались при наличии генотипа GG гена MTR A2756G ($p = 0,025$), генотипа CC гена MTHFR A1298C ($p = 0,019$, $p = 0,018$ соответственно), генотипа GG гена MTR A66G ($p = 0,016$, $p = 0,034$ соответственно), ответственных за развитие патологических состояний.

Таким образом, по результатам проведённого исследования у детей со вторичными нефропатиями при ревматических заболеваниях отмечается значимое повышение частоты гомозиготного генотипа CC гена MTHFR A1298C, гомозиготного генотипа GG гена MTRR A66G, гомозиготного генотипа GG гена MTR A2756G по сравнению с детьми с ревматическими заболеваниями без поражения почек, которые являются немодифицируемыми факторами риска вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях.

Для оценки влияния комплекса факторов формирования нефропатий при ревматических заболеваниях у детей проведён факторный анализ. По результатам факторного анализа выделены ведущие факторы, влияющие на развитие нефропатий, оценена факторная нагрузка каждого из них. Факторный анализ позволил выделить параметры, позволяющие сформировать группы риска с учётом факторной нагрузки и объединившие 70,6 % обобщённой дисперсии.

На основании расчёта нагрузок факторов путём выделения главных компонент (MINRES) у пациентов с поражением почек при ревматических заболеваниях выявлено, что фактор 1 (35,3 %) объединяет признаки, отражающие экскрецию показателей эндотелиальной функции в моче (ЭТ-1, ТФР-β, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18), которая ассоциирует с микроальбуминурией. Базовым параметром в данном факторе является уровень эндотелина-1 в моче. Фактор 2 (23,5 %) характеризует состояние сосудистого эндотелия, базовым параметром которого является эндотелин-1 в сыворотке крови, который взаимосвязан с уровнем ТФР-β в сыворотке, состоянием внутрипочечной гемодинамики по показателю диастолической скорости кровотока, функциональным состоянием почек по показателю СКФ, уровнем цистатина С, уровнем артериального давления. В факторе 3 (11,8 %) ведущим признаком является ИЛ-6 в моче, который взаимосвязан с состоянием внутрипочечной гемодинамики по показателю систолической скорости кровотока, уровнем ИЛ-1 и ИЛ-8 в сыворотке.

Для выявления наиболее значимых маркеров развития нефропатий у детей с РЗ выполнен регрессионный анализ. Получена статистически значимая модель (скорректированный R2 равен 0,89, значение p менее 0,001).

Научно доказано, что эндотелин-1, ТФР- β в крови и моче и гомоцистеин в моче являются наиболее информативными маркерами поражения почек у детей с РЗ и могут быть использованы как дополнительные критерии ранней диагностики поражения почек у детей с РЗ.

В результате проведённого регрессионного анализа получено наиболее информативное уравнение регрессии, описывающее вероятность формирования нефропатий при ревматических заболеваниях у детей и включающее в себя уровень эндотелина-1 в сыворотке и моче, ТФР- β в сыворотке и моче и уровень гомоцистеина в моче:

$$P = 1 / (1 + e^Z) \times 100 \%,$$

$$Z = 873,6 - 3,00 \times X_{\text{ЭТ-1 сыв.}} + 6,45 \times X_{\text{ЭТ-1 моче}} - 0,61 \times X_{\text{ТФР-}\beta\text{ моче}} + 1,2 \times X_{\text{ТФР-}\beta\text{ сыв.}} + 0,06 \times X_{\text{ГЦ в моче}},$$

где P – вероятность развития нефропатии у детей с ревматическими заболеваниями;

e^Z – число Эйлера, равное 2,71;

Z – стандартное уравнение регрессии;

$X_{\text{ЭТ-1 сыв.}}$ – уровень эндотелина-1 в сыворотке крови;

$X_{\text{ЭТ-1 моче}}$ – уровень эндотелина-1 в моче;

$X_{\text{ТФР-}\beta\text{ моче}}$ – уровень трансформирующего фактора роста β в моче;

$X_{\text{ТФР-}\beta\text{ сыв.}}$ – уровень трансформирующего фактора роста β в сыворотке крови;

$X_{\text{ГЦ в моче}}$ – уровень гомоцистеина в моче.

Пороговое значение полученной регрессионной модели было определено при помощи метода ROC-анализ. Площадь ROC-кривой составила 0,85, что свидетельствует о высокой прогностической ценности полученной модели ($p < 0,05$).

На основании проведённого исследования разработан алгоритм ранней диагностики поражения почек у детей с РЗ. Разработанный алгоритм позволяет диагностировать поражение почек у детей с РЗ на основе комплекса данных уровня эндотелина-1, ТФР- β в крови и моче, гомоцистеина в моче и полиморфизма генов фолатного цикла (MTR A2756G, MTHFR A1298C, MTRR A66G) с вероятностью 85 % и может быть использован в работе нефрологов, ревматологов.

Некоторые вопросы проблемы диагностики поражения почек при ревматических заболеваниях до настоящего времени остаются нерешёнными. С целью дальнейшего совершенствования ранней диагностики поражения почек у детей с ревматическими заболеваниями необходимо продолжить поиск молекулярно-генетических маркеров почечного повреждения и биомаркеров, оказывающих влияние на пролиферативную, тромботическую и ангиогенную функции эндотелия.

Выводы

1. У детей с ревматическими заболеваниями вторичные нефропатии диагностировались в 48,4 % наблюдений. Вторичное поражение почек у детей с ревматическими заболеваниями развиваются во всех возрастных группах ($p < 0,05$). Для детей со вторичными нефропатиями при ревматических заболеваниях характерны высокая частота перинатальной патологии (57,8 %) и патологии почек в семье (45,7 %). Вторичные нефропатии при ревматических заболеваниях клинически чаще проявлялись изолированным мочевым синдромом в виде микрогематурии, протеинурии пренефротического типа.

2. Формирование нефропатий при ревматических заболеваниях у детей характеризуется: изменением параметров внутрипочечной гемодинамики по данным ультразвукового исследования с доплерографией, развитием артериальной гипертензии, микроальбуминурии, увеличением уровня цистатина С, снижением скорости клубочковой фильтрации, увеличением экскреции провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18), просклеротических (ТФР- β) цитокинов и факторов роста, маркеров эндотелиальной функции (эндотелин-1, гомоцистеин) ($p < 0,05$).

3. У детей со вторичными нефропатиями при ревматических заболеваниях отмечается значимое повышение частоты гомозиготного генотипа CC гена MTHFR A1298C, гомозиготного генотипа GG гена MTRR A66G, гомозиготного генотипа GG гена MTR A2756G по сравнению с детьми с ревматическими заболеваниями без поражения почек.

4. Наиболее информативными маркерами поражения почек у детей с ревматическими заболеваниями являются повышение уровня концентрации: эндотелина-1 крови и мочи, трансформирующего фактора роста β крови и мочи, гомоцистеина мочи и наличие патологического генотипа генов MTR A2756G, MTHFR A1298C, MTRR A66G ($p < 0,05$).

Практические рекомендации

Разработанный алгоритм поражения почек у детей с ревматическими заболеваниями на основе определения уровня эндотелина-1, ТФР- β в крови и моче, гомоцистеина в моче и полиморфизма генов фолатного цикла (MTR A2756G, MTHFR A1298C, MTRR A66G) позволяет с вероятностью 85 % диагностировать поражение почек. Алгоритм рекомендован для использования в работе врачей-нефрологов, ревматологов. Для диагностики поражения почек у детей с ревматическими заболеваниями необходимо определение в крови уровней эндотелина-1 и ТФР- β , определение в моче концентрации эндотелина-1, ТФР- β , гомоцистеина, проведение генетического обследования с определением полиморфизма генов фолатного цикла (MTR A2756G, MTHFR A1298C, MTRR A66G).

При проведении диспансерного наблюдения детей с ревматическими заболеваниями ревматологом необходимо мониторирование мочевого синдрома, включая микроальбуминурию, УЗИ почек с доплерографией сосудов, суточное мониторирование артериального давления, определение креатинина сыворотки с последующим подсчётом СКФ по Шварцу.

К дополнительным методам лабораторной верификации поражения почек при ревматических заболеваниях следует отнести определение эндотелина-1, ТФР- β в крови и моче, гомоцистеина в моче.

Перспективы дальнейшей разработки темы

С целью дальнейшего совершенствования ранней диагностики поражения почек у детей с ревматическими заболеваниями необходимо продолжить поиск молекулярно-генетических маркеров почечного повреждения и биомаркеров, которые оказывают влияние на пролиферативную, тромботическую и ангиогенную функции эндотелия.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АФС – антифосфолипидный синдром
ВА – волчаночный антикоагулянт
ГВ – геморрагический васкулит
ГЦ – гомоцистеин
ИЛ – интерлейкин
ИФ – иммунофлюоресценция
ЛН – люпус-нефрит
М – средняя арифметическая
МАУ – микроальбуминурия
НС – нефротический синдром
РА – ревматоидный артрит
РЗ – ревматическое заболевание
СВ – системный васкулит
СИ – суточный индекс
СКВ – системная красная волчанка
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СМ – световая микроскопия
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
ТМА – тромботическая микроангиопатия
ТФР- β – трансформирующий фактор роста β
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФНО- α – фактор некроза опухоли α
ХБП – хроническая болезнь почек
ЦДК – цветное доплеровское картирование
ЭМ – электронная микроскопия
ЭТ-1 – эндотелин-1

m – ошибка средней

MCP-1 – моноцитарный хемотаксический белок 1

MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза

MTR – метионинсинтаза

MTRR – метионинсинтазаредуктаза

NGAL – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов

p – уровень достоверности различий

PAI-1 – ингибитор активации плазминогена 1-го типа

Pi – пульсационный индекс

r – коэффициент корреляции

Ri – индекс резистентности

s – среднеквадратическое отклонение

t – коэффициент Стьюдента

Vd – диастолическая скорость кровотока

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

Vs – систолическая скорость кровотока

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Законодательные материалы

1. Российская Федерация. Законы. О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения : Федеральный закон № 52-ФЗ : [принят Государственной думой 12 марта 1999 года : одобрен Советом Федерации 17 марта 1999 года]. – Текст : электронный. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_22481/ (дата обращения: 4.02.2024).

2. Российская Федерация. Законы. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации : Федеральный закон № 323-ФЗ : [принят Государственной думой 1 ноября 2011 года : одобрен Советом Федерации 9 ноября 2011 года : текст с изменениями и дополнениями от 28 апреля 2023 года]. – Текст : электронный. – URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/34333> (дата обращения: 18.01.2024).

3. Российская Федерация. Законы. Об основных гарантиях прав ребёнка в Российской Федерации : Федеральный закон № 124-ФЗ : [принят Государственной думой 3 июля 1998 года : одобрен Советом Федерации 9 июля 1998 года]. – Текст : электронный. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_19558/ (дата обращения: 15.01.2024).

Одночастные, многочастные монографические и другие ресурсы и неопубликованные документы

4. Абрамова, Т. В. Нейтрофилы при гломерулонефрите / Т. В. Абрамова. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 30–41.

5. Арзимова, Н. А. Иммуно-морфологические особенности гломерулярного и тубулоинтерстициального поражения почек у больных системной красной волчанкой / Н. А. Арзимова, В. В. Марасаев, Т. О. Абиссова. – Текст : непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2009. – Т. 47, № 2. – С. 17–22.

6. Арутюнов, Г. П. Часто задаваемые вопросы о скорости клубочковой фильтрации / Г. П. Арутюнов, Л. Г. Оганезова. – Текст : непосредственный // Клиническая нефрология. – 2009. – № 3. – С. 35–42.
7. Берман, Ю. О. Фолиевая кислота в лечении больных геморрагическим васкулитом с наследственными нарушениями метаболизма гомоцистеина / Ю. О. Берман, И. Л. Давыдкин, С. П. Кривова. – Текст : непосредственный // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Т. 16, № 5-4. – С. 77–81.
8. Борсуков, А. В. Стандартизация качественной оценки доплерографии почек у детей с ожирением и метаболическим синдромом / А. В. Борсуков, В. В. Бекезин, Е. Ю. Козлова. – Текст : непосредственный // Вестник СГМА. – 2015. – № 2. – С. 34–37.
9. Бугрова, О. В. Факторы иммунологического прогрессирования почечного поражения при системной красной волчанке / О. В. Бугрова, К. А. Нагорнова, Р. И. Сайфутдинов. – Текст : непосредственный // Архивъ внутренней медицины. – 2014. – Приложение. – С. 28–30.
10. Ватутин, Н. Т. Дисфункция эндотелия сосудов как фактор риска развития артериальной гипертензии / Н. Т. Ватутин, Е. В. Складная. – Текст : непосредственный // Сибирский медицинский журнал. – 2017. – Т. 32, № 4. – С. 23–27.
11. Верещагина, Т. Д. Вторичные нефропатии : Приглашение к дискуссии / Т. Д. Верещагина. – Текст : непосредственный // Верхневолжский медицинский журнал. – 2014. – Т. 12, № 3. – С. 41–44.
12. Взаимосвязь аллельных вариантов генов системы гемостаза на развитие и течение волчаночного нефрита / Е. Н. Борисов, Л. В. Иваницкий, Л. М. Самоходская [и др.]. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2019. – Т. 23, № 2. – С. 77–81.
13. Вклад полиморфизма генов тромбофилий в клиническое многообразие геморрагического васкулита / Л. В. Жданова, Л. И. Патрушев, В. В. Долгих [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – Т. 69, № 3–4. – С. 61–64. DOI 10.15690/vramn.v69i3-4.997.

14. Влияние генетической тромбофилии на тяжесть течения гемолитико-уремического синдрома у детей / А. В. Попа, Х. М. Эмирова, Н. Л. Козловская [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая нефрология. – 2015. – № 2–3. – С. 33–40.
15. Волчаночный нефрит: подходы к диагностике и лечению / Т. П. Макарова, Н. Н. Фирсова, Ю. С. Мельникова [и др.]. – Текст : непосредственный // Практическая медицина. – 2008. – Т. 31, № 7. – С. 44–48.
16. Вялкова, А. А. Тубулоинтерстициальная болезнь почек у детей: ранняя диагностика, механизмы формирования и закономерности прогрессирования – приоритетное направление научно-педагогической педиатрической школы Оренбургского государственного медицинского университета : Актовая речь / А. А. Вялкова. – Оренбург, 2018. – 90 с. – Текст : непосредственный.
17. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц ; перевод с английского Ю. А. Данилова ; под редакцией Н. Е. Бузикашвили и Д. В. Самойлова. – Москва : Практика, 1998. – 459 с. – ISBN 5-89816-009-4. – Текст : непосредственный.
18. Головач, И. Ю. Люпус-нефрит: современная парадигма лечения / И. Ю. Головач. – Текст : непосредственный // Почки. – 2018. – Т. 7, № 2. – С. 122–131.
19. Головач, И. Ю. Особенности поражения почек при системных заболеваниях соединительной ткани / И. Ю. Головач, Е. Д. Егудина. – Текст : непосредственный // Почки. – 2018. – Т. 7, № 4. – С. 275–290.
20. Головач, И. Ю. Поражение почек на фоне антифосфолипидного синдрома / И. Ю. Головач, Е. Д. Егудина, Д. Г. Рекалов. – Текст : непосредственный // Почки. – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 161–173. DOI 10.22141/2307-1257.8.3.2019.176455.
21. Гребенникова, И. В. Особенности течения вторичных нефритов у детей с криоглобулинемией : специальность 14.00.09 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Гребенникова Ирина Валерьевна ; Воронежская государственная медицинская академия имени Н. Н. Бурденко. – Воронеж, 2009. – 21 с. – Место защиты: Воронеж. гос. мед. акад. им. Н. Н. Бурденко. – Текст : непосредственный.

22. Диагностика и лечение болезней почек / Н. А. Мухин, И. Е. Тареева, Е. М. Шилов, Л. В. Козловская. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 384 с. – ISBN 5-9231-0241-2 (в обл.). – Текст : непосредственный.
23. Диагностическое значение концентрации цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α и белка-предшественника амилоида SAA в крови у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом / А. А. Степанова, Н. Д. Савенкова, Г. А. Новик [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – № 5. – С. 85–91.
24. Долгих, С. В. Особенности поражения почек при диффузных заболеваниях соединительной ткани и системных васкулитах / С. В. Долгих, О. А. Воробьева, В. И. Мазуров. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 2. – С. 35–41.
25. Долгова, Е. А. Клиническое значение определения профиброгенных факторов у больных системной склеродермией / Е. А. Долгова, О. В. Бугрова, Р. И. Сайфутдинов [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2012. – № 4 (41). – С. 109.
26. Житкова, Р. Ш. Оценка факторов, влияющих на течение гломерулонефрита при геморрагическом васкулите / Р. Ш. Житкова. – Текст : непосредственный // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, № 4. – С. 19–23.
27. Значение цитокинов и факторов роста в сыворотке крови и моче у больных системной красной волчанкой / А. П. Ребров, Н. Б. Захарова, А. Н. Оксеньчук [и др.]. – Текст : непосредственный // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4, № 1. – С. 23–26.
28. Зорин, И. В. Прогнозирование прогрессирования тубулоинтерстициального поражения почек у детей с рефлюкс-нефропатией / И. В. Зорин, А. А. Вялкова. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2015. – Т. 19, № 3. – С. 65–71.
29. Игнатова, М. С. Роль генетики в развитии детской нефрологии / М. С. Игнатова, В. В. Длин. – Текст : непосредственный // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, № 3. – С. 6–9.

30. Интерлейкины и их роль в прогрессировании хронической патологии почек (обзор литературы) / Д. И. Абдурашитова, Ш. Ж. Нурматов, А. Ф. Юсупов [и др.]. – Текст : непосредственный // The Scientific Heritage. – 2020. – № 48. – С. 38–42.
31. Кальметьева, Л. Р. Роль молекулярных медиаторов в патогенезе патологии почек у детей / Л. Р. Кальметьева. – Текст : непосредственный // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 130–135.
32. Картамышева, Н. Н. Некоторые механизмы формирования тубулоинтерстициального компонента при хронических заболеваниях почек / Н. Н. Картамышева, О. В. Чумакова. – Текст : непосредственный // Нефрология и диализ. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 314–317.
33. Клиническая нефрология детского возраста / А. В. Папаян [и др.]. – Санкт-Петербург : Левша, 2008. – 600 с. – Текст : непосредственный.
34. Козыро, И. А. Генетический полиморфизм STAT4, RTPN22, VEGF, TGFB, PDCD1 и Pd-L1 у пациентов с первичными гломерулопатиями / И. А. Козыро, А. Г. Белькевич, А. В. Сукало. – Текст : непосредственный // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 4. – С. 275.
35. Козыро, И. А. Новые маркеры в диагностике люпус-нефрита у детей / И. А. Козыро, А. В. Сукало. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2015. – Т. 19, № 3. – С. 39–43.
36. Козыро, И. А. Полиморфизм гена STAT4 RS 7574865 у детей с хроническими гломерулопатиями / И. А. Козыро, А. Г. Белькевич, А. В. Сукало. – Текст : непосредственный // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 4. – С. 239–240.
37. Козыро, И. А. Современные возможности диагностики и лечения системных васкулитов с поражением почек у детей: обзор литературы / И. А. Козыро, А. В. Сукало. – Текст : непосредственный // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2020. – Т. 4, № 1. – С. 917–924.
38. Козыро, И. А. Современные подходы к терапии волчаночного нефрита у детей и подростков / И. А. Козыро, А. В. Сукало. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 74–81.

39. Козыро, И. А. Факторы прогрессирования вторичных гломерулонефритов у детей / И. А. Козыро, А. В. Сукало. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2017. – Т. 21, № 4. – С. 73–78.
40. Комарова, О. В. Эндотелиальная дисфункции при хронической болезни почек у детей / О. В. Комарова, И. Е. Смирнов, А. Г. Кучеренко. – Текст : непосредственный // Российский педиатрический журнал. – 2012. – № 5. – С. 23–26.
41. Концентрация сывороточного белка-предшественника амилоида в крови у больных ювенильным ревматоидным артритом, имеющих протеинурию / А. А. Степанова, Н. Д. Савенкова, Г. А. Новик [и др.]. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2012. – Т. 16, № 3/2. – С. 48–53.
42. Лапин, С. В. Иммунологическая диагностика поражения почек при васкулитах / С. В. Лапин, А. А. Тотолян. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2003. – Т. 7, № 1. – С. 109–119.
43. Макарова, Т. П. Эндотелиальная дисфункция и элементный статус при хронической болезни почек у детей / Т. П. Макарова, Ю. С. Мельникова. – Текст : непосредственный // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 2. – С. 48–52. DOI 10.21508/1027-4065-2018-63-2-48-52.
44. Макарова, Т. П. Эндотелиальная дисфункция при хронической болезни почек у детей / Т. П. Макарова, Ю. С. Мельникова. – Текст : непосредственный // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4, № 5. – С. 330.
45. Максудова, А. Н. Состояние внутрпочечной гемодинамики и нарушения канальцевых функций почек у больных системной красной волчанкой / А. Н. Максудова, Л. А. Хуснутдинова, И. Г. Салихов. – Текст : непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2006. – № 6. – С. 37–40.
46. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем : Международная классификация болезней 10-го пересмотра / Ответственные: В. К. Овчаров, М. В. Максимова ; перевод: М. В. Максимова, Д. Н. Чемякина, А. Ю. Сафронова ; НИИ социальной гигиены, экономики и управления здравоохранением им. Н. А. Семашко РАМН. – Москва : [б. и.], 1996. – 195 с. – Текст : непосредственный

47. Мельникова, Ю. С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней / Ю. С. Мельникова, Т. П. Макарова. – Текст : непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 4. – С. 659–665.
48. Мингазова, Э. М. Связь полиморфизмов генов цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-1RN) и индуцибельной синтазы оксида азота (NOS2a) с развитием осложнений у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Э. М. Мингазова. – Текст : непосредственный // Практическая медицина. – 2015. – Т. 88, № 3. – С. 86–90.
49. Насонов, Е. Л. Аутоиммунные ревматические заболевания – проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии / Е. Л. Насонов, Е. Н. Александрова, А. А. Новиков. – Текст : непосредственный // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – Т. 70, № 2. – С. 169–182.
50. Насонов, Е. Л. Интерлейкин 18 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и COVID-19 / Е. Л. Насонов, А. С. Авдеева. – Текст : непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2022. – Т. 60, № 2. – С. 195–204.
51. Насонов, Е. Л. Ревматология : национальное руководство / Е. Л. Насонов, В. А. Насонова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 290–331. – Текст : непосредственный.
52. Основы клинической гемостазиологии : монография / И. Л. Давыдкин, В. А. Кондурцев, Т. Ю. Степанова, С. А. Бобылев. – Самара : Офорт, 2009. – 456 с. – ISBN 978-5-473-00490-8. – Текст : непосредственный.
53. Особенности распределения полиморфных вариантов генов, ассоциированных с тромбофилией и артериальной гипертензией у детей с гемолитикоуремическим синдромом / Е. А. Панков, К. А. Папаян, С. И. Капустин, Н. Д. Савенкова. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2020. – Т. 24, № 3. – С. 90–94.
54. От пурпуры Шёнлейна – Геноха до IgA-вакулита : Патогенетические аспекты болезни / С. В. Гуляев, Л. А. Стрижаков, С. В. Моисеев, В. В. Фомин. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 10. – С. 109–114.

55. Папаян, К. А. Клиническое наблюдение синдрома антифосфолипидных антител и тромбофилии у пациента с волчаночным нефритом / К. А. Папаян, С. И. Капустин, Е. П. Федотова. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2012. – Т. 16, № 3/2. – С. 90–94.

56. Патогенетическое и клиническое обоснование комплексной профилактики гипергомоцистеинемии / М. Ю. Андрианова, Е. В. Ройтман, А. М. Исаева [и др.]. – Текст : непосредственный // Архив внутренней медицины. – 2014. – Т. 18, № 4. – С. 32–38.

57. Повышение концентрации тропонина-1 в слюне пациентов с ишемической болезнью сердца коррелирует со стадией развития заболевания / В. А. Бунин, Н. С. Линькова, Е. М. Пальцева, К. Л. Козлов. – Текст : непосредственный // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – Т. 6, № 4. – С. 14–15.

58. Полиморфизм генов, ассоциированных с наследственной тромбофилией, у пациентов с нефротическим синдромом, первичным и вторичным гломерулонефритом / К. А. Папаян, С. И. Капустин, Н. Д. Савенкова [и др.]. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2015. – Т. 19, № 3. – С. 59–64.

59. Полиморфизм генов иммуно-воспалительного ответа, тромбофилии и артериальной гипертензии при заболеваниях почек у детей (обзор литературы) / А. А. Вялкова, И. В. Зорин, Г. К. Карымова, С. А. Чеснокова. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2022. – № 26 (3). – С. 40–51.

60. Полиморфизм генов STAT4, Pd-1, Pd-L1 у детей, страдающих системной красной волчанкой и люпус-нефритом / Е. С. Синявская, И. А. Козыро, С. А. Сукало, Р. И. Гончарова. – Текст : непосредственный // Молекулярная и прикладная генетика. – 2019. – Т. 27, № 1. – С. 25–32.

61. Поражение почек при ревматоидном артрите: связь с факторами сердечно-сосудистого риска / С. П. Оранский, Л. Н. Елисеева, В. П. Куринная, А. Ф. Давыдова. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2017. – Т. 21, № 5. – С. 42–47.

62. Поражение почек при системной красной волчанке у детей и подростков: особенности течения и исходы / М. К. Соболева, Т. П. Симантовская, Н. М. Соболев [и др.]. – Текст : непосредственный // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 6. – С. 22–28.

63. Поражение почек при ювенильном ревматоидном артрите / Т. П. Макарова, Н. Н. Фирсова, Ю. С. Мельникова [и др.]. – Текст : непосредственный // Педиатрия. – 2016. – Т. 7, № 2. – С. 206.

64. Предикторы развития нефрита при болезни Шёнлейна – Геноха у детей : Лечение и профилактика / Н. С. Подчерняева, М. А. Кудряшова, Н. Г. Дашкова, Е. В. Фролкова. – Текст : непосредственный // Лечение и профилактика. – 2015. – Т. 13, № 1. – С. 5–10.

65. Приходина, Л. С. Клиническая интеграция генетической диагностики в педиатрическую нефрологию : Обзор литературы / Л. С. Приходина. – Текст : непосредственный // Нефрология и диализ. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 293–311. DOI 10.28996/2618-9801-2020-3-293-311.

66. Протоколы диагностики и лечения заболеваний органов мочевой системы у детей : руководство для врачей / под редакцией: А. А. Вялковой, Н. Д. Савенковой, В. В. Длин, М. С. Игнатовой, Г. М. Летинова. – Оренбург : Изд-во ОрГМА, 2010. – 253 с. – Текст : непосредственный.

67. Ренальные и экстраренальные факторы риска мочекаменной болезни у детей / Э. А. Юрьева, Е. С. Воздвиженская, Н. Н. Новикова [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 2. – С. 42–47.

68. Рефлюкс-нефропатия у детей: ранняя диагностика и мониторинг / О. Л. Морозова, Д. А. Морозова, Д. Ю. Лаконова [и др.]. – Текст : непосредственный // Урология. – 2017. – № 4. – С. 107–112.

69. Роль показателей центральной гемодинамики, толщины комплекса интима-медиа и эндотелиальной дисфункции у детей с ренальной артериальной гипертензией / И. С. Костюшина, О. В. Комарова, А. М. Мазо [и др.]. – Текст : непосредственный // Педиатрическая фармакология. – 2013. – Т. 10, № 3. – С. 32–37.

70. Роль цитокинов и факторов роста в формировании и прогрессировании хронической болезни почек у детей / И. В. Зорин, А. А. Вялкова, Е. В. Гунькова [и др.]. – Текст : непосредственный // Лечащий врач. – 2019. – № 9. – С. 6–9.

71. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под редакцией Е. Л. Насонова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 464 с. – Текст : непосредственный.

72. Руководство по обеспечению решения медико-биологических задач с применением программы Statistica 10.0 / В. М. Боев, Е. Л. Борщук, А. К. Екимов, Д. Н. Бегун. – Оренбург : ОАО «ИПК «Южный Урал», 2014. – 208 с. – ISBN 978-5-94162-092-6. – Текст : непосредственный.

73. Савенкова, Н. Д. ANCA-ассоциированные васкулиты у детей / Н. Д. Савенкова. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2014. – Т. 18, № 3. – С. 16–23.

74. Савенкова, Н. Д. Стратегия терапии ANCA-ассоциированного васкулита у детей и подростков / Н. Д. Савенкова. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2019. – № 23 (5). – С. 106–115. DOI 10.24884/1561-6274-2019-23-5-107-115.

75. Системная красная волчанка и поражения почек : клинко-патогенетические аспекты / И. Т. Муркамилов, К. А. Айтбаев, В. В. Фомин [и др.]. – Текст : непосредственный // The Scientific Heritage. – 2021. – № 58–2 (58). – С. 37–43.

76. Системные васкулиты : Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системных васкулитов. – Текст : электронный // Клинические рекомендации РФ 2013–2017 (Россия). – 2013. – URL: <https://diseases.medelement.com/disease/системные-васкулиты-рекомендации-рф/15090> (дата обращения: 18.02.2024).

77. Степанова, А. А. Патология почек при ювенильном ревматоидном артрите у детей / А. А. Степанова. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2013. – Т. 17, № 3. – С. 33–45.

78. Стратегия и тактика ведения больных с тубулоинтерстициальным поражением почек / А. А. Вялкова, И. В. Зорин, Л. М. Гордиенко, А. И. Буракова. –

Текст : непосредственный // Практическая медицина. – 2008. – № 6 (30). – С. 33–34.

79. Сукало, А. В. Особенности течения нефрита, ассоциированного с IgA- васкулитом Шёнлейна – Геноха у детей / А. В. Сукало, И. А. Козыро. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2020. – Т. 24, № 3. – С. 64–71.

80. Тареева, И. Е. Варианты течения волчаночного нефрита / И. Е. Тареева. – Текст : непосредственный // Клиническая нефрология. – 2011. – № 2. – С. 64–71.

81. Тубулоинтерстициальная болезнь и хроническая болезнь почек у детей в работе врача первичного звена здравоохранения / А. А. Вялкова, С. А. Чеснокова, С. В. Плотникова [и др.]. – Оренбург : Издательство ОрГМУ, 2021. – 256 с. – ISBN 978-5-91924-103-4. – Текст : непосредственный.

82. Федосеева, И. А. Гомоцистеин сыворотки крови и некоторые показатели гемостаза при дегенеративно-дистрофических заболеваниях тазобедренного сустава / И. А. Федосеева, Д. Я. Алейник. – Текст : непосредственный // Медицинский альманах. – 2012. – № 1. – С. 149–152.

83. Характеристика системной красной волчанки и люпус-нефрита у детей в Республике Беларусь и Республике Татарстан / Т. П. Макарова, А. В. Сукало, И. А. Козыро [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 5. – С. 199–203.

84. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению : национальные рекомендации / А. В. Смирнов, Е. М. Шилов, В. А. Добронравова [и др.]. – Санкт-Петербург : Левша, 2013. – 51 с. – ISBN 978-5-93356-129-3. – Текст : непосредственный.

85. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А. В. Смирнов [и др.]. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 89–115.

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

87. Цистатин С как маркер нефротоксичности циклоспорина у детей с нефротическим синдромом / О. В. Комарова, М. В. Рожкова, А. Н. Цыгин [и др.]. – Текст : непосредственный // Нефрология и диализ. – 2010. – № 4. – С. 272–274.

88. Чельдиева, Ф. А. Ревматоидный артрит: некоторые компоненты гемостаза и воспаление / Ф. А. Чельдиева, Т. М. Решетняк. – Текст : непосредственный // Современная ревматология. – 2019. – Т. 13, № 3. – С. 87–94.

89. Чепасов, В. И. Вычисление элементарных функций в длинной арифметике / В. И. Чепасов, В. Шепель, Н. Мошуров. – Saarbruecken : LAP LAMBERT Academic Publishing, 2014. – 616 с. – Текст : непосредственный.

90. Чеснокова, С. В. Патогенетические маркеры диагностики и прогнозирования хронической болезни почек у детей / С. В. Чеснокова, А. А. Вялкова. – Текст : непосредственный // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 3. – С. 62–69.

91. Чугунова, О. Л. Проблема наследственной тромбофилии в практике детского нефролога / О. Л. Чугунова, Н. Л. Козловская, А. И. Шумихина. – Текст : непосредственный // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91, № 6. – С. 34–40.

92. Чугунова, О. Л. Функциональное состояние почек и почечной гемодинамики у детей с наследственной тромбофилией / О. Л. Чугунова, Н. Л. Козловская, М. В. Шумихина. – Текст : непосредственный // Нефрология и диализ. – 2012. – Т. 14, № 4. – С. 224–235.

93. Щуцкая, Ж. В. Распространённость диабетической нефропатии у больных с аллельными вариантами С677Т полиморфизма гена МТГФР по результатам 7-летнего катамнеза / Ж. В. Щуцкая, Е. Б. Башнина, Н. Д. Савенкова. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2008. – № 12 (1). – С. 36–39. DOI 10.24884/1561-6274-2008-12-1-36-39.

94. Щаднева, С. И. Поражения почек при ревматических заболеваниях / С. И. Щаднева, А. Н. Калягин. – Текст : непосредственный // Современные проблемы ревматологии. – 2014. – Т. 6, № 6. – С. 10–26.

95. Экспрессия микроРНК-21 в моче у пациентов с нефропатиями / А. В. Смирнов, А. В. Карунная, М. И. Зарайский [и др.]. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2014. – Т. 18, № 6. – С. 59–63.

96. Этиопатология хронической тубулярной, гломерулярной и реноваскулярной нефропатий: клинические аспекты / Д. Лопес-Новойя, А. Родригес-Пена, А. Ортис [и др.]. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2013. – Т. 17, № 2. – С. 9–30.

Одночастные, многочастные монографические и другие ресурсы
на иностранных языках

97. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides / J. C. Jennette, R. J. Falk, P. A. Bacon [et al.]. – Text : direct // Arthritis and Rheumatism. – 2013. – Vol. 1, no. 65. – P. 1–11.

98. A discrete cluster of urinary biomarkers discriminates between active systemic lupus erythematosus patients with and without glomerulonephritis / C. Landolt-Marticorena, S. D. Prokopec, S. Morrison [et al.]. – Text : direct // Arthritis Research and Therapy. – 2016. – Vol. 18, no. 1. – P. 218.

99. A proposed framework to standardize the neurocognitive assessment of patients with pediatric systemic lupus erythematosus / G. S. Ross, F. Zelko, M. Klein-Gitelman [et al.]. – Text : direct // Arthritis Care and Research. – 2010. – Vol. 62, no. 7. – P. 1029–1033.

100. Abdel Galil, S. M. The role of serum IL-17 and IL-6 as biomarkers of disease activity and predictors of remission in patients with lupus nephritis / S. M. Abdel Galil, N. Ezzeldin, M. E. El-Boshy. – Text : direct // Cytokine. – 2015. – Vol. 76, no. 2. – P. 280–287.

101. Aghdashi, M. Serum levels of IL-18 in Iranian females with systemic lupus erythematosus / M. Aghdashi, S. Aribi, S. Salami. – Text : direct // Medical Archives. – 2013. – Vol. 67, no. 4. – P. 237–240.

102. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis / B. H. Hahn, M. A. McMahon, A. Wilkinson [et al.]. – Text : direct // *Arthritis Care and Research*. – 2012. – Vol. 64, no. 6. – P. 797–808.

103. Analysis of serum interleukin (IL)-1 β and IL-18 in systemic lupus erythematosus / R. Mende, F. B. Vincent, R. Kandane-Rathnayake [и др.]. – Text : direct // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – No. 9. – P. 1250.

104. Antiphospholipid Antibodies in Lupus Nephritis / I. Parodis, L. Arnaud, J. Gerhardsson [et al.]. – Text : direct // *PLoS ONE*. – 2016. – Vol. 11, no. 6. – P. e0158076.

105. Are Microparticles the Missing Link between Thrombosis and Autoimmune Diseases? Involvement in Selected Rheumatologic Diseases / M. Cunningham, N. Marks, A. Barnado [et al.]. – Text : direct // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 2014. – Vol. 40, no. 6. – P. 675–681.

106. Association Between 3 IL-10 Gene Polymorphisms and Cardiovascular Disease Risk: Systematic Review With Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis / Y. Xuan, L. Wang, H. Zhi [et al.]. – Text : direct // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95, no. 6. – P. e2846.

107. Association of extended interleukin-10 promoter haplotypes with disease susceptibility and manifestations in German patients with systemic lupus erythematosus / H. Schotte, P. Willeke, H. Becker [et al.]. – Text : direct // *Lupus*. – 2014. – Vol. 23, no. 4. – P. 378–385.

108. Association of IL-6 –174 G > C polymorphism with the risk of SLE among south Indians: evidence from case-control study and meta-analysis / S. K. Katkam, L. L. Rajasekhar, K. Kumaraswami, V. K. Kutala. – Text : direct // *Lupus*. – 2017. – Vol. 26, no. 14. – P. 1491–1501.

109. Association of noninvasively measured renal protein biomarkers with histologic features of lupus nephritis / H. I. Brunner, M. R. Bennett, R. Mina [et al.]. – Text : direct // *Arthritis and Rheumatology*. – 2012. – No. 64 (8). – P. 2687–2697.

110. Association of the interleukin-6 polymorphisms with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis / Y. X. Cui, C. W. Fu, F. Jiang [et al.]. – Text : direct // *Lupus*. – 2015. – Vol. 24, no. 12. – P. 1308–1317.

111. Associations between interleukin 1 polymorphisms and susceptibility to systemic lupus erythematosus: A meta-analysis / G. G. Song, J. H. Kim, Y. H. Seo [et al.]. – Text : direct // *Human Immunology*. – 2014. – Vol. 75, no. 1. – P. 105–112.

112. Associations between interleukin-10 polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis: a meta-analysis / Y. H. Lee, S. C. Bae, S. J. Choi [et al.]. – Text : direct // *Molecular Biology Reports*. – 2012. – Vol. 39, no. 1. – P. 81–87.

113. Balance between inflammatory and regulatory cytokines in systemic lupus erythematosus / Y. Yao, J. B. Wang, M. M. Xin [et al.]. – Text : electronic // *Genetics and Molecular Research*. – 2016. – Vol. 15, no. 2. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27323066/> (date of application: 21.10.23).

114. Bomback, A. S. Updates on the treatment of lupus nephritis / A. S. Bomback, G. B. Appel. – Text : direct // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2010. – Vol. 21, no. 12. – P. 2028–2035.

115. Circulating microparticles remain associated with complement activation despite intensive anti-inflammatory therapy in early rheumatoid arthritis / I. C. van Eijk, M. E. Tushuizen, A. Sturk [et al.]. – Text : direct // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2010. – Vol. 7, no. 69 (7). – P. 1378–82. DOI 10.1136/ard.2009.118372.

116. Complete complement deficiency in a large cohort of familial systemic lupus erythematosus / R. Aggarwal, A. L. Sestak, A. D'Sousa, S. P. Dillon, B. Namjou, R. H. Scofield. – Text : direct // *Lupus*. – 2010. – Vol. 1, no. 19 (1). – P. 52–7.

117. Correlation between circulating interleukin-18 level and systemic lupus erythematosus: A meta-analysis / M. Xiang, Y. Feng, Y. Wang [et al.]. – Text : direct // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, no. 1. – P. 4707.

118. Correlation Between Interleukin-1 β -511 C/T Polymorphism and Gastric Cancer in Chinese Populations : A Meta-Analysis / B. Chen, M. Luo, X. Zhou [et al.]. – Text : direct // *Medical Science Monitor*. – 2016. – No. 22. – P. 1742–1750.

119. Correlation between serum concentrations of soluble Fas (CD95/Apo-1) and IL-18 in patients with systemic lupus erythematosus / M. Sahebari, Z. Rezaieyazdi, M. J. Nakhjavani [et al.]. – Text : direct // *Rheumatology International*. – 2012. – Vol. 32, no. 3. – P. 601–606.

120. Cystatin C as an early biomarker of nephropathy in patients with type 2 diabetes / Y. K. Jeon, M. R. Kim, J. E. Huh [et al.]. – Text : direct // *Journal of Korean Medical Science*. – 2011. – Vol. 26, no. 2. – P. 258–263.

121. Cytokine panel and histopathological aspects in the systemic lupus erythematosus / C. Avramescu, V. Biciusca, T. Daianu [et al.]. – Text : direct // *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. – 2010. – Vol. 51, no. 4. – P. 633–640.

122. Dall'Era, M. Treatment of lupus nephritis: current paradigms and emerging strategies / M. Dall'Era. – Text : direct // *Current Opinion Rheumatology*. – 2017. – No. 29 (3). – P. 241–247. DOI 10.1097/BOR.0000000000000381.

123. Davin, J. C. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children / J. C. Davin, R. Coppo. – Text : direct // *Nature Reviews Nephrology*. – 2014. – Vol. 10, no. 10. – P. 563–573.

124. Detection of urinary interleukin 8 in glomerular diseases / T. Wada, H. Yokoyama, N. Tomosugi [et al.]. – Text : direct // *Kidney International*. – 1994. – Vol. 46, no. 2. – P. 455–460.

125. Development of Reduced Kidney Function in Rheumatoid Arthritis / L. J. Hickson, C. S. Crowson, S. E. Gabriel [et al.]. – Text : direct // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2014. – Vol. 63, no. 2. – P. 206–213.

126. Effects of corticosteroid on Henoch-Schonlein purpura: a systematic review / P. F. Weiss, J. A. Feinstein, X. Luan [et al.]. – Text : direct // *Pediatrics*. – 2007. – Vol. 120, no. 5. – P. 1079–1087.

127. Effect of proinflammatory cytokines (IL-6, TNF- α , and IL-1 β) on clinical manifestations in Indian SLE patients / V. Umare, V. Pradhan, M. Nadkar [et al.]. – Text : direct // *Mediators of Inflammation*. – 2014. – No. 2014. – P. 385297.

128. Elevated levels of platelet microparticles are associated with disease activity in rheumatoid arthritis / E. A. Knijff-Dutmer, J. Koerts, R. Nieuwland [et al.]. – Text : direct // *Arthritis and Rheumatism*. – 2002. – Vol. 6, no. 46 (6). – P. 1498–503.

129. Epidemiology and Socio-Demographics of Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis among US Adults with Medicaid Coverage, 2000–2004 /

C. H. Feldman, L. T. Hiraki, J. Liu [et al.]. – Text : direct // *Arthritis and Rheumatism*. – 2013. – No. 65. – P. 753–763. DOI 10.1002/art.37795.

130. Fornoni, A. Lipid biology of the podocyte-new perspectives offer new opportunities / A. Fornoni, S. Merscher, J. B. Kopp. – Text : direct // *Nature Reviews Nephrology*. – 2014. – Vol. 10, no. 7. – P. 379–388.

131. Genetic polymorphisms of interleukin 6 and interleukin 10 in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus / R. M. Talaat, S. A. Alrefaey, I. H. Bassyouni [et al.]. – Text : direct // *Lupus*. – 2016. – Vol. 25, no. 3. – P. 255–264.

132. Gharipour, M. Pivotal role of microRNA-33 in metabolic syndrome: A systematic review / M. Gharipour, M. Sadeghi. – Text : direct // *ARYA Atherosclerosis*. – 2013. – Vol. 9, no. 6. – P. 372–376.

133. Goldblatt, F. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases / F. Goldblatt, S. G. O'Neill. – Text : direct // *Lancet*. – 2013. – No. 382. – P. 797–808.

134. Golovach, I. Yu. Lupus nephritis: a modern treatment paradigm / I. Yu. Golovach. – Text : direct // *Kidneys*. – 2018. – Vol. 7, no. 2. – P. 122–131.

135. Guijarro, C. Transcription factor- κ B (NF- κ B) and renal disease / C. Guijarro, J. Egido. – Text : direct // *Kidney International*. – 2001. – Vol. 59, no. 2. – P. 415–424.

136. Henoch Schonlein nephritis in children: clinical features and outcome: about 34 cases / O. Naija, J. Bouzaraa, R. Goucha-Louzir, T. Gargah. – Text : direct // *La Tunisie Medicale*. – 2013. – Vol. 91, no. 12. – P. 700–704.

137. High circulating levels of interleukin-18 binding protein indicate the severity of glomerular involvement in systemic lupus erythematosus / C. Shimizu, T. Fujita, Y. Fuke [et al.]. – Text : direct // *Modern Rheumatology*. – 2012. – Vol. 22, no. 1. – P. 73–79.

138. Hirooka, Y. Interleukin-18 in inflammatory kidney disease / Y. Hirooka, Y. Nozaki. – Text : direct // *Frontiers in Medicine*. – 2021. – No. 8. – P. 639103.

139. Histological antiphospholipid-associated nephropathy versus lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus: an observational cross-sectional study with longitudinal follow-up / J. Gerhardsson, B. Sundelin, A. Zickert [et al.]. – Text : direct // *Arthritis Research and Therapy*. – 2015. – Vol. 17, no. 1. – P. 109.

140. Homocysteine-induced enhanced expression of tissue factor in human vascular smooth muscle cells / F. Liu, R. Huang, J. Yao [et al.]. – Text : direct // Journal of Huazhong University of Sciences Technology. Medical Sciences. – 2008. – Vol. 28, no. 5. – P. 520–524.

141. Hoover, P. J. Insight into the epidemiology and management of lupus nephritis from the US rheumatologist's perspective / P. J. Hoover, K. H. Costenbader. – Text : direct // Kidney International. – 2016. – Vol. 9, no. 90 (3). – P. 487–92. DOI 10.1016/j.kint.2016.03.042.

142. Human neutrophil activating peptide/interleukin 8 acts as an autoantigen in rheumatoid arthritis / P. Peichl, M. Ceska, H. Broell [et al.]. – Text : direct // Annals of Rheumatic Diseases. – 1992. – Vol. 51, no. 1. – P. 19–22.

143. Identification of a microRNA signature of renal ischemia-reperfusion injury / J. G. Godwin, X. Ge, K. Stephan [et al.]. – Text : direct // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2010. – Vol. 107, no. 32. – P. 14339–14344.

144. IFN-Alpha receptor-1 upregulation in PBMC from HCV naïve patients carrying CC genotype. Possible role of IFN-lambda / E. Lalle, L. Bordi, C. Caglioti [et al.]. – Text : direct // PLoS ONE. – 2019. – Vol. 9, no. 4. – P. e93434.

145. IL-6 in diabetes and cardiovascular complications / D. Qu, J. Liu, C. W. Lau, Y. Huang. – Text : direct // British Journal of Pharmacology. – 2014. – Vol. 171, no. 15. – P. 3595–3603.

146. Immunomodulatory Function of Interleukin 28B during primary infection with cytomegalovirus / A. Egli, A. Levin, D. M. Santer [et al.]. – Text : direct // The Journal of Infectious Diseases. – 2014. – Vol. 210, no. 5. – P. 717–727.

147. Impact of functional IL-18 polymorphisms on genetic predisposition and diverse clinical manifestations of the disease in Indian SLE patients / V. Umare, V. Pradhan, S. Nath [et al.]. – Text : direct // Lupus. – 2019. – Vol. 28, no. 4. – P. 545–554.

148. Impaired TGF- β signaling in patients with active systemic lupus erythematosus is associated with an overexpression of IL-22 / R. Rekik, M. S. Khanfir, T. Larbi [et al.]. – Text : direct // Cytokine. – 2018. – No. 108. – P. 182–189.

149. Inflammasome, IL-1 and inflammation in ozone-induced lung injury / C. Michaudel, A. Couturier-Maillard, P. Chenuet [et al.]. – Text : direct // *American Journal of Clinical and Experimental Immunology*. – 2016. – Vol. 5, no. 1. – P. 33–40.

150. Inhibition of the IL-18 receptor signaling pathway ameliorates disease in a murine model of rheumatoid arthritis / Y. Nozaki, J. Ri, K. Sakai [et al.]. – Text : direct // *Cells*. – 2019. – Vol. 9, no. 1. – P. 11.

151. Interferon (IFN)- λ is a potential mediator in lupus nephritis / A. Zickert, V. Oke, I. Parodis [et al.]. – Text : direct // *Lupus Science and Medicine*. – 2016. – T. 3, no. 1. – P. e000170.

152. Interleukin 1, interleukin 6, interleukin 10, and tumor necrosis factor α in active and quiescent systemic lupus erythematosus / A. Cigni, P Pileri, R Faedda [et al.]. – Text : direct // *Journal of Investigative Medicine*. – 2014. – Vol. 62, no. 5. – P. 825–829.

153. Interleukin-6 promoter polymorphism – 174 G/C is associated with nephritis in Portuguese Caucasian systemic lupus erythematosus patients / M. J. Santos, D. Fernandes, S. Capela [et al.]. – Text : direct // *Clinical Rheumatology*. – 2011. – Vol. 30, no. 3. – P. 409–413.

154. Jackson, M. Activation of transforming growth factor-beta1 and early atherosclerosis in systemic lupus erythematosus / M. Jackson. – Text : direct // *Arthritis Research and Therapy*. – 2006. – Vol. 8, no. 3. – P. 81.

155. Jafari-Nakhjavani, M. R. Correlation of plasma interleukin-18 concentration and severity of renal involvement and disease activity in systemic lupus erythematosus / M. R. Jafari-Nakhjavani, S. Abedi-Azar, B. Nejati. – Text : direct // *Journal of Nephropathology*. – 2016. – Vol. 5, no. 1. – P. 28–33.

156. Jennette, J. C. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides / J. C. Jennette. – Text : direct // *Clinical and Experimental Nephrology*. – 2013. – Vol. 17, no. 5. – P. 603–606.

157. Kovalenko, V. M. Features of rheumatoid arthritis diagnosis in the disease onset / V. M. Kovalenko, D. M. Rekalov. – Text : direct // *Experimental and Clinical Medicine*. – 2012. – No. 93. – P. 84–91.

158. Krasnova, T. N. Renal involvement in systemic lupus erythematosus: the present views of its pathogenesis and clinical manifestations and the approaches to its treatment / T. N. Krasnova. – Text : direct // *Modern Rheumatology*. – 2008. – No. 3. – P. 18–21.

159. Lee, Y. H. Circulating interleukin-18 level in systemic lupus erythematosus / Y. H. Lee, G. G. Song. – Text : direct // *International Journal of Rheumatoid Diseases*. – 2020. – Vol. 27, no. 2. – P. 110–115.

160. Llorente, L. Clinical and biologic effects of anti-interleukin-10 monoclonal antibody administration in systemic lupus erythematosus / L. Llorente [et al.]. – Text : direct // *Arthritis and Rheumatology*. – 2000. – Vol. 43, no. 8. – P. 1790–1800.

161. Low birth weight. A risk factor for development of diabetic nephropathy? / B. Brenner, P. Rossing, L. Tarnow [et al.]. – Text : direct // *Diabetes*. – 1995. – Vol. 44, no. 12. – P. 1405–407.

162. Malattia, C. Paediatric-onset systemic lupus erythematosus / C. Malattia, A. Martini. – Text : direct // *Best Practice and Research. Clinical Rheumatology*. – 2013. – Vol. 27, no. 3. – P. 351–362.

163. Malinowska, J. Changes of blood platelet adhesion to collagen and fibrinogen induced by homocysteine and its thiolactone / J. Malinowska, M. Tomczynska, B. Olas. – Text : direct // *Clinical Biochemistry*. – 2012. – Vol. 45, no. 15. – P. 1225–1228.

164. Markers of childhood lupus nephritis indicating disease activity / M. Edelbauer, S. Kshirsagar, M. Riedl [et al.]. – Text : direct // *Pediatric Nephrology*. – 2011. – Vol. 26, no. 3. – P. 401–410.

165. Mechanisms of Tissue Injury in Lupus Nephritis / G. Flores-Mendoza, S. P. Sansón, S. Rodríguez-Castro [et al.]. – Text : direct // *Trends in Molecular Medicine*. – 2018. – Vol. 24, no. 4. – P. 364–378.

166. Mina, R. Pediatric lupus – are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus? / R. Mina, H. I. Brunner. – Text : direct // *Rheumatic Disease Clinics of North America*. – 2010. – No. 36 (1). – P. 53–80. DOI 10.1016/j.rdc.2009.12.012.

167. Mohan, C. Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis / C. Mohan, C. Putterman. – Text : direct // *Nature Reviews Nephrology*. – 2015. – Vol. 11, no. 6. – P. 329–341.

168. Mok, C. C. Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus / C. C. Mok, R. C. Kwok, P. S. Yip. – Text : direct // *Arthritis and Rheumatism*. – 2013. – Vol. 65, no. 8. – P. 2154–2160.

169. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a predictor of the course of global and renal childhood-onset systemic lupus erythematosus disease activity / C. H. Hinze, M. Suzuki, M. Klein-Gitelman [et al.]. – Text : direct // *Arthritis and Rheumatism*. – 2009. – Vol. 60, no. 9. – P. 2772–2781.

170. Obesity and reproductive function / E. S. Jungheim, J. L. Travieso, K. R. Carson, K. H. Moley. – Text : direct // *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. – 2012. – Vol. 39, no. 4. – P. 479–493.

171. Ohl, K. Inflammatory Cytokines in Systemic Lupus Erythematosus / K. Ohl, K. Tenbrock // *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. – 2011. – Vol. 11. – P. 432595.

172. Patel, V. MicroRNAs and fibrosis / V. Patel, L. Noureddine. – Text : direct // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. – 2012. – Vol. 21, no. 4. – P. 410–416.

173. Pediatric anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis: an update on renal management / L. A. Plumb, L. Oni, S. D. Marks, K. Tullus. – Text : direct // *Pediatric Nephrology*. – 2018. – Vol. 33, no. 1. – P. 25–39.

174. Piram, M. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schonlein): current state of knowledge / M. Piram, A. Mahr. – Text : direct // *Current Opinion in Rheumatology*. – 2013. – Vol. 25, no. 2. – P. 171–178.

175. Performance of cytokine models in predicting SLE activity / N. Ruchakorn, P. Ngamjanyaporn, T. Suangtamai [et al.]. – Text : direct // *Arthritis Research and Therapy*. – 2019. – Vol. 21, no. 1. – P. 287.

176. Predisposition of IL-1 β (-511 C/T) polymorphism to renal and hematologic disorders in Indian SLE patients / V. Umare, V. Pradhan, A. Rajadhyaksha [et al.]. – Text : direct // *Gene*. – 2018. – No. 641. – P. 41–45.

177. Primary antiphospholipid syndrome presenting as renal vein thrombosis and membranous nephropathy / S. Chaturvedi, L. Brandao, D. Geary, C. Licht. – Text : direct // *Pediatric Nephrology*. – 2011. – Vol. 26, no. 6. – P. 979–985.

178. Pyrih, L. A. *Nephrology : National Textbook* / L. A. Pyrih, D. D. Ivanov, O. I. Taran. – Donetsk : Publishing House Zaslavsky, 2014. – 292 p. – Text : direct.

179. Renal involvement in antiphospholipid syndrome / F. V. A de Azevedo, D. G. Maia, J. F. de Carvalho, C. E. M. Rodrigues. – Text : direct // *Rheumatology International*. – 2018. – Vol. 38, no. 10. – P. 1777–1789.

180. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome: retrospective analysis of 160 patients / A. R. Sinico, I. Cavazzana, M. Nuzzo [et al.]. – Text : direct // *Clinical journal of American Society of Nephrology*. – 2010. – Vol. 5, no. 7. – P. 1211–1217.

181. Renal involvement in rheumatoid arthritis: analysis of 53 renal biopsies / M. Góis, F. Carvalho, H. Sousa [et al.]. – Text : direct // *Portuguese Journal of Nephrology and Hypertension*. – 2017. – Vol. 31, no. 1. – P. 25–30.

182. Resistance to exogenous TGF- β effects in patients with systemic lupus erythematosus / A. Elbeldi-Ferchiou, M. Ben-Ahmed, M. Smiti-Khanfir [et al.]. – Text : direct // *Journal of Clinical Immunology*. – 2011. – Vol. 31, no. 4. – P. 574–583.

183. Roberts, A. B. *Molecular and cell biology of TGF-beta* / A. B. Roberts. – Text : direct // *Mineral and Electrolyte Metabolism*. – 1998. – Vol. 24, no. 2–3. – P. 111–119.

184. Role of homocysteine in end-stage renal disease / C. C. Wu, C. M. Zheng, Y. F. Lin [et al.]. – Text : direct // *Clinical Biochemistry*. – 2012. – Vol. 45, no. 16–17. – P. 1286–1294.

185. Role of Treg cells and TGF- β 1 in patients with systemic lupus erythematosus: a possible relation with lupus nephritis / Q. Xing, H. Su, J. Cui, W. Bin. – Text : direct // *Immunological Investigations*. – 2014. – Vol. 41, no. 1. – P. 15–27.

186. Scott, D. G. I. *Epidemiology and clinical features of systemic vasculitis* / D. G. I. Scott, R. A. Watts. – Text : direct // *Clinical and Experimental Nephrology*. – 2013. – No. 17. – P. 607–610.

187. Secretion of chemokines and cytokines by tubular epithelial cells in response to proteins / C. J. Burton, C. Combe, J. Walls, K. P. Harris. – Text : direct // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 1999. – Vol. 14, no. 11. – P. 2628–2633.
188. Shabina, H. Review of biologics in children with rheumatic diseases / H. Shabina, R. V. Athimalaipet. – Text : direct // *International Journal of Clinical Rheumatology*. – 2012. – No. 7. – C. 81–93.
189. Sharma, K. Mitochondrial dysfunction in the diabetic kidney / K. Sharma. – Text : direct // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2017. – No. 982. – P. 553–562.
190. Sharma, K. Obesity and diabetic kidney disease: role of oxidant stress and redox balance / K. Sharma. – Text : direct // *Antioxidants and Redox Signaling*. – 2016. – Vol. 25, no. 4. – P. 208–216.
191. Serum and Urinary Interleukin-6 in Assessment of Renal Activity in Egyptian Patients with Systemic Lupus Erythematosus / R. R. El-Shereef, A. Lotfi, E. A. Abdel-Naeam, H. Tawfik. – Text : direct // *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders*. – 2016. – Vol. 9, no. 1. – P. 29–36.
192. Serum level of eight cytokines in Han Chinese patients with systemic lupus erythematosus using multiplex fluorescent microsphere method / Z. Yin, J. Huang, W. He [et al.]. – Text : direct // *Central-European Journal of Immunology*. – 2014. – Vol. 39, no. 2. – P. 228–235.
193. Stokes, M. B. Full-house glomerular deposits: beware the sheep in wolf's clothing / M. B. Stokes, V. D. D'Agati. – Text : direct // *Kidney International*. – 2018. – Vol. 93, no. 1. – P. 18–20.
194. Tanaka, T. Interleukin (IL-6) Immunotherapy / T. Tanaka, M. Narazaki, T. Kishimoto. – Text : direct // *Cold Spring Harbor Perspective in Biology*. – 2018. – Vol. 10, no. 8. – P. a028456.
195. TGF- β : an important mediator of allergic disease and a molecule with dual activity in cancer development / B. Tirado-Rodriguez, E. Ortega, P. Segura-Medina, S. Huerta-Yepe. – Text : direct // *Journal of Immunology Research*. – 2014. – No. 2014. – P. 318481.

196. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus / G. J. Pons-Estel, L. Andreoli, F. Scanzi [et al.]. – Text : direct // *Journal of Autoimmunity*. – 2017. – No. 76. – P. 10–20.

197. The association between proinflammatory cytokines and kidney function, body composition, and nutritional markers in nondialysis-dependent chronic kidney disease patients with diabetes mellitus type 2 / A. Rymarz, A. Rzeszotarska, I. Boniecka [et al.]. – Text : direct // *Clinical Nephrology*. – 2019. – Vol. 92, no. 5. – P. 237–242.

198. The BAFF/APRIL system: emerging functions beyond B cell biology and autoimmunity / F. B. Vincent, D. Saulep-Easton, W. A. Feggett [et al.]. – Text : direct // *Cytokine and Growth Factors Review*. – 2013. – Vol. 24, no. 3. – P. 203–215.

199. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited / J. J. Weening, V. D. D'Agati, M. M. Schwartz [et al.]. – Text : direct // *Journal of American Society of Nephrology*. – 2004. – Vol. 15, no. 2. – P. 241–250.

200. The role of IL-18 in addition to Th17 cytokines in rheumatoid arthritis development and treatment in women / G. Vasilev, I. Manolova, M. Ivanova [et al.]. – Text : direct // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, no. 1. – P. 15391.

201. The roles of PAI-1 gene polymorphisms in atherosclerotic diseases: A systematic review and metaanalysis involving 149,908 subjects / Y. Liu, J. Cheng, X. Guo [et al.]. – Text : direct // *Gene*. – 2018. – No. 673. – P. 167–173.

202. Toll-like receptor 3 signaling contributes to regional neutrophil recruitment in cultured human glomerular endothelial cells / Q. Liu, T. Imaizumi, S. Kawaguchi [et al.]. – Text : direct // *Nephron*. – 2018. – Vol. 139, no. 4. – P. 349–358.

203. Travis, M. A. TGF- β activation and function in immunity / M. A. Travis, D. Sheppard. – Text : direct // *Annual Review of Immunology*. – 2014. – No. 32. – P. 51–82.

204. Turrent-Carriles, A. *Frontiers in immunology* / A. Turrent-Carriles, J. B. Herrera-Félix, C. Mary-Amigo. – Text : direct // *Renal Involvement in Antiphospholipid Syndrome*. – 2018. – No. 9. – P. 1008.

205. Twenty-three-year review of disease patterns from renal biopsies: an experience from a pediatric renal center / X. L. Yin, M. S. Zou, Y. Zhang [et al.]. – Text : direct // *Journal of Nephrology*. – 2013. – Vol. 26, no. 4. – P. 699–707.

206. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of severe lupus nephritis in children / A. Hammad, Y. Mosaad, S. Elhanbly [et al.]. – Text : direct // *Lupus*. – 2013. – Vol. 22, no. 5. – P. 486–491.

207. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a potential biomarker for renal damage in patients with systemic lupus erythematosus / C. C. Yang, S. C. Hsieh, K. J. Li [et al.]. – Text : direct // *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. – 2012. – No. 2012. – P. 759313.

208. Ünlü, O. The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus / O. Ünlü, S. Züly, D. Erkan. – Text : direct // *European Journal of Rheumatology*. – 2016. – Vol. 3, no. 2. – P. 75–84.

209. Vasculitis / S. Ozen, E. Avner, W. Harmon [et al.]. – Text : direct // *Pediatric Nephrology*. – 2009. – No. 2. – P. 1001–1009.

210. Varma, S. Juvenile rheumatoid arthritis with focal segmental glomerulosclerosis: a rare association / S. Varma. – Text : direct // *Pediatric Nephrology*. – 2010. – No. 25. – P. 2189–2190.

211. Vachvanichsanong, P. Pediatric lupus nephritis: more options, more chances? / P. Vachvanichsanong, E. McNeil. – Text : direct // *Lupus*. – 2013. – No. 22 (6). – P. 545–553.

212. Vascular endothelial growth factor accelerates renal recovery in experimental thrombotic microangiopathy / Y. G. Kim, S. Suga, D. H. Kang [et al.]. – Text : direct // *Kidney International*. – 2000. – Vol. 58, no. 6. – P. 2390–2399.

213. What Is Unique About Early-onset Lupus? Viewpoint / R. Webb, J. A. Kelly, E. C. Somers [et al.]. – Text : direct // *Annals of Rheumatic Diseases*. – 2011. – Vol. 70, no. 1. – P. 151–156.

214. WHO Factsheet Updated 2016. Obesity and overweight. – Text : electronic. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/> (date of application: 21.09.23).

215. Xiao, L. Association of polymorphism within the interleukin-28 receptor alpha gene, but not in interleukin-28B, with lower urinary tract symptoms (LUTS)

in Chinese / L. Xiao, L. B. Gao, Q. Wei. – Text : direct // Genetics and Molecular Research. – 2015. – Vol. 14, no. 3. – P. 10682–10691.

216. Yamada, T. Differential affinity of serum amyloid A1 isotypes for high-density lipoprotein / T. Yamada, J. Sato, Y. Okuda. – Text : direct // Amyloid. – 2009. – Vol. 16, no. 4. – P. 196–200.

217. Yuyun, M. Y. Endothelial dysfunction, endothelial nitric oxide bioavailability, tetrahydrobiopterin, and 5-methyltetrahydrofolate in cardiovascular disease. Where are we with therapy? / M. Y. Yuyun, L. L. Ng, G. A. Ng. – Text : direct // Microvascular research. – 2018. – No. 119. – P. 7–12.

218. Zanoni, I. Interferon (IFN)- λ Takes the Helm: Immunomodulatory Roles of Type III IFNs / I. Zanoni, F. Granucci, A. Broggi. – Text : direct // Frontiers in Immunology. – 2017. – No. 8. – P. 1661.

Сайты в сети «Интернет»

219. NKFKDOKI : [сайт]. – Нью-Йорк, 2023. – URL: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculatorPed.cfm (дата обращения: 11.01.2024). – Текст : электронный.