

Патогенетические маркеры диагностики и прогнозирования хронической болезни почек у детей

С.А. Чеснокова, А.А. Вялкова

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия

Pathogenetic markers of diagnostics and prediction of chronic kidney disease in children

S.A. Chesnokova, A.A. Vyalkova

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

В статье представлены собственные результаты научных исследований по клинико-параклинической характеристике различных стадий хронической болезни почек у детей. Определены патогенетические маркеры диагностики и прогнозирования хронической болезни почек в детском возрасте с оценкой комплекса маркеров дисфункции эндотелия. Доказано диагностическое и прогностическое значение постадийного нарастания артериальной гипертензии, экскреции с мочой просклеротических, провоспалительных цитокинов и факторов роста при одновременном снижении экскреции с мочой противовоспалительных цитокинов, увеличении уровня микроальбуминурии, нарушений уродинамики и внутривисцеральной гемодинамики. Разработан алгоритм диагностики хронической болезни почек в детском возрасте с учетом патогенетических факторов с оценкой комплекса клинико-параклинических, структурных, функциональных показателей, гемодинамических изменений почек в сочетании с параметрами функции эндотелия и цитокинового статуса.

Ключевые слова: дети, хроническая болезнь почек, дисфункция эндотелия.

Для цитирования: Чеснокова С.А., Вялкова А.А. Патогенетические маркеры диагностики и прогнозирования хронической болезни почек у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(3): 62–69. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-62-69

The authors present their own results of scientific research on the clinical and paraclinical characteristics of various stages of chronic kidney disease in children. They determine pathogenetic markers for the diagnosis and prognosis of chronic kidney disease in childhood with the assessment of the set of endothelial dysfunction markers. The authors proved diagnostic and prognostic value of a stepwise increase in arterial hypertension, urinary excretion of prosclerotic, pro-inflammatory cytokines and growth factors with a simultaneous decrease in urinary excretion of anti-inflammatory cytokines, an increase in the level of microalbuminuria, disturbances of urodynamics and intrarenal hemodynamics.

The authors developed an algorithm for the diagnosis of chronic kidney disease in childhood, taking into account pathogenetic factors with an assessment of the complex of clinical and paraclinical, structural, functional parameters, hemodynamic changes in the kidneys in combination with the parameters of endothelial function and cytokine status.

Key words: children, chronic kidney disease, endothelial dysfunction.

For citation: Chesnokova S.A., Vyalkova A.A. Pathogenetic markers of diagnostics and prediction of chronic kidney disease in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66:(3): ...62–69 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-62-69

Хроническая болезнь почек — это исход хронических прогрессирующих заболеваний почек, характеризующийся необратимыми структурно-морфологическими и функциональными нарушениями почек, персистирующими в течение 3 мес и более вне зависимости от нозологического диагноза, с наличием клинико-параклинических маркеров структурно-функционального повреждения почек [1–4]. Медико-социальная значимость проблемы хронических болезней почек обусловлена увеличением их частоты, инвалидизирующим характером, широкой распространенностью в детском

возрасте нередко с риском развития жизнеугрожающих состояний [1, 2]. Заболеваемость нефропатиями у детей младше 14 лет в последние 10 лет увеличилась в 1,6 раза, у подростков — в 2 раза [2]. Актуальность проблемы обусловлена также быстрым увеличением числа пациентов, нуждающихся в заместительной почечной терапии. Нерешенными остаются проблемы поздней диагностики заболеваний, отсутствия согласованности действий между врачами разных специальностей (педиатров, нефрологов, урологов, эндокринологов, ревматологов и др.). Вследствие этого пациенты направляются к нефрологу на поздних стадиях хронической болезни почек, в связи с чем возможности нефропротективной терапии используются нерационально [3–7].

Применяемые в педиатрии методы диагностики повреждения почек малоинформативны для оценки ранних стадий структурно-функционального поражения органа [6–9]. До настоящего времени не разработаны клинико-параклинические маркеры и критерии прогнозирования течения хронических

© Чеснокова С.А., Вялкова А.А., 2021

Адрес для корреспонденции: Чеснокова Светлана Александровна — асс. кафедры факультетской педиатрии Оренбургского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0807-6133

e-mail: d.s.a.dk@mail.ru

Вялкова Альбина Александровна — д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии Оренбургского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6608-7888

460000 Оренбург, ул. Советская, д. 6

заболеваний почек, в связи с чем затруднительна диагностика ранних стадий болезни у детей [6]. Остается нерешенной медико-социальная проблема раннего выявления и замедления прогрессирования заболеваний почек разной этиологии с отдалением формирования хронической болезни почек, снижением риска развития осложнений, обусловленных дисфункцией почек [7, 10, 11].

Цель исследования: определить патогенетические маркеры диагностики и прогнозирования хронической болезни почек у детей.

Характеристика детей и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ 3500 историй болезни детей с хроническими заболеваниями почек с оценкой результатов комплексного клиничко-пара-клинического обследования 120 пациентов на различных стадиях хронической болезни почек. Возраст детей – от 1 года до 17 лет; проспективное наблюдение осуществляли в течение 3 лет. В 1-ю группу вошли 90 детей, в том числе в подгруппу 1А вошли пациенты с хронической болезнью почек I стадии ($n=40$); в 1Б подгруппу – пациенты с хронической болезнью почек II стадии ($n=34$); в подгруппу 1В – пациенты с хронической болезнью почек III–IV стадии ($n=16$). Во 2-ю группу включили пациентов с хроническими заболеваниями почек без признаков хронической болезни почек ($n=30$). Контрольная группа включала 30 условно здоровых детей.

В работе выполнен комплекс клиничко-анамнестических, лабораторных, инструментальных, функциональных и специальных исследований с количественным определением показателей дисфункции эндотелия – эндотелина-1, гомоцистеина, асимметричного диметиларгинина, ингибитора активации плазминогена I-го типа, цистатина С, мочевого липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов; про-склеротических факторов роста – тромбоцитарного фактора роста – АА, трансформирующего фактора роста β_1 , фактора некроза опухоли α ; определение суточной экскреции цитокинов, в том числе провоспалительных интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, противовоспалительного ИЛ-10 методом ELISA.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью электронных таблиц Excel, программы Statistica 6.0, включающей все основные виды системного анализа и позволяющей отбирать и анализировать требуемое количество переменных. Для проведения корреляционного, факторного анализа, построения регрессионных моделей и прогноза методом Брандона с выделением базовых параметров использована программа koregmnk.exe под Windows (32-битовая адресация).

Анализ полученных данных произведен путем вычисления средней арифметической (M), средне-квадратического отклонения (s), ошибки средней (m) с помощью биометрических методов анализа,

коэффициента Стьюдента (t) с последующим нахождением уровня достоверности различий (p) по таблицам. Для выявления статистически значимых различий в сравниваемых группах использованы параметрический метод и непараметрический ранговый метод. Коэффициент корреляции между основными параметрами рассчитан по Спирмену с применением корреляционного анализа и расчетом коэффициента корреляции (r). Степень тесноты связи оценена по величине коэффициента корреляции по системе Кэндэл: $r < 0,1$ – связь отсутствует; $0,1 < r < 0,3$ – слабая связь; $0,3 < r < 0,7$ – умеренная связь; $0,7 < r < 1,0$ – сильная связь.

Для вычисления информативности признака определен диагностический коэффициент.

Результаты

Анализ этиологической структуры и факторов риска развития хронической болезни почек у детей показал, что среди пациентов 1-й группы преобладают (80%) тубуло-интерстициальные болезни почек, ассоциированные с врожденными пороками развития органов мочевой системы, рефлюкс-уропатией, уролитиазом, чаще (98%) осложненные ренальной инфекцией (рис. 1, 2). У 8,9% детей хроническая болезнь почек сформировалась как исход гломерулопатий; у 6,7% хроническая болезнь почек развилась на фоне врожденных нефро- и тубулопатий (поликистоз, гипоплазия почек, почечный канальцевый ацидоз и др.); у 4,4% – как исход гемолитико-уремического синдрома. Среди детей с хронической болезнью почек преобладали ранние стадии заболевания: I–II стадия у 74,3%, III и IV стадии – у 25,7% ($p < 0,05$).

Как показал анализ, длительность хронического заболевания почек до выявления признаков хронической болезни почек у 84,3% пациентов не превышала 4 лет; у 13,7% детей составила 5–7 лет, у остальных – более 8 лет. Это свидетельствует о быстрых темпах прогрессирования болезни.

Установлены иницирующие факторы риска развития патологии почек и факторы прогрессирования. К факторам инициации поражения почек относятся внутриутробная гипоксия плода, задержка внутриутробного развития плода, врожденные пороки развития органов мочевой системы, интратенальный рефлюкс, метаболические нарушения (гиперлипидемия, гиперхолестеринемия нарушение обмена щавелевой и мочевой кислот), ренальная инфекция, нарушения внутривисочечной гемодинамики, токсическое действие лекарственных препаратов. Факторы прогрессирования хронических заболеваний почек: системная артериальная гипертензия; гемодинамические нарушения в почке, проявляющиеся повышенной перфузией почечных клубочков с развитием внутривисочечковой гипертензии и гиперфльтрации; нарушения микроциркуляции и дисфункция эндотелия; появление или увеличение уровня протеинурии.

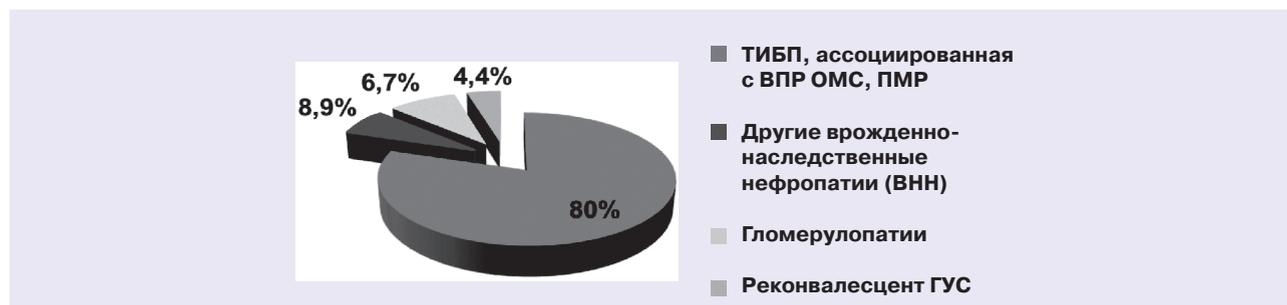


Рис. 1. Характеристика хронической болезни почек у детей Оренбургской области ($n=120$).

ТИБП – тубуло-интерстициальная болезнь почек; ВПР ОМС – врожденные пороки развития органов мочевой системы; ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс; ВНН – врожденно-наследственные нефропатии; ГУС – гемолитико-уремический синдром.

Fig. 1. Characteristics of chronic kidney disease in children of the Orenburg region ($n=120$).

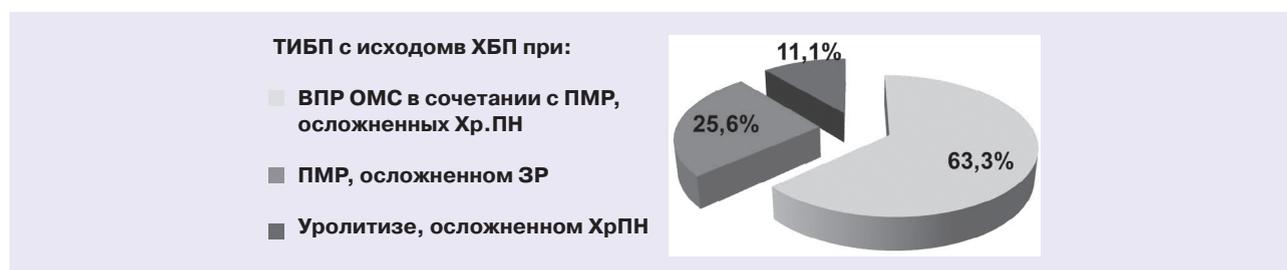


Рис. 2. Структура тубуло-интерстициальной болезни почек с исходом в хроническую болезнь почек у детей Оренбургской области ($n=120$).

ТИБП – тубуло-интерстициальная болезнь почек; ХБП – хроническая болезнь почек; ВПР ОМС – врожденные пороки развития органов мочевой системы; ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс; ХрПН – хронический пиелонефрит; РН – рефлюкс-нефропатия.

Fig. 2. Structure of tubulo-interstitial kidney disease with outcome in chronic kidney disease in children of the Orenburg region ($n=120$).

По данным суточного мониторинга артериального давления артериальная гипертензия была выявлена у 52,1% пациентов на I стадии хронической болезни почек, у 100% детей ($p<0,05$) – на III–IV стадии, что подтверждает патогенетическую роль артериальной гипертензии в прогрессировании хронической болезни почек. Доказано, что ангиотензин-II является мощнейшим вазоконстриктором, вызывает внутрпочечную гипертензию и ишемию почки с развитием нефросклероза, индуцирует синтез трансформирующего фактора роста β , тромбоцитарного фактора роста, остеопонтина клетками канальцев, что приводит к прогрессированию интерстициального фиброза [10].

Установлено, что по мере прогрессирования нефросклероза у детей снижается частота рецидивов ренальной инфекции со 100 до 67,8% ($p<0,05$).

При сравнительном анализе показателей функционального состояния почек на различных стадиях хронической болезни почек нами доказано прогрессирующее нарастание темпов снижения скорости клубочковой фильтрации до 5,9–6,2 мл/мин/год через 4–5 лет от дебюта болезни. При этом на I субклинической стадии скорость клубочковой фильтрации нарушена у 85% пациентов, у 7,7% выявлена гиперфильтрация. Темпы снижения скорости клубоч-

ковой фильтрации у детей с хронической болезнью почек ассоциируют с нарастанием частоты развития артериальной гипертензии ($r=-0,94$), что подтверждает их клиническую значимость как критериев субклинической стадии хронической болезни почек.

У 100% пациентов с начальными (I–II) стадиями хронической болезни почек выявлено сочетанное нарушение скорости клубочковой фильтрации и тубулярных функций почек: снижение экскреции титруемых кислот, аммиака, уровня канальцевой реабсорбции, нарушение концентрационной функции по показателю относительной плотности мочи. При прогрессировании хронической болезни почек установлены прямые корреляции показателей канальцевых дисфункций с уровнем скорости клубочковой фильтрации ($r=0,252$; $p<0,05$), суточной протеинурией ($r=0,652$; $p<0,05$), уровнем креатинина в сыворотке крови ($r=0,333$; $p<0,05$).

Доказано, что параметры внутрпочечной гемодинамики уже на начальной I стадии хронической болезни почек достоверно ниже, чем у детей 2-й и контрольной групп ($p<0,05$), и это подтверждает диагностическую информативность показателей внутрпочечной гемодинамики как критериев оценки субклинической стадии хронической болезни почек у детей (рис. 3).

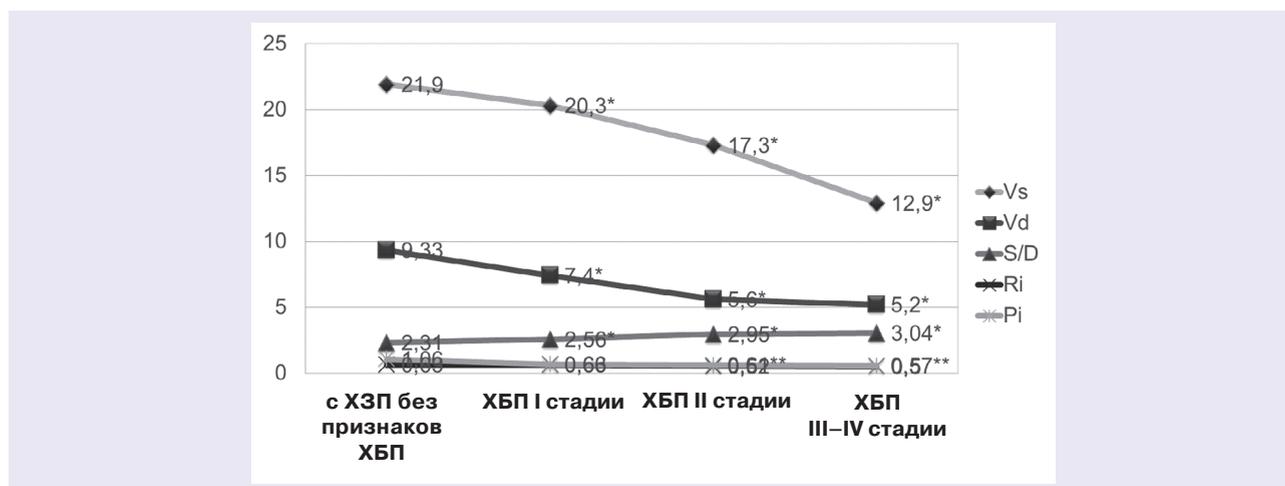


Рис. 3. Показатели внутривисочечной гемодинамики у детей с хронической болезнью почек.

ХБП – хроническая болезнь почек; Vs – систолическая скорость кровотока; Vd – диастолическая скорость кровотока; S/D – систолидиастолическое отношение; Ri – индекс резистентности; Pi – пульсационный индекс.

Fig. 3. Intrarenal hemodynamic parameters in children with chronic kidney disease.

По мере прогрессирования хронической болезни почек внутривисочечная гемодинамика характеризуется достоверно более выраженными нарушениями параметров цветового доплеровского картирования, свидетельствующих о турбулентности кровотока, асимметрии гемодинамических показателей, локализации редких, истонченных и деформированных сосудов, диффузном обеднении васкуляризации ($p < 0,05$). У 100% пациентов с хронической болезнью почек выявлены сочетанное постадийное снижение показателей почечного кровотока (средней скорости прохождения радиофармпрепарата через сосудистое русло почек, вклада суммарных скоростей, показателя вклада в общее накопление) и изменение структурных показателей почек в виде уменьшения размеров, снижения количества функционирующей паренхимы, неровности контуров органа, наличия очаговых или диффузных проявлений нефросклероза (по данным нефросцинтиграфии).

Нами установлены достоверные различия уровня альбумина в моче у 100% детей с хронической болезнью почек по сравнению с таковым у пациентов с хроническими заболеваниями почек без признаков хронической болезни почек с экскрецией альбумина более 25 мг/л ($p < 0,05$). При этом на I стадии у 60% детей с хронической болезнью почек выявлялась микроальбуминурия, подтверждая ее роль как одного из высокочувствительных маркеров прогностически неблагоприятного поражения почек.

Современная концепция развития и прогрессирования хронической болезни почек требует научного клиничко-патогенетического обоснования значения дисфункции эндотелия как возможного прогностического патогенетического фактора развития нефросклероза [9, 11–15]. Комплексная оценка клиничко-параклинических, структурно-функциональных показателей почек и их взаимосвязи с состоянием функ-

ции эндотелия у детей на различных стадиях хронической болезни почек позволила не только установить клиническое значение этих факторов, но и разработать критерии диагностики субклинических начальных стадий хронической болезни почек [16].

При определении функционального состояния эндотелия у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек нами впервые выявлены нарушения вазомоторной, пролиферативной и провоспалительной функций эндотелия у пациентов на субклинической стадии хронической болезни почек в виде повышения сывороточной концентрации вазоконстриктора эндотелина-1, главного ингибитора фибринолиза ингибитора активации плазминогена 1-го типа, асимметричного диметиларгинина, сывороточного гомоцистеина, цистатина С, мочевого липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (рис. 4–6). Доказано, что при прогрессировании хронической болезни почек отмечается постадийное увеличение дисфункции эндотелия ($p < 0,05$). Впервые выявлены достоверные различия показателей дисфункции эндотелия при различных стадиях хронической болезни почек: максимально выраженные на III–IV стадии и коррелирующие со структурными изменениями почек и стадийным снижением параметров функции почек, что подтверждает их диагностическую информативность.

При оценке цитокинового профиля у детей с хронической болезнью почек нами выявлен системный и локальный иммунный дисбаланс: повышение просклеротических, профиброгенных факторов роста – трансформирующего фактора роста β , фактора некроза опухоли α , тромбоцитарного фактора роста AA; нарастание провоспалительных цитокинов – ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1; снижение противовоспалительного ИЛ-10. При прогрессировании хронической болезни почек происходило постадийное увеличение

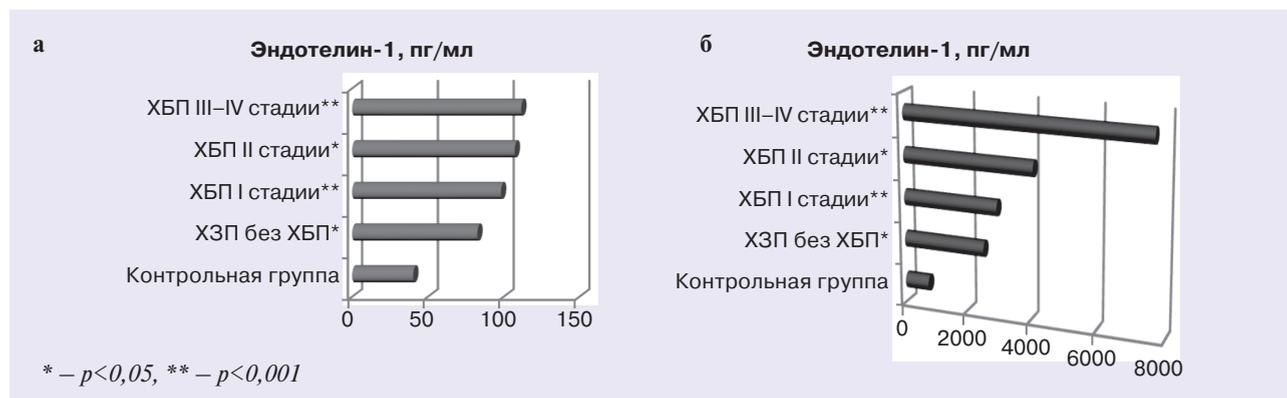


Рис. 4. Уровень эндотелина-1 (а) и гомоцистеина (б) в сыворотке крови у обследованных детей.

ХБП – хроническая болезнь почек.

Fig. 4. Endothelin-1 (a) and homocysteine (б) level in blood serum in the examined children.

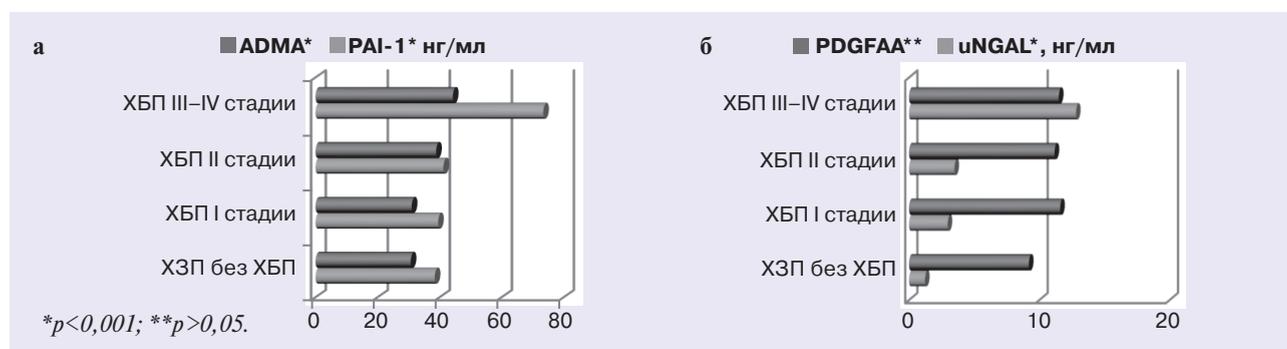


Рис. 5. Уровень асимметричного диметиларгинина (ADMA, а), тромбоцитарного фактора роста (PDGF-AA, б), ингибитора активации плазминогена 1-го типа (PAI-1, а) в крови и мочевого липокалина, ассоциированного с желатиназой нефтрофилов (uNGAL, б) в моче у обследованных детей.

Fig. 5. The level of asymmetric dimethylarginine (ADMA, а), platelet growth factor (PDGF-AA, б), plasminogen activation inhibitor type 1 (PAI-1, а) in the blood and urinary lipocalin associated with nephrophil gelatinase (uNGAL, б) in urine in the examined children.

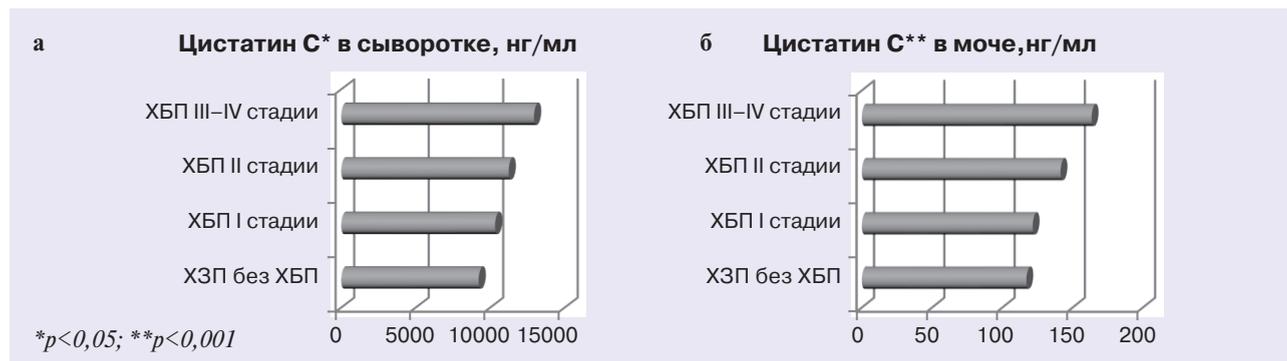


Рис. 6. Уровень цистатина С в сыворотке крови (а) и моче (б) у обследованных детей.

Fig. 6. The level of cystatin C in blood serum (а) and urine (б) in the examined children.

экскреции с мочой провоспалительных, просклеротических цитокинов и факторов роста с одновременным постадийным снижением экскреции с мочой противовоспалительного цитокина ИЛ-10 ($p < 0,05$).

Показано, что формирование и прогрессирование хронической болезни почек у детей происходит при воздействии комплекса патогенетических факторов: нарушения уродинамики и внутривисцеральной гемодинамики, постадийного нарастания артериаль-

ной гипертензии и дисфункции эндотелия. У больных детей нами выявлено повышение концентрации показателей эндотелина-1, ингибитора активации плазминогена 1-го типа, асимметричного диметиларгинина, гомоцистеина, цистатина С в крови; мочевого липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, цистатина С в моче в сочетании с усилением экскреции просклеротических, провоспалительных цитокинов и факторов роста (тромбоцитар-

ного фактора роста АА в крови, трансформирующего фактора роста β , фактора некроза опухоли α , интерлейкина-1, интерлейкина-6, интерлейкина-8 в моче) при одновременном снижении экскреции противовоспалительных цитокинов (интерлейкина-10), увеличении уровня микроальбуминурии.

В результате факторного анализа выделены и определены критерии для формирования групп риска развития хронической болезни почек:

– врожденные пороки развития органов мочевой системы, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, нейрогенная дисфункция мочевой системы и их сочетания;

– артериальная гипертензия;
 – нарушение гемодинамических показателей почек;
 – дисфункция эндотелия и цитокиновый дисбаланс;
 – ранний дебют патологического процесса в почках (до 3 лет);
 – частые рецидивы ренальной инфекции и дебют пиелонефрита в грудном возрасте;
 – внутриутробная гипоксия и задержка внутриутробного развития плода, недоношенность.

Нами разработан алгоритм диагностики ранних стадий хронической болезни почек у детей с про-

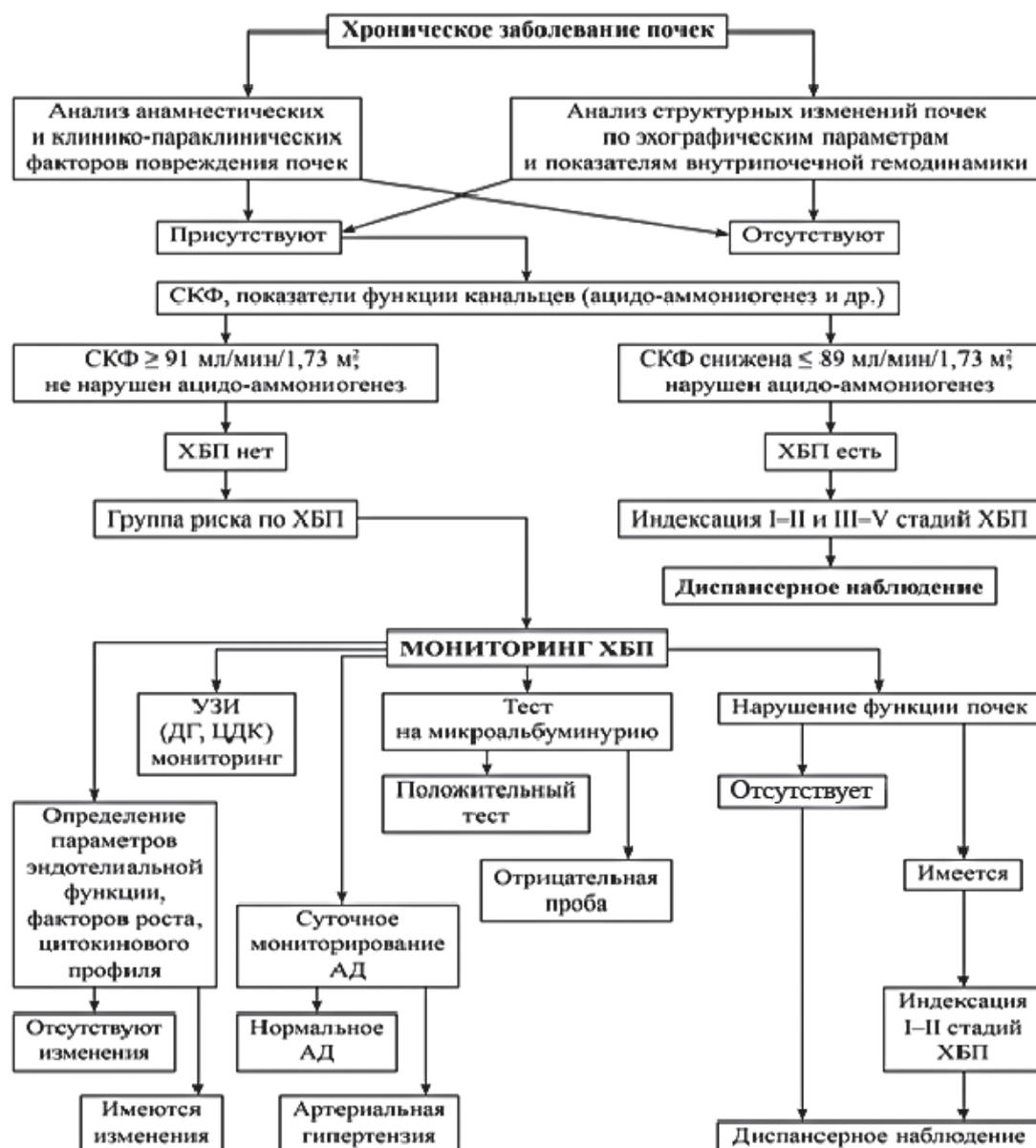


Рис. 7. Алгоритм диагностики хронической болезни почек у детей.

СКФ – скорость клубочковой фильтрации; УЗИ – ультразвуковое исследование; ДГ – доплерография; ЦДК – цветное доплеровское картирование; АД – артериальное давление; ХБП – хроническая болезнь почек.

Fig. 7. Algorithm for the diagnosis of chronic kidney disease in children.

грессирующим течением хронического заболевания почек. В программу диагностического обследования рекомендовано включить оценку комплекса показателей структурно-функционального состояния почек и патогенетических факторов с оценкой внутривисочечной гемодинамики, уродинамики в сочетании с показателями дисфункции эндотелия и цитокинового статуса (рис. 7).

Обсуждение и заключение

Формирование групп риска развития хронической болезни почек рекомендуется провести с учетом комплекса информативных показателей: наследственность, отягощенная по хроническим заболеваниям почек; медико-биологический анамнез; патология перинатального периода – гипоксия плода, задержка внутриутробного развития плода – недоношенность

в сочетании с патогенетическими факторами – наличием врожденных пороков развития органов мочевой системы и пузырно-мочеточникового рефлюкса с нарушением уродинамики и внутривисочечной гемодинамики, наличием артериальной гипертензии, микроальбуминурии, маркеров дисфункции эндотелия, цитокинового профиля.

Разработанный алгоритм ранней диагностики хронической болезни почек в детском возрасте с оценкой комплекса клинико-параclinical, структурных, функциональных показателей и гемодинамических изменений почек в сочетании с параметрами функции эндотелия и цитокинового статуса рекомендовано использовать для индивидуальной профилактики хронической болезни почек врачами специализированного нефрологического центра, а также педиатрами и нефрологами первичного звена здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Игнатова М.С.* Детская нефрология. Руководство для врачей. Москва: Медицинское информационное агентство, 2011; 460. [*Ignatova M.S.* Pediatric nephrology. A guide for doctors. Moscow: Medical information agency, 2011; 460. (In Russ.)]
2. *Папаян А.В., Савенкова Н.Д.* Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей. Санкт-Петербург: Левша, 2008; 600. [*Parayan A.V., Savenkova N.D.* Clinical nephrology of childhood. A guide for doctors. St. Petersburg: Levsha, 2008; 600. (In Russ.)]
3. *Вялкова А.А., Зорин И.В., Гордиенко Л.М., Мещерякова А.И., Егорочкина М.С., Савельева Е.В.* Вопросы диагностики хронической болезни почек у детей. Практическая медицина 2013; 6: 72–77. [*Vyalkova A.A., Zorin I.V., Gordienko L.M., Meshcheryakova A.I., Egorochkina M.S., Savelyeva E.V.* Issues of diagnosis of chronic kidney disease in children. *Prakticheskaja meditsina* 2013; 6: 72–77. (In Russ.)]
4. *Вялкова А.А.* Хроническая болезнь почек в педиатрической нефрологии. Материалы Международной школы и научно-практической конференции по детской нефрологии «Актуальные проблемы детской нефрологии». Оренбург, 2010; 63–75. [*Vyalkova A.A.* Chronic kidney disease in pediatric nephrology. Proceedings of the International School and the Scientific and Practical Conference on Pediatric Nephrology «Actual problems of pediatric nephrology». Orenburg, 2010; 63–75. (In Russ.)]
5. *Вялкова А.А.* Хроническая болезнь почек. Оренбургский медицинский вестник 2015; 3(2): 42–51. [*Vyalkova A.A.* Chronic kidney disease. *Orenburgskii meditsinskii vestnik* 2015; 3(2): 42–51. (In Russ.)]
6. *Вялкова А.А., Хрущева Н.А.* Современные технологии ранней диагностики и реабилитации пациентов с патологией почек. Оренбург: РИС-ОрГМУ, 2018; 212. [*Vyalkova A.A., Khrushcheva N.A.* Modern technologies for early diagnosis and rehabilitation of patients with kidney pathology. Orenburg: RIS-ORGUMU, 2018; 212. (In Russ.)]
7. *Вялкова А.А., Зорин И.В., Чеснокова С.А., Плотникова С.В.* Хроническая болезнь почек у детей. Нефрология 2019; 2(5): 29–46 [*Vyalkova A.A., Zorin I.V., Chesnokova S.A., Plotnikova S.V.* Chronic kidney disease in children. *Nefrologija* 2019; 23(5): 29–46. (In Russ.)]
8. *Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В., Рамеев В.В., Плиева О.К., Козловская Л.В.* Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронического гломерулонефрита. Современные возможности ее коррекции. Терапевтический архив 2005; 77(6): 92–96. [*Bobkova I.N., Chebotareva N.V., Rameev V.V., Plieva O.K., Kozlovskaya L.V.* The role of endothelial dysfunction in the progression of chronic glomerulonephritis. Modern possibilities of its correction. *Terapevticheskii arkhiv* 2005; 77(6): 92–96. (In Russ.)]
9. *Комарова О.В., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Цыгин А.Н., Костюшина И.С.* Эндотелиальная дисфункции при хронической болезни почек у детей. Российский педиатрический журнал 2012; 5: 23–26. [*Komarova O.V., Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Tsygin A.N., Kostyushina I.S.* Endothelial dysfunction in chronic kidney disease in children. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal* 2012; 5: 23–26. (In Russ.)]
10. *Длин В.В., Османов И.М., Чугунова О.Л., Корсунский А.А.* Инфекция мочевой системы у детей: Руководство для врачей. Москва: Оверлей, 2017; 422. [*Dlin V.V., Osmanov I.M., Chugunova O.L., Korsunsky A.A.* Urinary Infection in Children: A Guide for Physicians. Moscow: Overlay, 2017; 422. (In Russ.)]
11. *Морозов С.Л., Длин В.В.* Инфекции мочевой системы: тактика ведения пациентов. Consilium Medicum. Педиатрия 2018; 2: 62–67. [*Morozov S.L., Dlin V.V.* Urinary tract infections: management of patients. *Consilium Medicum. Pediatriya* 2018; 2: 62–67. (In Russ.)]
12. *Сивцева Е.М.* Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронических заболеваний почек у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2011; 1:47–53. [*Sivtseva E.M.* The role of endothelial dysfunction in the progression of chronic kidney disease in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2011; 1 :47–53. (In Russ.)]
13. *Чеснокова С.А., Плотникова С.В.* Факторы формирования и клинические особенности хронической болезни почек у детей Оренбургской области. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63(4): 312–314. [*Chesnokova S.A., Plotnikova S.V.* Formation factors and clinical features of chronic kidney disease in children of the Orenburg region. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63(4): 312–314. (In Russ.)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-4
14. *Марзеева Т.В., Сергеева Т.В., Смирнов А.Г., Кучеренко А.Г., Сергеева Т.В.* Эндотелиальная дисфункция при различных формах хронического гломерулонефрита у детей. Российский педиатрический журнал 2009; 2: 34–39.

[Margieva T.V., Sergeeva T.V., Smirnov A.G. Kucherenko A.G., Sergeeva T.V. Endothelial dysfunction in various forms of chronic glomerulonephritis in children. Rossiiskii pediatricheskii zhurnal 2009; 2: 34–39. (In Russ.)]

15. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. Казанский медицинский журнал 2015; 96(4): 659–665. [Melnikova Yu.S., Makarova T.P. Endothelial dys-

function as a central link in the pathogenesis of chronic diseases. Kazanskii medicinskii zhurnal 2015; 96(4): 659–665. (In Russ.)]

16. Chesnokova S., Vyalkova A., Zorin I. Predictors of formation and progression of ckd in children. Abstracts of the 18th Congress of the International Paediatric Nephrology Association Venice (Italy), 17–21 October, 2019. Pediatric Nephrology 2019; 34: 2008

Поступила: 28.10.20

Received on: 2020.10.28

Исследование выполнено в рамках грантовой поддержки ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России – Университетский научный грант на 2019 г.: «Предикторы и персонализированная профилактика хронической болезни почек у детей» (соглашение № 2019 РКД/2019/04-02-2-Гр/М/1 от 14.01.2019 г.).

The study was carried out within the framework of the grant support of the FSBEI HE ORGMU of the Ministry of Health of Russia – University scientific grant for 2019: «Predictors and personalized prevention of chronic kidney disease in children» (agreement No. 2019 RKhD / 2019 / 04-02-2-Gr / M / 1 dated 14.01 .2019).

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

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