



ВЛИЯНИЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ НА ТЕЧЕНИЕ, ПРОДУКЦИЮ ГОРМОНОВ И ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ С ПРИОБРЕТЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК В ВИДЕ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА, ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ВТОРИЧНОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

© А.М. Мамбетова¹, Н.Н. Шабалова², А.М. Инарокова¹, Д.В. Бижева¹, Б.Р. Цагова¹, Ф.А. Жамборова¹

¹ ФГБОУ ВПО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»

Минобрнауки России, Нальчик;

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Минздрава России

Для цитирования: Мамбетова А.М., Шабалова Н.Н., Инарокова А.М., и др. Влияние дисплазии соединительной ткани на течение, продукцию гормонов и цитокинов у детей с приобретенными заболеваниями почек в виде гломерулонефрита, гемолитико-уремического синдрома и вторичного пиелонефрита // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 6. – С. 13–20. doi: 10.17816/PED9613-20

Поступила: 11.10.2018

Одобрена: 07.12.2018

Принята к печати: 21.12.2018

Ранее нами было установлено неблагоприятное влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) на развитие нефросклероза у детей с врожденными пороками развития органов мочевой системы. Данная статья посвящена анализу влияния состояния НДСТ на клиническое течение приобретенных заболеваний почек в виде гломерулонефрита, гемолитико-уремического синдрома и вторичного пиелонефрита, а также продукцию гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-1 β). Обследованы 99 больных с приобретенными заболеваниями органов мочевой системы: 25 детей с тубулоинтерстициальным нефритом после гемолитико-уремического синдрома, 38 больных с хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом, 36 детей с вторичным необструктивным пиелонефритом. Контрольную группу составили 30 клинически здоровых детей соответствующего возраста. Диагностика НДСТ произведена в соответствии с Российскими рекомендациями по алгоритмам диагностики нарушения структуры и функций соединительной ткани. Состояние НДСТ было диагностировано у 36 % детей с тубулоинтерстициальным нефритом, у 40 % детей с хроническим гломерулонефритом и у 27,8 % детей с пиелонефритом. Всем пациентам проведено полное нефроурологическое обследование с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов: УЗИ мочевой системы, электрокардиография, эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления. Концентрацию ренина, альдостерона плазмы, а также ФНО- α и ИЛ-1 β определяли иммуноферментным методом. Результаты работы показали достоверное неблагоприятное влияние НДСТ на парциальные функции почек, частоту рецидивов вторичного пиелонефрита, артериальной гипертензии и формирование стероидрезистентности при гломерулонефрите. НДСТ у большинства больных сопровождалась гиперпродукцией ренина, альдостерона и обилием цитокинов, что способствовало прогрессированию хронической почечной патологии. Согласно современным представлениям НДСТ является результатом полигенно наследуемой предрасположенности к нарушению морфогенеза компонентов внеклеточного матрикса и рассматривается как основа формирования многих хронических заболеваний. Частота НДСТ у больных с приобретенными заболеваниями почек не исследована. Влияние данного состояния на клиническое течение основного заболевания, продукцию гормонов РААС и провоспалительных цитокинов не изучено.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани; приобретенные заболевания почек; ренин; альдостерон; провоспалительные цитокины.

INFLUENCE ON THE CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA, HORMONES AND CYTOKINES IN CHILDREN WITH KIDNEY DISEASE ACQUIRED IN THE FORM OF GLOMERULONEPHRITIS, HAEMOLYTIC URAEMIC SYNDROME AND SECONDARY PYELONEPHRITIS

© A.M. Mambetova¹, N.N. Shabalova², A.M. Inarokova¹, D.V. Bizheva¹, B.R. Cagova¹, F.A. Zhamborova¹

¹ Kabardino-Balkarian State University of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Nalchik, Russia;

² St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Mambetova AM, Shabalova NN, Inarokova AM, et al. Influence on the connective tissue dysplasia, hormones and cytokines in children with kidney disease acquired in the form of glomerulonephritis, haemolytic uraemic syndrome and secondary pyelonephritis. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(6):13-20. doi: 10.17816/PED9613-20

Received: 11.10.2018

Revised: 07.12.2018

Accepted: 21.12.2018

Previously we found an adverse effect of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) on the development of nephrosclerosis in children with congenital malformations of urinary system organs. This article is devoted to the analysis of the influence of the State on the UCTD clinical course of acquired diseases of the kidneys in the form of glomerulonephritis, haemolytic uraemic syndrome and secondary pyelonephritis, as well as the production of hormones of Renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory cytokines (TNF- α and IL-1 β). 99 patients with acquired renal diseases were examined. 25 of them – children with tubulo-interstitial nephritis after haemolytic uraemic syndrome; 38 patients with chronic glomerulonephritis with nephrotic syndrome; 36 children with secondary not obstructive pyelonephritis. A control group consisted of 30 clinically healthy children of the appropriate age. NDST diagnosis has been carried out in accordance with the Russian recommendations on the diagnostics algorithms of violation of the structure and function of connective tissue. UCTD status was diagnosed in 36% of children with tubulointerstitial nephritis, 40% of children with chronic glomerulonephritis and 27.8% of children with pyelonephritis. All children underwent a complete nephro-urological examination using clinical, laboratory and instrumental methods: ultrasound of the urinary system, electrocardiography, echo-cardiography, daily blood pressure monitoring. Concentration of Renin, aldosterone plasma, as well as TNF- α and IL-1 β was determined by immunoenzyme method. The results of the work have shown a significant adverse impact on the UCTD partial violation of the kidneys, the frequency of relapses secondary pyelonephritis, arterial hypertension and formation of steroid resistance in glomerulonephritis. In most patients the overproduction of Renin, aldosterone and both cytokines is accompanied with UCTD, which contributes to the progression of chronic renal disease. According to modern views, undifferentiated connective tissue dysplasia is the result of polygenic inherited predispositions to violate morphogenesis components of the extracellular matrix and is considered as the basis the formation of many chronic diseases. UCTD frequency in patients with acquired renal diseases is not investigated. This condition influence on the clinical course of the underlying disease, the production of hormones renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory cytokines has not been studied.

Keywords: undifferentiated connective tissue dysplasia; acquired kidney diseases; Renin; aldosterone; proinflammatory cytokines.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) является результатом полигенно наследуемой предрасположенности к нарушению морфогенеза компонентов внеклеточного матрикса. НДСТ — конституционная особенность, влияющая на течение воспаления, состояние гемостаза, иммунитета [1, 5]. А.А. Богомолец писал о роли соединительной ткани (СТ) как «физиологической системы» и всесторонне рассмотрел связи СТ с реактивностью, конституцией, воспалением, иммунитетом, эндокринопатиями, регенерацией, раком и старением. А.А. Богомолец пришел к выводу, что именно функциональное состояние соедини-

тельной ткани определяет здоровье или болезнь человека и назвал СТ «корнем человека» [2].

Соединительная ткань — система, функционирующая как единое целое, несмотря на органические особенности, то есть дисплазия соединительной ткани (ДСТ) это — всегда системное состояние с разной степенью выраженности. Тот факт, что даже при дифференцированных моногенных вариантах ДСТ (синдром Марфана, Элерса–Данло и др.) повышена частота иммунопатологических расстройств, тромбо-, геморрагических осложнений, нарушения функций различных органов, подтверждает это положение. Что касается недифференцированных вариантов ДСТ, представляющих собой полигенно/мультифакторные состояния, то при них описаны

функциональные расстройства со стороны практически всех органов, но это не отменяет главное: СТ является «конституциональной базой организма» [2].

Нами изучена роль НДСТ в механизмах прогрессирования заболеваний почек у детей с врожденными пороками развития органов мочевой системы (ВПР ОМС). Обнаружено достоверное неблагоприятное влияние НДСТ на развитие нефросклероза, нарушение парциальных функций почек, частоту рецидивов вторичного пиелонефрита и артериальной гипертензии у детей с ВПР ОМС [8, 9].

Частота НДСТ у больных с приобретенными заболеваниями почек не исследована. Влияние данного состояния на клиническое течение основного заболевания, продукцию гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и провоспалительных цитокинов не установлено.

Цель исследования — выявление частоты НДСТ у детей с приобретенными заболеваниями почек в виде хронического гломерулонефрита, нефропатии после гемолитико-уремического синдрома, вторичного пиелонефрита, анализ влияния НДСТ на клиническое течение основного заболевания, продукцию гормонов РААС и концентрацию провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-1 β).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 99 больных с приобретенными заболеваниями почек в возрасте от 3 до 17 лет. Выделены три группы: первая — 25 детей с тубулоинтерстициальным нефритом после гемолитико-уремического синдрома (ТИН после ГУС); вторая — 38 больных с хроническим гломерулонефритом (ГН) с нефротическим синдромом; третья — 36 детей с вторичным необструктивным пиелонефритом. Контрольную группу составили 30 клинически здоровых детей такого же возраста. НДСТ диагностировали в соответствии с Россий-

скими рекомендациями по алгоритмам диагностики нарушения структуры и функций соединительной ткани [12]. Дети обследованы на наличие 36 внешних признаков ДСТ со стороны костно-сkeletalной, суставной, кожно-мышечной систем, 11 внутренних признаков со стороны зрительной, сердечно-сосудистой и мочевой систем, а также так называемых микроаномалий развития. В каждой группе больных выделены две подгруппы: первая — дети без значимой суммы баллов для диагностики ДСТ (менее 20 баллов, средняя сумма баллов — 9,8); вторая — дети с умеренной и значительной фенотипической выраженностью признаков ДСТ и суммой баллов более 20 (средняя сумма баллов — 27,8).

Проведено полное нефро-урологическое обследование с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов: УЗИ мочевой системы, электрокардиография, эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления; дети обследованы вне обострения хронического ГН и пиелонефрита.

Иммуноферментным методом определена концентрация ренина, альдостерона плазмы, а также провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-1 β).

Клиническое обследование больных проводили на базе детского нефрологического отделения ГКБ № 1 Нальчика.

Статистическую обработку выполняли с использованием стандартного пакета программ Statistica for Windows v. 5.77 при помощи параметрических и не параметрических критериев, коэффициента корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Соответственно балльной оценке НДСТ диагностирована у 36 % детей в первой группе, у 40 % больных во второй группе и у 27,8 % детей в третьей группе (табл. 1).

Таблица 1 / Table 1

Распределение больных соответственно группам и балльной оценке фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани

The number of patients according to the groups and score evaluation of phenotypic signs of UCTD

| Подгруппы / Subgroups | Первая группа / First group | Вторая группа / Second group | Третья группа / Third group |
|---|--|------------------------------|---|
| | Тубулоинтерстициальный нефрит после гемолитико-уремического синдрома / Tubulointerstitial jade after hemolytic-uremic syndrome | | Гломерулонефрит с нефротическим синдромом / Glomerulonephritis with nephrotischem syndrom |
| Первая (менее 20 баллов) / First (less than 20 points) | 16 | 23 | 26 |
| Вторая (более 20 баллов) / Second (more than 20 points) | 9 | 15 | 10 |
| Всего, баллов / Total, points | 99 | | |

Таблица 2 / Table 2

Распределение детей в соответствии с нозологической формой заболевания, наличием клинического признака и недифференцированной дисплазии соединительной ткани
Children division in accordance with the presence of clinical signs and UCTD

| Клинические и лабораторные признаки Clinical and laboratory signs | | Группы и подгруппы / Groups and subgroups | | | | | |
|---|---------|---|-----------------------------|---------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| | | Первая группа / First group | | Вторая группа / Second group | | Третья группа / Third group | |
| | | Первая / First n = 16 | Вторая / Second n = 9 | Первая / First n = 23 | Вторая / Second n = 15 | Первая / First n = 26 | Вторая / Second n = 10 |
| Анемия (НВ г/л) Anemia (Hb g/l) | < 110 | – | 4 | – | 4 | – | 2 |
| | < 70 | – | 1 | – | 1 | – | – |
| Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин Glomerular filtration rate, ml/min | < 90 | – | 4 | – | 4 | – | 1 |
| | < 60 | – | 1 | – | 2 | – | – |
| Относительная плотность мочи Relative density of urine | < 1010 | – | 4 | – | 3 | – | – |
| Артериальная гипертензия Arterial hypertension | I ст. | 1 | 5 | 3 | 8 | – | 2 |
| | II ст. | – | 1 | – | 3 | – | – |
| Более трех рецидивов в год / More than 3 relapses per year | | – | – | – | – | – | 6 |
| Стероидорезистентность / Steroid resistance | | – | – | 1 | 11 | – | – |
| Персистирующая протеинурия, г/л Persistent proteinuria, g/l | до 0,33 | – | 3 | – | 2 | – | 1 |
| | > 1,0 | – | – | – | 5 | – | – |

По результатам анализа клинических признаков течения заболеваний были выявлены различия, связанные с наличием НДСТ и формой заболевания почек (табл. 2).

Во всех группах больных только при НДСТ диагностировано снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), у 11,1 % детей с ТИН после ГУС (первая группа) и у 13,3 % больных с хроническим ГН (вторая группа) установлено снижение СКФ менее 60 мл/мин.

Анемия также отмечена только при наличии НДСТ, у 6,7 % детей первой группы и 11,1 % детей второй группы выявлена анемия тяжелой степени.

Снижение относительной плотности мочи менее 1010 г/л наблюдалось только у детей с НДСТ в первой и во второй группах в 44,4 и 20,0 % случаев соответственно.

У детей с НДСТ артериальная гипертензия выявлена чаще, чем в группе больных без НДСТ: в 10,7 раза в первой группе и в 5,6 раза во второй группе. В третьей группе у больных без НДСТ артериальная гипертензия отсутствовала. Только при НДСТ в первой и во второй группах диагностирована артериальная гипертензия II ст.

При НДСТ персистирующая протеинурия отмечена во всех группах больных, только при НДСТ диагностирована персистирующая протеинурия более 1,0 г/л у детей с хроническим ГН.

При НДСТ во второй группе, у больных с хроническим ГН у большинства детей (73,3 %) выявлена стероидорезистентность. Возможно, через НДСТ реализуется эффект мутаций в гене глюкокортикоидного рецептора (hGR), с которым связывают наличие стероидорезистентности.

Частые рецидивы пиелонефрита у детей в третьей группе также отмечены у большинства (60,0 %) детей с НДСТ и, возможно, связаны с влиянием дисплазии соединительной ткани на воспаление и иммунитет.

Таким образом, нами установлено достоверное неблагоприятное влияние НДСТ на нарушение парциальных функций почек, частоту рецидивов вторичного пиелонефрита и артериальной гипертензии, формирование стероидорезистентности при хроническом ГН.

Учитывая роль ангиотензина II и альдостерона в пролиферативных процессах [4, 6, 10, 11], мы проанализировали продукцию ренина и альдостерона у детей с приобретенными формами патологии почек.

Установлено, что при НДСТ у большинства больных (77,7 %) с ТИН после ГУС (первая группа) и у всех детей (100 %) с хроническим ГН (вторая группа) имеется гиперпродукция ренина. При вторичном пиелонефрите (третья группа) гиперпродукция ренина диагностирована у 20,0 % детей с НДСТ и отсутствует у больных без НДСТ. Ги-

Таблица 3 / Table 3

Концентрация ренина и альдостерона соответственно группам и наличию недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Renin and aldosterone concentration according to the groups and UCTD presence

| Группы / Groups | Подгруппы / Subgroups | Ренин, нг/мл / Renin, ng/ml | Достоверность различий / Significance of differences | | Альдостерон, пг/мл / Aldosterone, pg/ml | Достоверность различий / Significance of differences | |
|--|-----------------------|-----------------------------|--|---|---|--|---|
| | | | Между группами / Between the groups | Между подгруппами / Between the subgroups | | Между группами / Between the groups | Между подгруппами / Between the subgroups |
| Первая / First | Первая / First | 1,5 ± 0,3 | – | $p_{1-2} < 0,01$ | 94,5 ± 17,4 | – | $p_{1-2} < 0,05$ |
| | Вторая / Second | 3,7 ± 0,8* | $p_{I-III} < 0,01$ | | 209,2 ± 57,4* | $p_{I-III} < 0,05$ | |
| Вторая / Second | Первая / First | 2,1 ± 0,5* | – | $p_{1-2} < 0,01$ | 97,1 ± 53,5 | – | $p_{1-2} < 0,05$ |
| | Вторая / Second | 4,0 ± 1,1* | $p_{II-III} < 0,01$ | | 194,1 ± 33,5* | $p_{II-III} < 0,05$ | |
| Третья / Third | Первая / First | 0,8 ± 0,1 | – | – | 81,3 ± 14,3 | – | – |
| | Вторая / Second | 1,5 ± 0,25 | $p_{I-III} < 0,01$ $p_{II-III} < 0,01$ | | 105,2 ± 17,7 | $p_{I-II} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$ | |
| Контрольная группа (n = 12) / Control group (n = 12) | | | 0,9 ± 0,02 | | 91,3 ± 12,1 | | |
| Нормативные показатели / Normative index | | | 0,08–1,13 | | 10,0–160,0 | | |

Примечание. Различия достоверны с данными контрольной группы, * $p < 0,05$.

Note. The differences are valid with the data of control group, * $p < 0.05$.

перпродукция альдостерона отмечена также чаще у детей с НДСТ в сравнении с больными без НДСТ (в 2,7 раза в первой группе, в 3,9 раз во второй группе). В третьей группе у детей без НДСТ гиперпродукция альдостерона отсутствовала.

Результаты определения концентрации гормонов соответственно группам и наличию НДСТ представлены в табл. 3.

В первой и третьей группах концентрация ренина и альдостерона у детей без НДСТ не отличалась от группы контроля. При НДСТ в первой и во второй группах уровень обоих гормонов был достоверно выше, нежели в контрольной группе и у больных без НДСТ.

Таким образом, стимуляция продукции ренина и/или альдостерона при приобретенных формах патологии почек имела у 76,5 % больных с НДСТ и зависела от формы патологии почек.

В первой и во второй группах у детей с ТИН после ГУС и ГН между ренином и альдостероном выявлена средней силы корреляционная зависимость ($r = 0,6$, $p < 0,01$).

Отсутствие сильной положительной связи между гормонами свидетельствует о том, что юктагломерулярный аппарат не является единственным местом синтеза ренина. Известно, что адипоциты, имея мезенхимальное происхождение, способны синтезировать все компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также участвовать в альтернативном пути образования ангиотензина, не требующего участия ре-

нина. Адипоциты участвуют в экспрессии рецепторов провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-1 β), факторов роста, рецепторов тиреотропного гормона, ангиотензина II, глюкагона, инсулина, лептина, соматотропного гормона, альфа- и бета-адренорецепторов. Именно пересечение генных сетей адипоцита с генными сетями регуляции уровня глюкозы, редокс-регуляции, эндокринной и иммунной регуляции позволяет понять связи между артериальной гипертензией, атеросклерозом, задержкой внутриутробного развития, опухолями, иммунопатологическими процессами, сахарным диабетом и другими мультифакторными заболеваниями [7].

У пациентов с артериальной гипертензией регистрировались достоверно более высокие концентрации обоих гормонов ($p < 0,05$), что согласуется с представлениями большинства исследователей об участии ангиотензина II и альдостерона в центральных механизмах формирования артериальной гипертензии и развития нефросклероза [13, 19–21]. У больных с артериальной гипертензией между гормонами установлена средней силы корреляционная связь ($r = 0,5$, $p < 0,05$).

В формирование почечного повреждения и нефросклероза вносит свой вклад и гиперпродукция просклеротических цитокинов [3, 14–18].

В результате анализа частоты гиперпродукции и концентрации ФНО- α и ИЛ-1 β в соответствии с формой приобретенного заболевания и наличием НДСТ были обнаружены различия в продукции ци-

Таблица 4 / Table 4

Концентрация ФНО- α и ИЛ-1 β соответственно группам и наличию недифференцированной дисплазии соединительной ткани

TNF- α and IL-1 β concentration according to the groups and the UCTD presence

| Группы / Groups | Подгруппы / Subgroups | ФНО- α , пкг/мл / TNF- α , pkg/ml | Достоверность различий / Significance of differences | | ИЛ-1 β , пкг/мл / IL-1 β , pkg/ml | Достоверность различий / Significance of differences | |
|---|-----------------------|--|---|--|--|---|--|
| | | | Между группами / Between the groups | Между подгруппами / Between the subgroups | | Между группами / Between the groups | Между подгруппами / Between the subgroups |
| Первая / First | Первая / First | 55,2 \pm 16,3 | – | $p_{1-2/}$ < 0,05 | 53,4 \pm 29,4 | p_{I-II} < 0,05 | – |
| | Вторая / Second | 171,3 \pm 31,2* | p_{I-III} < 0,05 | | 66,3 \pm 24,9 | – | |
| Вторая / Second | Первая / First | 77,7 \pm 12,7 | – | p_{1-2} < 0,05 | 119 \pm 33,4 | p_{I-II} < 0,05 | – |
| | Вторая / Second | 175,3 \pm 43,4* | p_{II-III} < 0,05 | | 85,1 \pm 30,8 | – | |
| Третья / Third | Первая / First | < 50 | – | – | < 50 | – | – |
| | Вторая / Second | 62,2 \pm 15,4 | p_{I-III} < 0,05 p_{II-III} < 0,05 | | 65,4 \pm 35,3 | – | |
| Контрольная группа (n = 12) / Control group (n = 12) | | | < 50 | | < 50 | | |
| Нормативные показатели / Normative index | | | \leq 82,1 | | < 50 | | |

Примечание. Различия достоверны с данными контрольной группы, * p < 0,05.

Note. Differences are valid with data of control group, * p < 0.05.

токинов и подтверждена связь генных сетей регуляции продукции цитокинов с реактивностью СТ.

При вторичном пиелонефрите (третья группа) у детей без НДСТ повышенной продукции обоих цитокинов отмечено не было. При НДСТ пиелонефрит имел рецидивирующий характер течения (см. табл. 2) и коррелировал с гиперпродукцией ИЛ-1 β и ФНО- α у 10,0 и 20,0 % больных.

У больных с хроническим ГН и ТИН после ГУС (первая и вторая группы) частота гиперпродукции ФНО- α отражает наличие диспластического синдрома: на фоне НДСТ она более трех раз превышала частоту гиперпродукции цитокина у детей без НДСТ, достигая 33,3 %. Мы связываем этот факт с прогрессирующим течением заболевания и развитием у значительной части детей этих групп артериальной гипертензии и снижения СКФ (см. табл. 2). В первой группе выявлены средней силы положительные корреляционные связи между ренином и ФНО- α ($r = 0,5$, $p < 0,05$), отрицательные — между ФНО- α и СКФ ($r = -0,5$, $p < 0,05$), что указывает на значимость ФНО- α в развитии склеротических процессов в почечной ткани.

При хроническом ГН (первая группа) частота гиперпродукции ИЛ-1 β не зависела от наличия НДСТ и ассоциировалась с рецидивирующим течением заболевания. Однако высокая концентрация обоих цитокинов при всех вариантах заболевания почек коррелировала с наличием НДСТ (табл. 4).

Таким образом, приобретенные заболевания почек, сформированные на фоне НДСТ, ассоциируются с повышенной продукцией исследованных цитокинов, ФНО- α и ИЛ-1 β участвуют в механизмах прогрессирования и определяют рецидивирующий характер течения гломерулонефрита и пиелонефрита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. НДСТ, являющаяся конституциональной особенностью соединительной ткани организма, выявлена у 36–40 % детей с тяжелыми формами патологии почек (первая и вторая группы) и несколько реже (28,7 %) при вторичном необструктивном пиелонефрите (третья группа).

2. НДСТ неблагоприятно влияла на клиническое течение приобретенных заболеваний почек, способствуя частому присоединению синдрома артериальной гипертензии, анемии, развитию стероидорезистентности при гломерулонефрите с нефротическим синдромом и рецидивирующему течению пиелонефрита. При анализе парциальных функций почек отмечены снижение СКФ < 60 мл/мин и персистирующая протеинурия.

3. НДСТ (независимо от формы патологии) сопровождалась гиперпродукцией ренина, альдостерона и обоих провоспалительных цитокинов, что вносит свой вклад в хронизацию почечной патологии и ее эволюцию в хроническую болезнь почек.

4. Выявление состояния НДСТ у детей с приобретенными заболеваниями почек позволяет врачу прогнозировать характер течения основного заболевания, учитывая факторы риска прогрессирования хронической почечной недостаточности. Диагностика НДСТ также дает возможность оптимизировать терапию, в частности препятствует развитию гипертензии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арсентьев В.Г., Баранов В.С., Шабалов Н.П. Наследственные заболевания соединительной ткани как конституциональная причина полиорганных нарушений у детей. – СПб.: СпецЛит, 2014. [Arsent'ev VG, Baranov VS, Shabalov NP. Nasledstvennye zabolevaniya soedinitel'noy tkani kak konstitutsional'naya prichina poliorgannykh narusheniy u detey. Saint Petersburg: SpetsLit; 2014. (In Russ.)]
2. Богомолец А.А. Избранные труды. – Киев: Изд-во АН УССР, 1957. [Bogomolets AA. Izbrannyye trudy. Kiev: Izd-vo AN USSR; 1957. (In Russ.)]
3. Вашурина Т.В. Цитокины и адгезивные молекулы в патогенезе хронического гломерулонефрита (Обзор литературы). Часть 1 // Нефрология и диализ. – 2002. – Т. 4. – № 3. – С. 1–17. [Vashurina TV. Tsitokiny i adgezivnye molekuly v patogeneze khronicheskogo glomerulonefrita (Obzor literatury). Chast' 1. *Nephrology and dialysis*. 2002;4(3):1-17. (In Russ.)]
4. Есаян А.М. Тканевая ренин-ангиотензиновая система почки. Новая стратегия нефропротекции // Нефрология. – 2002. – Т. 6. – № 3. – С. 10–14. [Essaian AM. The tissue renin-angiotensin system of the kidney. a new strategy of renoprotection. *Nephrology*. 2002;6(3):10-14. (In Russ.)]
5. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани (руководство для врачей). – СПб.: Элби, 2009. [Kadurina TI, Gorbunova VN. Displaziya soedinitel'noy tkani (rukovodstvo dlya vrachey). Saint Petersburg: Elbi; 2009. (In Russ.)]
6. Карабаева А.Ж., Каюков И.Г., Есаян А.М., Смирнов А.В. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система при хронической болезни почек // Нефрология. – 2006. – Т. 10. – № 4. – С. 43–48. [Karabaeva AZ, Kayukov IG, Essaian AM, Smirnov AV. Renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. *Nephrology*. 2006;10(4):43-48. (In Russ.)]
7. Лисс В.Л., Скородок Ю.Л., Плотникова Е.В., и др. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков (учебное пособие) / Под ред. Н.П. Шабалова. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. [Liss VL, Skorodok YL, Plotnikova EV, et al. Diagnostika i lechenie endokrinykh zabolevaniy u detey i podrostkov (uchebnoe posobie). Ed. by N.P. Shabalov. Moscow: MEDpress-inform; 2017. (In Russ.)]
8. Мамбетова А.М., Жетишев Р.А., Шабалова Н.Н. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (ДСТ) как основа формирования врожденных пороков органов мочевой системы и механизм прогрессирования вторичных осложнений в виде пиелонефрита, артериальной гипертензии и нефросклероза // Нефрология. – 2011. – Т. 15. – № 4. – С. 99–100. [Mambetova AM, Zhetishev RA, Shabalova NN. Nediifferentirovannaya displaziya soedinitel'noy tkani (DST), kak osnova formirovaniya vrozhdennykh porokov organov mochevoy sistemy i mekhanizm progressirovaniya vtorichnykh oslozhneniy v vide pielonefrita, arterial'noy gipertenzii i nefroskleroz. *Nephrology*. 2011;15(4):99-100. (In Russ.)]
9. Мамбетова А.М., Жетишев Р.А., Шабалова Н.Н. Влияние степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани на формирование нефросклероза и течение пиелонефрита при врожденных пороках органов мочевой системы у детей // Российский медицинский журнал. – 2011. – № 5. – С. 34–39. [Mambetova AM, Zhetishev RA, Shabalova NN. Impact of the severity of undifferentiated connective tissue dysplasia on the development of nephrosclerosis and the course of pyelonephritis in children with congenital urinary tract abnormalities. *Russian medical journal*. 2011;(5):34-39. (In Russ.)]
10. Паунова С.С. Патогенетические основы нефросклероза (обзор литературы) // Нефрология и диализ. – 2005. – Т. 7. – № 2. – С. 130–135. [Paunova SS. Pathogenesis of renal scarring Review. *Nephrology and dialysis*. 2005;7(2):130-135. (In Russ.)]
11. Паунова С.С. Ангиотензин II – современное представление о патогенезе нефросклероза (обзор литературы) // Нефрология и диализ. – 2003. – Т. 5. – № 4. – С. 353–356. [Paunova SS. Angiotensin II – sovremennoe predstavlenie o patogeneze nefroskleroz. (obzor literatury). *Nephrology and dialysis*. 2003;5(4):353-356. (In Russ.)]
12. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации // Вопросы детской диетологии. – 2017. – Т. 15. – № 3. – С. 53–79. [Poliorgannyye narusheniya pri displaziyakh soedinitel'noy tkani u detey. Algoritmy diagnostiki. Taktika vedeniya. Rossiyskie rekomendatsii. *Problems of pediatric nutrition*. 2017;15(3):53-79. (In Russ.)]. doi: 10.20953/1727-5784-2017-3-53-79.
13. Серов В.В., Пальцев М.А. Почки и артериальная гипертензия. – М.: Медицина, 1993. [Serov VV, Pal'tsev MA. Pochki i arterial'naya gipertenziya. Moscow: Meditsina; 1993. (In Russ.)]
14. Смирнов А.В., Петрищев Н.Н., Мнускина М.М., и др. Дисфункция эндотелия и апоптоз на ранних стадиях хронической болезни почек // Терапевтический архив. – 2012. – Т. 84. – № 6. – С. 9–15. [Smirnov AV, Petrishchev NN, Mnuskina MM, et al. Disfunkciya ehndoteliya i apoptoz na rannih stadiyah hronicheskoy bolezni pochek // *Terapevticheskiy arkhiv*. – 2012. – Т. 84. – № 6. – С. 9–15. (In Russ.)]

- koj bolezni почек. *Ter Arch.* 2012;84(6):9-15. (In Russ.)]
15. Anders HJ, Vielhauer V, Schlondorff D. Chemokines and chemokine receptors are involved in the resolution or progression of renal disease. *Kidney Int.* 2003;63(2):401-415. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00750.x.
 16. Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(12):684-696. doi: 10.1038/nrneph.2011.149.
 17. Metcalfe W. How does early chronic kidney disease progress? A background paper prepared for the UK Consensus Conference on early chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22 Suppl 9:ix26-30. doi: 10.1093/ndt/gfm446.
 18. Reidy K, Kaskel FJ. Pathophysiology of focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(3):350-354. doi: 10.1007/s00467-006-0357-2.
 19. Ruster C, Wolf G. Angiotensin II as a morphogenic cytokine stimulating renal fibrogenesis. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(7):1189-1199. doi: 10.1681/ASN.2010040384.
 20. Whaley-Connell AT, Chowdhury NA, Hayden MR, et al. Oxidative stress and glomerular filtration barrier injury: role of the renin-angiotensin system in the Ren2 transgenic rat. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;291(6): F1308-1314. doi: 10.1152/ajprenal.00167.2006.
 21. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159-2219. doi: 10.1093/eurheartj/eh151.

◆ Информация об авторах

Анета Мухамедовна Мамбетова — д-р мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения. ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова» Минобрнауки России, Нальчик. E-mail: amm-0007@yandex.ru.

Нина Николаевна Шабалова — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: nnshabalova@mail.ru.

Алла Музрачевна Инарокова — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения. ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова» Минобрнауки России, Нальчик. E-mail: rra@kbsu.ru.

Дана Валерьевна Бижева — аспирант, кафедра общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения. ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова» Минобрнауки России, Нальчик. E-mail: dana1037@mail.ru.

Бэлла Руслановна Цагова — аспирант, кафедра общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения. ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова» Минобрнауки России, Нальчик. E-mail: bella_ruslanovna@bk.ru.

Фатима Асланбиевна Жамборова — аспирант, кафедра общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения. ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова» Минобрнауки России, Нальчик. E-mail: amm-0007@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Aneta M. Mambetova — MD, PhD, Dr Med Sci. Professor. Department of General Practice, Gerontology, Public Health and Health Care. Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, Russia. E-mail: amm-0007@yandex.ru.

Nina N. Shabalova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathophysiology with a Course of Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nnshabalova@mail.ru.

Alla M. Inarokova — MD, PhD, Dr Med Sci. Professor, Head, Department of General Practice, Gerontology, Public Health and Health Care. Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, Russia. E-mail: rra@kbsu.ru.

Dana V. Bizheva — Postgraduate Student, Department of General Practice, Gerontology, Public Health and Health Care. Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, Russia. E-mail: dana1037@mail.ru.

Bella R. Cagova — Postgraduate Student, Department of General Practice, Gerontology, Public Health and Health Care. Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, Russia. E-mail: bella_ruslanovna@bk.ru.

Fatima A. Zhamborova — Postgraduate Student, Department of General Practice, Gerontology, Public Health and Health Care. Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, Russia. E-mail: amm-0007@yandex.ru.