

Дисметаболическая нефропатия у детей с наследственной дисплазией соединительной ткани

Э.А. Юрьева¹, В.В. Длин¹, Е.С. Воздвиженская¹, В.С. Сухоруков², А.Н. Семьякина¹,
М.Н. Харабадзе¹

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Dysmetabolic nephropathy in children with hereditary connective tissue dysplasia

E.A. Yurieva¹, V.V. Dlin¹, E.S. Vozdvizhenskaya¹, V.S. Sukhorukov², A.N. Semyachkina¹,
M.N. Kharabadze¹

¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University,
Moscow, Russia;

²Research Centre of Neurology, Moscow, Russia

Нефропатия — нередкая ассоциированная патология при наследственной дисплазии соединительной ткани.

Цель исследования. Определение клинико-лабораторных признаков наличия почечной патологии в условиях сохраняющегося гипоксического синдрома и анатомических аномалий органов мочевой системы при наследственных синдромах дисплазии соединительной ткани у детей.

Характеристика детей и методы исследования. При обследовании 36 детей с синдромом Элерса—Данло и 10 детей с синдромом Марфана определяли признаки обменных нарушений в крови и моче.

Результаты. У всех детей выявлены те или иные аномалии органов мочевой системы. Кроме того, у детей с синдромом Элерса—Данло отмечено нарастание отдельных признаков дисметаболической нефропатии с возрастом: повышенное содержание паратгормона в крови, инактивацию и выведение которого в норме обеспечивают почки. Характерными признаками дисметаболической нефропатии оказались гипермикротеинурия с высоким содержанием микроэлементов в белках, увеличенное выделение средних молекул, гидроперекисей липидов, гликозаминогликанов, снижение показателей антиоксидантной защиты и ингибиторов кристаллообразования.

Заключение. У детей с наследственными синдромами дисплазии соединительной ткани имеется риск развития нефропатии с признаками, характерными для дисметаболической нефропатии, что обуславливает необходимость динамического наблюдения нефролога.

Ключевые слова: дети, наследственная дисплазия соединительной ткани, синдром Элерса—Данло, синдром Марфана, обменная нефропатия.

Для цитирования: Юрьева Э.А., Длин В.В., Воздвиженская Е.С., Сухоруков В.С., Семьякина А.Н., Харабадзе М.Н. Дисметаболическая нефропатия у детей с наследственной дисплазией соединительной ткани. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(1): 71–76. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–1–71–76

Nephropathy is a common associated pathology with hereditary connective tissue dysplasia

Purpose. To determine clinical and laboratory signs of renal pathology in the conditions of persisting hypoxic syndrome and anatomic abnormalities of the urinary system with hereditary connective tissue dysplasia syndromes in children

Characteristics of children and research methods. We examined 36 children with Ehlers—Danlos syndrome and 10 children with Marfan syndrome to reveal signs of metabolic disorders in the blood and urine.

Results. All children revealed abnormalities of the urinary system. In addition, children with Ehlers—Danlos syndrome demonstrated an increase in certain signs of dysmetabolic nephropathy when growing older: an increased content of parathyroid hormone in the blood, which inactivation and elimination is normally provided by the kidneys. Hypermicroproteinuria with a high content of microelements in proteins, increased excretion of medium molecules, lipid hydroperoxides, glycosaminoglycans, a decrease in antioxidant defense and crystal formation inhibitors are the characteristic signs of dysmetabolic nephropathy.

Conclusion. Children with hereditary connective tissue dysplasia syndromes have a risk of developing nephropathy with signs characteristic of dysmetabolic nephropathy, requiring dynamic monitoring by a nephrologist.

Key words: children, hereditary connective tissue dysplasia, Ehlers—Danlo syndrome, Marfan syndrome, metabolic nephropathy.

For citation: Yurieva E.A., Dlin V.V., Vozdvizhenskaya E.S., Sukhorukov V.S., Semyachkina A.N., Kharabadze M.N. Dysmetabolic nephropathy in children with hereditary connective tissue dysplasia. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2020; 65:(1): 71–76 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–1–71–76

Дисметаболические нефропатии изучаются со второй половины прошлого века, когда было обращено внимание на латентно протекающие, медленно прогрессирующие болезни почек, нередко осложняющиеся развитием интерстициального нефрита, кальциноза почек, мочекаменной болезни. Характерная особенность обменной нефропатии

заключается в асептическом поражении органа, главным образом, в области канальцев почек, интерстициальной ткани, а также в наличии хронического воздействия на почечную ткань экскретируемых продуктов обмена веществ, нарушенного в результате воздействия экзогенных (эконефропатии) и/или эндогенных факторов. Мочевой синдром в обоих

случаях отличается стойкой, медленно прогрессирующей селективной микропротеинурией еще в «доманифестный» период, а также транзиторной гематурией негломерулярного типа. Кроме того, в «манифестный» период выявляются более или менее выраженные признаки вторичной тубулопатии: никтурия, изостенурия, кальциурия, уратурия, глюкозурия, аминокислотурия, разнообразная кристаллурия, появление в моче значительных количеств продуктов перекисных процессов, снижение антиоксидантной активности мочи, ферментурия (щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза, лактатдегидрогеназа, фосфолипазы А и С), повышение уровня фибриногена, гликозаминогликанов в моче.

Причинами дисфункции почек и осложнений служат, в частности, дефекты межклеточного вещества соединительной ткани (коллагена, фибриллина), обуславливающие повышенную ранимость сосудов. Нефропатия при наследственной дисплазии соединительной ткани, наряду с такими осложнениями, как сердечно-сосудистая патология, дисфункция билиарного тракта, остеопороз, нарушения зрения и стоматологического статуса, вносит свой отрицательный вклад в состояние здоровья, прогноз и качество жизни пациента [1–4].

Цель исследования: определить факторы риска развития нефропатии у детей с наследственными формами дисплазии соединительной ткани и обосновать необходимость применения средств, предупреждающих ее прогрессирование.

Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением в стационаре находились 36 детей с синдромом Элерса–Данло и 10 – с синдромом Марфана. У детей были установлены основные клинические признаки дисфункции соединительной ткани: мышечная гипотония, миопатический синдром, быстрая утомляемость, низкая толерантность к физическим нагрузкам.

Как правило, выявлялось поражение сердечно-сосудистой системы: аневризма аорты, пролапс митрального клапана, дилатационная кардиомиопатия, нарушение проводящей системы сердца. У всех детей отмечались аномалии скелета и гиперподвижность суставов, нарушение зрения, множественный кариес, нередко наблюдалась склонность к кровотечениям, гиперрастяжимость кожи. Исследование биохимических показателей крови и мочи, паратгормона, иммуноглобулинов выполняли с помощью стандартных наборов и биохимических анализаторов (KONELAB). Кроме того, в крови и слюне определяли содержание лактата (пирувата), аденозинтрифосфата, продуктов перекисного окисления липидов. Исследовали суточную экскрецию с мочой микропротеинов, уровня средних молекул, антиоксидантной защиты [4], продуктов перекисного окисления липидов, гидроперекисей, гликозаминогликанов, проверялась антикристаллообразующая способность мочи к кальцию и фосфатам. Результаты подвергались статистической обработке с помощью расчета средних показателей и непараметрических парных корреляций.

Результаты и обсуждение

Больные с синдромом Элерса–Данло были разделены на 2 группы в соответствии с двумя показателями, имеющими отношение к характеристике функций почек: содержание паратгормона в крови и суточной экскреции микропротеинов с мочой. Больные с повышением этих показателей ($n=20$) составили 2-ю группу, в которой оказались все дети старшего возраста (9–17 лет). В 1-ю группу вошли дети ($n=16$) с нормальным содержанием протеинов в моче и нормальным уровнем паратгормона в крови. Возраст детей 1-й группы – 4–8 лет. Кроме того, для сравнения представлена 3-я группа больных с другой формой наследственной дисплазии соединительной ткани – синдромом Марфана ($n=10$) в возрасте 5–16 лет. Полученные данные представлены в таблице.

У 32 из 36 пациентов с синдромом Элерса–Данло отмечались аномалии почек: повышенная подвижность (у 23), удвоение чашечно-лоханочной системы (у 9). У одной девочки 12 лет выявлены диффузное изменение паренхимы почек, гиперпаратиреоз и хроническая болезнь почек. Среди детей с синдромом Марфана у 4 была повышена подвижность почек, у 3 выявлен кальциноз ткани: почек (у 2) или яичек (у 1).

В большинстве случаев у детей с наследственной дисплазией соединительной ткани не отмечено изменений в результатах пробы Зимницкого: нет снижения относительной плотности мочи, не было полиурии, однако преобладание ночного диуреза наблюдалось у 30% детей с синдромом Элерса–Данло старшей (2-й) группы. В осадке мочи практически не выявлялись кристаллы (даже при повышенной экскреции

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Юрьева Элеонора Александровна – д.м.н., проф., гл. науч. сотр. лаборатории клинической геномики и биоинформатики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Длин Владимир Викторович – д.м.н., проф., и.о. дир. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
Воздвиженская Екатерина Сергеевна – к.б.н., биолог лаборатории патоморфологии и иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Семьякина Алла Николаевна – д.м.н., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-4026-3791

Харабадзе Малвина Нодариевна – к.м.н., зав. педиатрическим отделением врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Сухоруков Владимир Сергеевич – д.м.н., проф., зав. лабораторией нейроморфологии ФГБНУ «Научный центр неврологии»,
ORCID: 0000-0002-0552-6939

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

фосфатов или оксалатов) и клетки крови (эритроциты, лейкоциты). В то же время в моче у пациентов 2-й и 3-й групп постоянно определялись повышенное количество микропротеинов (тубулярных белков 50–70%, альбуминов 30–50%) и средних молекул – продуктов распада белков (500–2000 Да), а также признаки повышения активности окислительных процессов: увеличенная экскреция гидроперекисей водорода, гидроперекисей липидов, снижение антикристаллообразующей способности мочи к фосфатам и кальцию, снижение антиокислительной защиты мочи, повышение экскреции оксалатов.

Бактериурия ни в одном случае не выявлялась. У детей 1-й и 2-й групп отмечались транзиторная никтурия и значительное количество слизи в осадке мочи, свидетельствующее о нестабильности гликокаликса клеток эпителия канальцев почек. Это в сочетании с повышением экскреции гидроперекисей липидов указывало на нестабильность липидного компонента цитомембран (мембранодеструктивный процесс), главным образом в результате постгипоксического усиления процессов перекисного окисления [3]. Одним из показателей гипоксического синдрома у детей 2-й группы было значительное увеличение содержания в крови эритроцитов и гемоглобина. Это, по мнению ряда авторов, является реак-

цией организма на нарушение кислородного статуса с повышением сродства гемоглобина к кислороду и снижением отдачи его в тканях (порочный круг) в обмен на CO_2 [5, 6]. Такое нарушение функции гемоглобина с изменением структуры гема обуславливает нарушение окислительно-восстановительной функции митохондрий, снижение толерантности к физическим нагрузкам и других энергозависимых функций в клетках, тканях и органах, в частности в канальцевых транспортных системах почек [7].

У всех детей 2-й группы умеренное повышение в крови паратиреоидного гормона сочеталось с рентгенологическими признаками остеопороза разной степени. Почечная ткань служит мишенью для этого гормона, который участвует в регуляции процессов реабсорбции и секреции фосфатов и кальция в канальцах. Кроме того, в почках в норме происходит (энергозависимая) инактивация и экскреция инактивированных продуктов метаболизма паратгормона [8, 9, 10]. Нарушение этих процессов при расстройстве функции почек способствует обратному поступлению в кровь [9] и продлению циркуляции паратгормона в крови, что обуславливает резорбтивное действие на кости (остеопороз), зубы и поддержание повышенного уровня перекисных процессов за счет специфической активации ксантиноксидазы – одного из триг-

Таблица. Лабораторные показатели крови и мочи у детей с дисплазией соединительной ткани ($M \pm m$)

Table. Laboratory indicators of blood and urine in children with connective tissue dysplasia ($M \pm m$)

Показатель	Норма	Синдром Элерса–Данло		Синдром Марфана, 3-я группа $n=10$
		1-я группа $n=16$	2-я группа $n=20$	
Возраст, годы		6,1 \pm 0,8	12,3 \pm 2*	8,8 \pm 1,2**
В крови				
лактат, ммоль/л	0,7–1,5	1,64 \pm 0,45	1,8 \pm 0,5	1,94 \pm 0,4
мочевина, ммоль/л	1,7–8,3	4,4 \pm 0,9	5,0 \pm 1,2	4,0 \pm 0,23
креатинин, мкмоль/л	35–100	58,8 \pm 10	65,4 \pm 1,6	55,3 \pm 3,9
паратгормон, пг/л	16–62	50,7 \pm 5	77,16 \pm 10*,**	54 \pm 16
IgE, МЕ/л	0–62	194,6 \pm 11**	190 \pm 44**	322 \pm 45*,**
В моче				
риск кристаллообразования, усл. ед.	0–0,5	2,33 \pm 0,4**	2,3 \pm 0,1**	2,4 \pm 0,7**
Средние молекулы, усл. ед/креатинин	0,064–0,13	0,32 \pm 0,05**	0,37 \pm 0,03**	0,2 \pm 0,02**
Фосфаты, ммоль/мкмоль креатинина	2–5	2,3 \pm 0,2	4,2 \pm 0,3	2,3 \pm 0,3
Кальций, ммоль/мкмоль креатинина	0,25–0,33	0,3 \pm 0,04	0,34 \pm 0,03	0,23 \pm 0,05
АОА мочи, %	Более 50	46 \pm 7**	42,7 \pm 4**	42 \pm 3**
Оксалаты, мкмоль/мкмоль креатинина	16–22	21 \pm 2,4	30 \pm 2,2*,**	25 \pm 3,1
Ураты, ммоль/ мкмоль креатинина	0,1–1,0	0,26 \pm 0,06	0,37 \pm 0,03	0,31 \pm 0,03
Креатинин, мкмоль/сут	3–14	6,1 \pm 0,5	6,7 \pm 0,4	5,5 \pm 0,5
Белки мочи, мг/мкмоль креатинина	4–15	16 \pm 1,1	33 \pm 2,9*,**	31 \pm 3,5*,**

Примечание. $p < 0,05$: * – по сравнению с 1-й группой; ** – по сравнению с нормой. АОА – антиокислительная активность. Пациенты с синдромом Марфана представлены для сравнения обменных нарушений с синдромом Элерса–Данло (без разделения по возрастам, от 3 до 17 лет).

герных ферментов перекисного окисления липидов. Сохранение повышенного уровня паратгормона в крови у детей с наследственной дисплазией соединительной ткани сочеталось с хроническим, в ряде случаев прогрессирующим кариесом зубов. Он поддерживался постоянно повышенным уровнем лактата в слюне, обуславливающим кислую реакцию и не только риск развития кариеса, но и хроническое воспаление пародонта у обследованных детей [11, 12].

Свидетельством нарушения обменных процессов у наблюдаемых детей оказался повышение экскреции с мочой средних молекул, а также продуктов перекисных процессов, повышенной деструкции липидных, углеводных, белковых молекул, в том числе биологически активных пептидов, липидных медиаторов воспаления, образующихся в организме при окислительном стрессе и не обезвреженных в печени или не элиминированных почками. У обследованных детей наблюдалось характерное для синдрома эндогенной интоксикации накопление в организме средних молекул (в 2–3 раза по сравнению с нормой) и микропротеинов, количество которых в моче значительно повышалось (до 120–499 мг/сут при физиологическом уровне 25–90 мг/сут). Эндогенная интоксикация и гипоксический синдром у 15 из 36 детей с синдромом Элерса–Данло (независимо от возраста) сочетались с «плоской» сахарной кривой и низким содержанием лактата в динамике глюкозотолерантного теста. Такое явление может быть следствием альтернативного неферментативного пути метаболизма глюкозы при окислительном стрессе со спонтанным гидролизом фосфатной группы и образованием значительного количества высоко активного окислителя белков — карбонильного соединения метилглиоксала ($\text{CH}_3\text{C(=O)CHO}$). Этот тип гликолиза сочетается с повышенным гликированием белков (присоединение глюкозы, например, к гемоглобину) [7].

У обследованных детей была обнаружена скрытая недостаточность ингибиторов кристаллообразования в моче и/или накопление промоторов кристаллизации солей кальция и фосфатов: несмотря на отсутствие кристаллов в мочевом осадке, при добавлении реактивов для выявления риска образования кристаллов кальция или фосфатов появлялась выраженная положительная реакция (см. таблицу) [13–15]. Основными ингибиторами образования кристаллов кальция и фосфатов служат продукты биоэнергетического обмена, среди которых определяющими являются неорганические пирофосфаты — дериваты метаболизма АТФ, АДФ [16, 17], а к числу промоторов (усилителей) кристаллизации относятся, в частности, продукты распада компонентов соединительной ткани — гликозаминогликаны, свободный и пептидосвязанный оксипролин и др. [8, 13, 18]. Таким образом, подтверждаются не только повышенный риск кристаллообразования и кальци-

фикации, но и снижение процессов биоэнергетики, в частности в почечной ткани.

К числу промоторов кристаллообразования в моче относятся также так называемые средние молекулы, продукты распада белковых молекул, маркеры эндогенной интоксикации организма [14, 15]. Одна из наиболее характерных причин эндогенной интоксикации — окислительный стресс с нарушением структуры белков и клеточных мембранных фосфолипидов с образованием активных липидных медиаторов воспаления и выделением с мочой гидроперекисей липидов, перекиси водорода, снижением антиоксидантной защиты мочи, появлением в моче острофазного белка фибриногена. Именно действие эндогенных токсикантов создает риск конформационной перестройки белковых молекул, изменения их антигенных свойств с угрозой аутоиммунного воспаления.

Характерной чертой нарастающей с возрастом микропротеинурии у обследованных детей было повышенное содержание микроэлементов на 1 мг белка по сравнению с таковым у здоровых детей: Fe — 0,3 и 0,56 мкг/мг белка для синдромов Марфана и Элерса–Данло, при 0,068 мкг/мг белка в норме; Zn — 0,3 и 1,0 мкг/мг белка для указанных синдромов, при 0,065 мкг/мг белка в норме [19, 20]. Ранее было установлено в эксперименте *in vitro* и подтверждено на большом клиническом материале, что под действием экзо- и эндогенных токсикантов (большие количества мочевины, активные формы кислорода, лекарственные препараты, радиация) различные белки приобретают способность захватывать и прочно удерживать микроэлементы за счет высокой константы устойчивости образованных комплексов (железо, цинк, тяжелые металлы). Это объясняется появлением в белках дополнительных, связывающих металлы локусов в результате изменения токсинами конформации молекул, которую закрепляют микроэлементы (стягивают «расплавленную белковую глобулу») [6, 7, 19]. Модифицированные микроэлементами молекулы белков не изменяются в объеме и приобретают заряд, что увеличивает возможность их элиминации с мочой как чужеродных (антигенных) структур, не узнаваемых транспортными канальцевыми реабсорбционными системами и создающих риск развития асептического воспаления в почках [20–22]. Различные модификации белковых молекул с нарушением их структуры и функции при стрессах описаны в многочисленных публикациях. Все факторы риска модификации белков в определенной степени взаимосвязаны и описаны как «окислительный» (активные формы кислорода), «нитрозативный» (оксиды, пероксиды азота), «карбонильный» (метилглиоксаль), «гликозативный» (гликирование моносахарами) стрессы, наконец, «микроэлементный» стресс. Эти стрессы можно отнести к «молекулярным», в отличие от психоэмоционального, физического, теплового, боле-

вого и других видов стресса, оцениваемых на уровне целого организма [6, 7, 19, 23, 24].

При использовании статистических методов обработки полученных данных было показано, что у детей 2-й группы с синдромом Элерса–Данло выявлены сильные корреляции между рядом показателей нарушенного кислородного статуса и эндогенной интоксикации. Повышение содержания паратгормона в крови коррелировало с высоким уровнем белков и уратов в моче — 0,58 и 0,54 (0,5 и 0,6 при синдроме Марфана). Содержание лактата в крови положительно коррелировало с pCO_2 , концентрацией фосфора, кальция, оксалатов, средних молекул, белков и риском кристаллообразования мочи (от 0,5 до 0,72) и отрицательно — с показателем антиоксидантной защиты мочи (–0,4). В то же время значимых корреляций между перечисленными показателями в 1-й группе детей с синдромом Элерса–Данло не отмечено.

Наличие аномалий органов мочевой системы и признаков нарушения обменных процессов (учащение никтурии, выраженная оксалурия, микропротеинурия, повышение активности процессов пероксидации, эндогенной интоксикации), более выраженных у детей старшей группы с синдромом Элерса–Данло, по нашему мнению, можно отнести к реализованному риску развития дисметаболической нефро-

патии, что обуславливает необходимость диспансерного наблюдения у нефролога. В качестве защиты от «микроэлементного стресса», по нашим данным, могут быть использованы бисфосфонаты [17, 21].

Заключение

У детей с наследственными дисплазиями соединительной ткани отмечается постоянная, прогрессирующая с возрастом повышенная экскреция низкомолекулярных белков с высоким содержанием микроэлементов, что характерно для хронической эндогенной интоксикации и создает повышенный риск развития дисметаболической нефропатии. Эндогенная интоксикация у этих детей обусловлена хроническим гипоксическим синдромом и окислительным стрессом с накоплением экскретируемых с мочой перекисных продуктов и снижением антиоксидантной защиты мочи. Дисфункция соединительной ткани и окислительный стресс сочетаются с повышением уровня паратгормона в крови и остеопорозом, что может быть следствием снижения инактивации и выведения паратгормона почками. Высокий риск развития дисметаболической нефропатии у детей с наследственными дисплазиями соединительной ткани обусловлен не только нарушением обменных процессов, но и различными аномалиями органов мочевой системы.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Детская нефрология. Под ред. М.С. Игнатовой. М.: Медицинское информационное агентство, 2011; 696. [Pediatric Nephrology. M.S. Ignatova (ed.). Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011; 696. (in Russ.)]
2. Османов И.М. Мочекаменная болезнь. В кн.: Детская нефрология. Под ред. М.С. Игнатовой. М.: Медицинское информационное агентство, 2011; 439–456. [Osmanov I.M. Urolithiasis. In: Pediatric Nephrology. M.S. Ignatova (ed.). Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011; 439–456. (in Russ.)]
3. Длин В.В., Игнатова М.С., Османов И.М., Юрьева Э.А., Морозов С.Л. Дисметаболические нефропатии у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2012; 57(5): 36–44. [Dlin V.V., Ignatova M.S., Osmanov I.M., Yuryeva E.A., Morozov S.L. Dysmetabolic nephropathy in children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2012; 57(5): 36–44. (in Russ.)]
4. Инфекции мочевой системы у детей. Под ред. В.В. Длин, И.М. Османова. М.: Оверлей, 2017; 422. [Infections of the urinary system in children. V.V. Dlin, I.M. Osmanov (eds). Moscow: Overlay, 2017; 422. (in Russ.)]
5. Бизенкова М.Н. Общие закономерности метаболических расстройств при гипоксии различного генеза и патогенетическое обоснование принципов их медикаментозной коррекции. М.: Медицина 2008; 3: 25–30. [Bizenkova M.N. General patterns of metabolic disorders during hypoxia of various origins and pathogenetic rationale for the principles of their medical correction. Moscow: Meditsina 2008; 3: 25–30. (in Russ.)]
6. Космачевская О.В., Шумаев К.Б., Топтунов А.Ф. Карбоксильный стресс: от бактерий до человека. Петрозаводск: ИП Марков Н.А., 2018; 255. [Kosmachevskaya O.V., Shumaev K.B., Toptunov A.F. Carboxyl stress: from bacteria to humans. Petrozavodsk: IP Markov N.A., 2018; 255. (in Russ.)]
7. Shumaev K.B., Kosmachevskaya O.V., Timoshin A.A., Vanin A.F., Toptunov A.F. Dinitrosyl Iron complexes bound with hemoglobin as markers of oxidative stress. Methods in Enzymology 2008; 436: 445–461. DOI: 10.1016/S0076-6879(08)36025-X
8. Silver J., Kilav R., Naveh-Mang T. Mechanism of secondary hyperparathyroidism. Am J Physiol 2002; 283: 367–376.
9. Волгина Г.В. Вторичный гиперпаратиреоз при хронической почечной недостаточности. Лечение активными метаболитами витамина D. Нефрология и диализ 2014; 6(2): 116–129. [Volgina G.V. Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. Treatment with active metabolites of vitamin D. Nefrologiya i dializ (Nephrology and dialysis) 2014; 6(2): 116–129. (in Russ.)]
10. Fine L.G., Norman J.T. Chronic Hypoxia as mechanism of progresses chronic kidney disease from hypothesis to novel therapeutics. Kidney Int 2008; 74: 867–872. DOI: 10.1038/ki.2008.350
11. Леонтьев В.К., Яцкевич Е.Е. Гипоксический синдром в полости рта и его влияние на основные стоматологические заболевания у детей с кислородной недостаточностью. Институт стоматологии 2007; 4: 96–99. [Leontiev V.K., Yatskevich E.E. Hypoxic syndrome in the oral cavity and its effect on the main dental diseases in children with oxygen deficiency. Institut stomatologii 2007; 4: 96–99. (in Russ.)]
12. Яцкевич Е.Е., Юрьева Э.А., Воздвиженская Е.С., Омарова З.М. Клинические проявления поражения твердых тканей временных и постоянных зубов у детей с вро-

- жденными и наследственными болезнями. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2010; 55(6): 42–45. [Yatskevich E.E., Yuryeva E.A., Vozdvizhenskaya E.S., Omarova Z.M. Clinical manifestations of the lesion of hard tissues of temporary and permanent teeth in children with congenital and hereditary diseases. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2010; 55(6): 42–45. (in Russ.)]
13. Yurieva E.A., Dlin V.V., Kushnareva M.V., Novikova A.N., Vozdvizhenskaya E.S., Morozov S.L. Pathogenetic Aspects of Urolithiasis Disease. Oxidative Stress. J Pharm Biomed Sci 2018; 08(10): 146–155. Doi: 10.20936/jpbms/08/10/01
 14. Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Воздвиженская Е.С., Новикова Н.Н., Длин В.В. Эндогенная интоксикация в патогенезе нефропатий. Клиническая лабораторная диагностика 2015; 60 (3): 22–25. [Yuryeva E.A., Sukhorukov V.S., Vozdvizhenskaya E.S., Novikova N.N., Dlin V.V. Endogenous intoxication in the pathogenesis of nephropathy. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika 2015; 60(3): 22–25. (in Russ.)]
 15. Куценко С.А. Основы токсикологии. СПб, 2004; 750. [Kutsenko S.A. Fundamentals of Toxicology. St. Petersburg, 2004; 750. (in Russ.)]
 16. Yurieva E.A., Novikova N.N., Sukhorukov V.S., Kushnareva M.V., Vozdvizhenskaya E.S., Murashev A.N. Protective effect of bisphosphonates on pathological changes in the blood and tissues in case of experimental atherosclerosis. Am J Pharmacy Pharmacol 2016; 3(3): 14–19.
 17. Fleisch H. Bisphosphonates in Bone Disease. London: Acad Press, 2000; 212.
 18. Титов В.Н. Эндогенные и экзогенные патологические факторы (патогенные) как причина воспаления. Клиническая лабораторная диагностика 2004; 6: 3–10. [Titov V.N. Endogenous and exogenous pathological factors (pathogens) as a cause of inflammation. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika 2004; 6: 3–10. (in Russ.)]
 19. Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Царегородцев А.Д., Воздвиженская Е.С., Харабадзе М.Н., Новикова Н.Н., Ковальчук М.В. Изменение белковых молекул при эндогенной интоксикации организма как фактор риска хронических обменных болезней. Молекулярная медицина 2013; 3: 45–52. [Yuryeva E.A., Sukhorukov V.S., Tsaregorodtsev A.D., Vozdvizhenskaya E.S., Kharabadze M.N., Novikova N.N., Kovalchuk M.V. Change of protein molecules with endogenous intoxication as a risk factor of chronic metabolic diseases. Molekulyarnaya meditsina (Molecular Medicine) 2013; 3: 45–52. (in Russ.)]
 20. Воздвиженская Е.С., Князева Д.Л., Юрьева Э.А., Длин В.В., Якунин С.Н., Новикова Н.Н. Способ оценки риска хронических аутоиммунных процессов. Патент 2017146703.28.12.2017. [Vozdvizhenskaya E.S., Knyazeva D.L., Yuryeva E.A., Dlin V.V., Yakunin S.N., Novikova N.N. A method for assessing the risk of chronic autoimmune processes. Patent 2017146703.28.12.2017. (in Russ.)]
 21. Юрьева Э.А., Новикова Н.Н., Сухоруков В.С., Царегородцев А.Д. Способ коррекции избыточного накопления микроэлементов в сосудах при атеросклерозе. Патент 2012151381 от 30.10.2012. [Yurieva E.A., Novikova N.N., Sukhorukov V.S., Tsaregorodtsev A.D. A method for correcting excessive accumulation of trace elements in blood vessels in atherosclerosis. Patent 2012151381 dated 10.30.2012. (in Russ.)]
 22. Patzer L. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. Ped Nephrol 2008; 23: 2159–2178. DOI: 10.1007/s00467-007-0721-x
 23. Macasek J., Zeman M., Veba M., Vávřová L., Kodydková J., Tvřická E., Žák A. Reactive oxygen and nitrogen species in clinical medicine. Cas Lek Cesk 2011; 150(8): 423–432.
 24. Yurieva E., Vozdvizhenskaya E., Kushnareva M., Novikova N. Endogenic intoxication and kidney. Int J Pediatric Res 2016; 2: 22. DOI: 10.23937/2469-5769/1510022

Поступила: 29.08.19

Received on: 2019.08.29

Источник финансирования:

Исследование проведено в рамках финансирования Государственного задания «Анализ клинико-генетического полиморфизма инвалидизирующих моногенных заболеваний у детей для прогнозирования их течения и определения молекулярных мишеней для оптимизации лечения» АААА-А18-118051790107-2

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Source of financing:

The study was carried out within the framework of state Funding «Analysis of clinical and genetic polymorphism of disabled monogenic diseases in children to predict their course and identify molecular targets for optimizing treatment» АААА-А18-118051790107-2

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.