

# Факторы риска и маркеры развития тубулоинтерстициального нефрита у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией

Е.В. Попова, Е.Б. Храмова, К.А. Лебедева, Т.Д. Журавлева

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Тюмень, Россия

## Risk factors and markers of tubulointerstitial nephritis development in children with oxalate-calcium crystalluria

E.V. Popova, E.B. Khramova, K.A. Lebedeva, T.D. Zhuravleva

Tyumen State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen

**Цель исследования:** изучить клинко-биохимические факторы риска и маркеры формирования тубулоинтерстициального нефрита у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией. **Методы.** Обследованы 30 детей с тубулоинтерстициальным нефритом, протекавшим на фоне оксалатно-кальциевой кристаллурии. Использованы специальные клинко-лабораторные методы исследований: в эритроцитах и моче определяли устойчивые метаболиты оксида азота — нитриты, а также активность супероксиддисмутазы и альбумин в моче. Проанализированы перинатальный и генеалогический анамнез, возраст дебюта оксалатно-кальциевой кристаллурии и тубулоинтерстициального нефрита, данные ультразвукового исследования органов мочевой системы. **Результаты.** У детей с тубулоинтерстициальным нефритом в 22% случаев признаки оксалатно-кальциевой кристаллурии предшествовали основному заболеванию. Для тубулоинтерстициального нефрита, протекавшего на фоне обменных нарушений, дебют которых приходился на ранний возраст, характерно латентное течение и минимальные тубулярные нарушения функции почек, формировавшиеся в возрасте 4–11 лет. **Заключение.** Ведущими факторами в формировании тубулоинтерстициального нефрита у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией являются отягощенный генеалогический анамнез по наличию мочекаменной болезни у родственников первой и второй степени родства. По результатам специальных методов исследования альбуминурия, низкая активность супероксиддисмутазы в моче, повышенный уровень оксида азота в эритроцитах и моче свидетельствуют о прогрессировании тубулоинтерстициального нефрита и являются маркерами воспалительного процесса.

**Ключевые слова:** дети, оксалатно-кальциевая кристаллурия, тубулоинтерстициальный нефрит, факторы риска, нитриты, супероксиддисмутаза, альбумин в моче.

**Для цитирования:** Попова Е.В., Храмова Е.Б., Лебедева К.А., Журавлева Т.Д. Факторы риска и маркеры развития тубулоинтерстициального нефрита у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(4): 25–31. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-4-25-31

**Research objective:** to study the clinical and biochemical risk factors and markers for the formation of tubulointerstitial nephritis in children with oxalate-calcium crystalluria. **Methods:** 30 children with tubulointerstitial nephritis were examined on a background of oxalate-calcium crystalluria. Special clinical and laboratory methods of research were used: stable metabolites of nitric oxide-nitrites and activity of superoxide dismutase, albumin in urine were determined in erythrocytes and urine. To determine the clinical features of the course and identify risk factors for the development of tubulointerstitial nephritis, we analyzed: perinatal and genealogical anamnesis, the age of debut of oxalate-calcium crystalluria and tubulointerstitial nephritis, and ultrasound data from the organs of the urinary system. **Results:** In children with tubulointerstitial nephritis, in 22% of cases the signs of oxalate-calcium crystalluria preceded the underlying disease. For tubulointerstitial nephritis, which occurred against the background of metabolic disturbances, whose debut occurred at an early age, a latent course is typical, and minimal tubular kidney dysfunction, formed at the age of 4–11 years. The following clinical and anamnestic factors had the greatest impact on the formation of tubulointerstitial nephritis from a single-factor analysis: a family history with family history and the presence of 2 degrees of kinship of urolithiasis, a threat of termination of pregnancy and gestosis of the first half of pregnancy, hypercholeic inclusions in the renal parenchyma by ultrasound examination of child. In parallel with the processes of antioxidant protection against the background of oxidative stress, there is an increase in the level of metabolites of nitric oxide in the urine, and in combination with albuminuria, an increase in endothelial dysfunction. **Conclusion:** the leading factors in the formation of tubulointerstitial nephritis in children with oxalate-calcium crystalluria are an aggravated genealogical anamnesis due to the presence of urolithiasis in relatives of the first and second degree of kinship. According to the results of special research methods, albuminuria, low activity of superoxide dismutase in the urine, higher levels of nitric oxide in erythrocytes and urine indicate the progression of tubulointerstitial nephritis and are markers of the inflammatory process.

**Key words:** children, oxalate-calcium crystalluria, tubulointerstitial nephritis, risk factors, nitrites, superoxide dismutase, albumin in the urine.

**For citation:** Popova E.V., Khramova E.B., Lebedeva K.A., Zhuravleva T.D. Risk factors and markers of tubulointerstitial nefrit development in children with oxalate-calcium crystalluria. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(4): 25–31 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-4-25-31

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Попова Екатерина Владимировна — асс. кафедры детских болезней педиатрического факультета Тюменского государственного медицинского университета

Храмова Елена Борисовна — д.м.н., зав. кафедрой детских болезней педиатрического факультета Тюменского государственного медицинского университета

Лебедева Клавдия Алексеевна — к.м.н., доц. кафедры детских болезней педиатрического факультета Тюменского государственного медицинского университета

Журавлева Татьяна Дмитриевна — к.б.н., научн. сотр. отдела научных исследований Тюменского государственного медицинского университета 625023 Тюмень, ул. Одесская, д. 54.

**В**детской популяции высока распространенность оксалатно-кальцевой кристаллурии: 70–90% в структуре всех нефропатий, связанных с нарушением метаболизма [1, 2]. По результатам проведенных исследований, частота оксалатно-кальцевой кристаллурии у детей г. Тюмени составляет 15,7% [3].

Критериями диагностики тубулоинтерстициального нефрита ряд авторов рассматривает длительное существование кристаллурии, наличие стойкой микропротеинурии, микроэритроцитурии, абактериальной лейкоцитурии, сопровождающихся нарушениями канальцевых функций почек. В литературе широко обсуждают неблагоприятные трансформации кристаллурии: прогрессирование мембранно-деструктивных изменений, формирование тубулоинтерстициального нефрита с последующим снижением почечной функции и в дальнейшем формированием хронической болезни почек [4, 5]. Несмотря на характерную клиническую картину кристаллурии и специфичность клинико-лабораторных данных, на сегодняшний день отсутствует настороженность врачей в отношении развития тубулоинтерстициального нефрита у детей на фоне персистирующей оксалатно-кальцевой кристаллурии.

Учитывая большую распространенность оксалатно-кальцевой кристаллурии у детей, приоритетным является проведение клинических исследований по определению факторов и маркеров развития тубулоинтерстициального нефрита.

#### Характеристика детей и методы исследования

Методом продольного ретроспективного анализа выбрано 138 случаев тубулоинтерстициального нефрита у детей, наблюдавшихся в детских поликлиниках г. Тюмени, из них 30 детей имели предшествующую оксалатно-кальцевую кристаллурю. Группу сравнения составили 35 детей с оксалатно-кальцевой кристаллурией.

Для верификации оксалатно-кальцевой кристаллурии и тубулоинтерстициального нефрита проведено клинико-лабораторное обследование на базе ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1», детской консультативной поликлиники. Использованы критерии диагностики оксалатно-кальцевой кристаллурии [1, 4]: оксалатно-кальцевая кристаллурия в анамнезе, повышение осмотической плотности мочи, снижение антикристаллообразующей способности мочи к оксалатам кальция, мочевого синдром (микрогематурия, слабовыраженная протеинурия и/или абактериальная лейкоцитурия). Функциональное состояние почек оценивали по пробе Зимницкого, экскреции с мочой  $\beta_2$ -микроглобулина, скорости клубочковой фильтрации.

Изучались структурно-метаболические изменения в эритроците как универсальной модели цитоплазматической мембраны, отражающей состояние адаптационной функции биомембран организма,

и оценивались показатели абактериального воспаления в почках по определению нитритов (устойчивых метаболитов оксида азота) и активности супероксиддисмутазы в моче. Специальные методы исследований выполнены с целью получения дополнительной информации об активности возможного воспалительного процесса в почках, активности антиоксидантной защиты мембран клетки, изменении функции сосудистого эндотелия. Определение нитритов в эритроцитах и моче проведено спектрофотометрическим методом, основанном на классической реакции Грисса, результаты выражены в мкмоль/л [6]. Принцип метода определения активности супероксиддисмутазы в эритроцитах и моче основан на ингибировании (торможении) процесса восстановления нитросинего тетразолия в фотохимической системе рибофлавин — свет — N-N-N-N-тетраэтилендиамин — кислород в присутствии ферментного препарата. Активность фермента оценивали по степени торможения реакции восстановления (% торможения). Определение альбумина в утренней порции мочи выполнено методом турбидиметрии с набором реактивов Biosystems (Испания). Специальные методы исследований проведены в стадию ремиссии тубулоинтерстициального нефрита.

Для определения клинических особенностей течения и выявления факторов риска развития тубулоинтерстициального нефрита были проанализированы: перинатальный и генеалогический анамнез, возраст дебюта оксалатно-кальцевой кристаллурии и тубулоинтерстициального нефрита, данные ультразвукового исследования органов мочевой системы, состояние тубулярных функций почек.

Статистическая обработка результатов исследования проведена в автоматизированной программе «Microsoft Excel» Windows 7, SPSS Statistics 17.0. Критерий значимости составил  $p < 0,05$ .

#### Результаты

На основании проведенного ретроспективного анализа у 22% из 138 детей в возрасте  $11,1 \pm 4,8$  года с тубулоинтерстициальным нефритом зафиксирована оксалатно-кальцевая кристаллурия. По течению преобладал хронический вариант тубулоинтерстициального нефрита (80%), длительность которого составила в среднем  $4,6 \pm 2,9$  года, с дебютом оксалатно-кальцевой кристаллурии в раннем возрасте (56,7%) и пиком формирования тубулоинтерстициального нефрита в 4–11 лет (40%).

Установлено, что большинство матерей обследуемых детей имели различные варианты патологии беременности. Отягощенность перинатального анамнеза у детей с оксалатно-кальцевой кристаллурией и тубулоинтерстициальным нефритом была зафиксирована в 66,7% случаев. У 36,7 % матерей беременность протекала на фоне угрозы прерывания, у 46,7% — на фоне гестоза первой половины беременности.

У 23,3% патология беременности сочеталась с соматической патологией матери, в том числе 10% случаев приходилось на микробно-воспалительные процессы мочевой системы. В генеалогическом анамнезе у детей с тубулоинтерстициальным нефритом доминировала патология органов мочевой системы, которая выявлена в 80% случаев, в структуре 40% — мочекаменная болезнь и 30% — инфекция мочевой системы у родственников первой и второй степени родства.

С целью верификации диагноза и оценки функционального состояния тубулярного аппарата почек проведены стандартные лабораторно-инструментальные исследования. У 100% обследованных детей подтверждена оксалатно-кальциевая кристаллурия, в 5,7% случаев отмечена смешанная оксалатно-фосфатная кристаллурия. В мочевом осадке у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией абактериальная лейкоцитурия встречалась в 8,6 % случаев, микрогематурия — в 8,6%, следовая протеинурия — в 22,9%. Снижение антикристаллообразующей способности мочи выявлено у 48,6% обследованных.

При одномоментном обследовании у всех детей с тубулоинтерстициальным нефритом встречалась оксалатно-кальциевая кристаллурия, в 60% — смешанная кристаллурия. В мочевом осадке у этих детей в 56,7% отмечена следовая протеинурия (до 0,033 г/л), у 20% — слабовыраженная протеинурия (от 0,1 до 0,5 г/л) и у 53,3% — абактериальная лейкоцитурия. Микрогематурия отмечена у 46,7% детей с тубулоинтерстициальным нефритом, а у 26,7% детей имела место умеренно выраженная гематурия.

При оценке функционального состояния тубулярного аппарата почек у 63,3% детей с тубулоинтерстициальным нефритом по данным пробы Зимницкого отмечено снижение диуреза, при этом олигурия не была зарегистрирована ни в одном случае. На фоне умеренного снижения диуреза в 16,7% случаев отмечалась гипоизостенурия, что свидетельствует о незначительных изменениях функции тубулярного аппарата почек. Значения скорости клубочковой фильтрации, рассчитанные по формуле Schwartz, не были снижены и составили  $138,65 \pm 4,53$  мл/мин на  $1,73$  м поверхности тела;  $\beta_2$ -микроглобулин в моче был выявлен в следовых количествах.

По данным ультразвукового исследования почек, признаки нефропатии зарегистрированы у 50% детей с тубулоинтерстициальным нефритом (из них у 40% — гиперэхогенность срединных структур), изменения чашечно-лоханочной системы — у 10% больных. Для верификации тубулоинтерстициального нефрита использованы специальные методы исследования.

Как представлено на рис. 1, у детей с тубулоинтерстициальным нефритом, сформированным на фоне оксалатно-кальциевой кристаллурии, отмечалось повышение уровня альбумина в моче ( $43,2 \pm 3,8$  мг/л) в сравнении с группой детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией без тубулоинтерстициальных

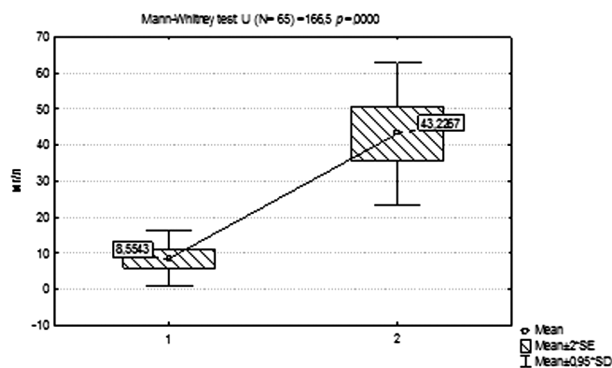


Рис. 1. Содержание альбумина в моче у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией (1) и тубулоинтерстициальным нефритом (2). Составлено автором.

Fig. 1. The content of albumin in urine in children with oxalate-calcium crystalluria and tubulointerstitial nephritis

нарушений, у которых альбуминурия была в пределах нормы ( $8,6 \pm 1,3$  мг/л).

У детей с тубулоинтерстициальным нефритом активность супероксиддисмутазы в эритроцитах была повышена до  $50,3 \pm 4,7\%$ , а у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией она составила  $46,8 \pm 4,5\%$  при нормативных показателях  $40,2 \pm 3,26\%$ . Корреляционный анализ показал статистически значимые отрицательные взаимосвязи умеренной силы между альбуминурией и супероксиддисмутазой в эритроцитах ( $r = -0,458$ ,  $p < 0,05$ ) у детей с тубулоинтерстициальным нефритом. У половины (56,7%) детей отмечалось повышение активности супероксиддисмутазы в эритроцитах до  $67,3 \pm 2,5\%$ , из них у 53% — в сочетании с альбуминурией ( $33,5 \pm 5,9$  мг/л). У 40% детей определялось снижение активности супероксиддисмутазы в крови ( $22,2 \pm 2,5\%$ ) и высокий уровень альбумина в моче ( $52,9 \pm 6,2$  мг/л). Как показали результаты исследования, отмечались положительные корреляционные взаимосвязи между альбуминурией и активностью супероксиддисмутазы в моче ( $r = 0,488$ ,  $p < 0,05$ ). У трети (36,7%) детей на фоне повышения активности фермента в моче ( $62,6 \pm 4,5\%$ ) определен высокий уровень альбумина в моче ( $61,3 \pm 8,2$  мг/л).

Концентрация нитритов в эритроцитах была увеличена как у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией ( $9,7 \pm 0,7$  нмоль/мл, в общей популяции детей  $6,7 \pm 0,8$  нмоль/мл [6]), так и у детей с тубулоинтерстициальным нефритом ( $15,7 \pm 1,7$  нмоль/мл). Как представлено на рис. 2, у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией и тубулоинтерстициальным нефритом статистически достоверно был увеличен уровень нитритов в эритроцитах (U критерий Манна—Уитни 306,5;  $p = 0,004$ ).

Содержание нитритов в моче при оксалатно-кальциевой кристаллурии превышало показатели у здоровых детей:  $9,7 \pm 0,8$  нмоль/мл против  $6,63 \pm 0,91$  нмоль/мл [6]. В группе детей с тубулоинтерстициальным нефритом уровень нитритов превышал нормативные значения в 2 раза —  $13,4 \pm 1,1$  нмоль/мл.



Рис. 2. Содержание нитритов в эритроцитах у детей с оксалатно-кальцевой кристаллурией (1) и тубулоинтерстициальным нефритом (2). Составлено автором.

Fig. 2. The content of nitrites in erythrocytes in children with oxalate-calcium crystaluria and tubulointerstitial nephritis

Статистически значимые различия определялись при сравнении концентрации нитритов в моче у детей с оксалатно-кальцевой кристаллурией и тубулоинтерстициальным нефритом (U критерий Манна-Уитни 359;  $p=0,02$ ).

Для определения возможных влияний отягощенного анамнеза на формирование тубулоинтерстициального нефрита был применен метод логистической регрессии. Наибольшее влияние на формирование этого заболевания, по данным однофакторного анализа, имели следующие клинко-анамнестические факторы: отягощенный семейный анамнез по наличию у родителей (OR=4,0; 95% CI 1,21–13,22,  $p=0,019$ ) и родственников 2-й степени родства мочекаменной болезни (OR=8,2; 95% CI 1,64–41,55,  $p=0,005$ ), отягощенный перинатальный анамнез — угроза прерывания беременности (OR=6,1; 95% CI 1,52–24,97,  $p=0,011$ ) и гестоз первой половины беременности (OR=4,23; 95% CI 1,36–13,15,  $p=0,01$ ), гиперэхогенные включения в паренхиме почек по результатам ультразвукового исследования у ребенка (OR=22,6; 95% CI 2,73–188,55,  $p=0,000$ ). В меньшей степени отмечалось влияние гипертонической болезни у родственников второй степени родства (OR=2,9; 95% CI 1,02–8,58,  $p=0,039$ ).

Сочетание в мочевом синдроме у детей оксалатно-кальцевой кристаллурии с гематурией (OR=9,0, 95% CI 1,56–52,60,  $p=0,014$ ), протеинурией (OR=14,9, 95% CI 3,10–71,78,  $p=0,001$ ), абактериальной лейкоцитурией (OR=7,1, 95% CI 1,77–28,57,  $p=0,006$ ) служило проявлением тубулоинтерстициальных нарушений. Повышенный уровень альбумина в моче — более 15 мг/л статистически значимо ( $p=0,001$ ) свидетельствовал о развитии тубулоинтерстициального нефрита: у пациентов с оксалатно-кальцевой кристаллурией и с альбуминурией тубулоинтерстициальный нефрит формировался в 6,7 раза чаще (95% CI 2,27–20,01,  $p<0,05$ ), чем у пациентов с показателями более 15 мг/л.

По данным однофакторного анализа, у детей с оксалатно-кальцевой кристаллурией высокий уровень метаболитов оксида азота в моче ( $>6,63 \pm 2,78$  нмоль/мл) и пониженная активность супероксиддисмутазы в моче ( $<40,1 \pm 2,78\%$ ) статистически достоверно ( $p<0,05$ ) свидетельствовали о развитии тубулоинтерстициального нефрита соответственно чаще в 4,1 раза (95% CI 1,027–16,56,  $p<0,05$ ) и в 3,7 раза (95% CI 1,32–10,76,  $p<0,05$ ), чем у детей с нормальными показателями. Сочетание высокого уровня метаболитов оксида азота в моче с пониженной активностью супероксиддисмутазы в моче и альбуминурией увеличивало шансы ( $p<0,05$ ) выявления тубулоинтерстициального нефрита у детей с оксалатно-кальцевой кристаллурией в 5,5 раза (95% CI 1,77–17,17) и в 5,0 раз (95% CI 1,72–14,83) соответственно. В свою очередь, низкая активность супероксиддисмутазы в моче и альбуминурия у детей с оксалатно-кальцевой кристаллурией статистически значимо ( $p=0,006$ ) увеличили шансы развития тубулоинтерстициального нефрита в 19,6 раза (95% CI 2,35–164,43).

По результатам однофакторного анализа, у детей с оксалатно-кальцевой кристаллурией повышенное содержание в моче метаболитов оксида азота в сочетании с гематурией (OR=9,4, 95% CI 2,48–35,79), с оксалатно-кальцевой кристаллурией (OR=6,8, 95% CI 2,09–22,49) и абактериальной лейкоцитурией (OR=16,5, 95% CI 3,34–81,45) достоверно ( $p<0,05$ ) свидетельствовало о наличии тубулоинтерстициального нефрита.

При констатации повышенного содержания метаболитов оксида азота в моче у ребенка и угрозы прерывания беременности у матери шансы выявления тубулоинтерстициального нефрита были больше в 14,5 раза (95% CI 1,72–123,4,  $p<0,05$ ). Проявление тубулоинтерстициального нефрита также характеризовала комбинация симптомов протеинурии с абактериальной лейкоцитурией у детей в данной группе (OR=11,2, 95% CI 2,38–52,94,  $p=0,002$ ) и протеинурии с отягощенным генеалогическим анамнезом по мочекаменной болезни у матери (OR=9,9, 95% CI 1,23–80,83,  $p=0,031$ ).

Сочетание низкой активности супероксиддисмутазы в моче у детей с оксалатно-кальцевой кристаллурией, гематурией, абактериальной лейкоцитурией, отягощенным наследственным анамнезом по наличию мочекаменной болезни у матери увеличивало шанс выявления тубулоинтерстициального нефрита соответственно в 4,5 раза (95% CI 1,10–18,87,  $p=0,036$ ), в 6,5 раза (95% CI 1,28–33,63,  $p=0,024$ ), в 9,5 раза (95% CI 1,91–47,73,  $p=0,006$ ), в 10,3 раза (95% CI 1,19–89,82,  $p=0,034$ ).

## Обсуждение

Все вышеперечисленные осложнения беременности у матери, отягощенный генеалогический анамнез по заболеваниям органов мочевой системы приводят к усилению мембранно-патологических изменений

в почечной ткани, нарушению гистогенеза почки с формированием нестабильности почечных цитомембран [1, 7–9]. Таким образом, данные состояния являются важным фактором риска развития как оксалатно-кальциевой кристаллурии, так и тубулоинтерстициального нефрита.

В исследовании приведены факторы риска формирования тубулоинтерстициального нефрита у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией: отягощенный семейный анамнез по наличию мочекаменной болезни у родителей ( $OR=4,0$ ) и у родственников 2-й степени родства ( $OR=8,2$ ), отягощенный перинатальный анамнез — угроза прерывания ( $OR=6,1$ ) и гестоз первой половины беременности ( $OR=4,2$ ), гиперэхогенные включения в паренхиме почек, по данным ультразвукового исследования у ребенка ( $OR=22,6$ ). Для тубулоинтерстициального нефрита, протекающего на фоне оксалатно-кальциевой кристаллурии, дебют которой приходится на ранний возраст, характерно латентное течение и слабовыраженные тубулярные нарушения функции почек, формирующиеся в возрасте 4–11 лет.

По результатам А.А. Федусенко и В. Vogova, одним из признаков течения тубулоинтерстициального нефрита при ультразвуковом исследовании органов мочевой системы являются диффузные изменения паренхимы почек с усилением кортико-медуллярной дифференцировки [10, 11]. По нашим собственным данным, не диагностировано изменений, характерных для тубулоинтерстициальных нарушений.

Согласно сведениям литературы,  $\beta_2$ -микроглобулин — наиболее чувствительный индикатор повреждения проксимального канальца, позволяющий подтвердить тубулярные нарушения [7]. В нашем исследовании экскреция  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой показала следовые значения.

Особую роль в формировании тубулоинтерстициальных поражений отводят дисфункции эндотелия, маркером которой является альбуминурия [12, 13]. Альбуминурия рассматривается как ранний признак патологических изменений не только гломерулярной базальной мембраны, но и канальцевой [13–16]. По данным нашего исследования, у детей с тубулоинтерстициальным нефритом, сформированным на фоне обменных нарушений, отмечается значительное повышение уровня альбумина в моче. Альбуминурия в таком случае свидетельствует об эндотелиальной дисфункции на фоне расстройства внутривисцеральной гемодинамики. Таким образом, возможно рассматривать альбуминурию в качестве маркера тубулоинтерстициального нефрита на ранних стадиях развития.

Активность супероксиддисмутазы возрастает в ответ на усиленное образование свободных радикалов, при этом усиливается их цитотоксическое действие, и в такой ситуации супероксиддисмутаза выступает в качестве прооксиданта [17]. Следует отметить, что любое изменение активности фермента является

причиной развития патологических процессов: в первом случае высокая активность супероксиддисмутазы в эритроцитах свидетельствует о компенсаторной реакции в ответ на начальный токсический эффект, протекающий под влиянием оксидативного стресса в клетке, во втором — служит следствием недостаточной защиты от активных метаболитов кислорода [18]. Данные изменения в нашем исследовании можно расценить с позиции маркеров, подтверждающих прогрессирование воспалительных процессов при оксалатно-кальциевой кристаллурии с формированием начальных тубулоинтерстициальных нарушений.

Содержание нитритов — устойчивых метаболитов оксида азота в нашем исследовании определяли в эритроцитах и моче. Повышенный уровень этих метаболитов свидетельствует о мощном разрушающем действии оксида азота на чужеродные клетки в организме (защитная функция). При этом не исключается прямое цитотоксическое действие больших концентраций оксида азота и активация перекисного окисления липидов [19–21]. При развитии оксидативного стресса происходит дисбаланс системы оксида азота и усиление эндотелиальной дисфункции [22]. По результатам нашего исследования, высокое содержание оксида азота является маркером повреждения сосудистого эндотелия у детей с тубулоинтерстициальным нефритом.

Таким образом, на сегодняшний день попытки определить факторы развития тубулоинтерстициального нефрита выявили группу риска среди детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией. По результатам специальных методов исследования, альбуминурия, низкая активность супероксиддисмутазы в моче, повышенный уровень оксида азота в эритроцитах и моче свидетельствуют о прогрессировании тубулоинтерстициального нефрита и являются маркерами воспалительного процесса.

## Выводы

1. Маркерами мембранно-патологических изменений на ранних стадиях формирования тубулоинтерстициального нефрита на фоне оксалатно-кальциевой кристаллурии являются альбуминурия, низкая активность супероксиддисмутазы в моче и повышенный уровень нитритов в эритроцитах и моче. Параллельно процессам антиоксидантной защиты на фоне оксидативного стресса происходит нарастание уровня метаболитов оксида азота, а в сочетании с альбуминурией — усиление эндотелиальной дисфункции.
2. Факторами риска в формировании тубулоинтерстициального нефрита у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией является наличие мочекаменной болезни у родственников первой и второй степени родства.
3. В 22% случаев у детей признаки оксалатно-кальциевой кристаллурии предшествуют тубулоинтерстициальному нефриту.

4. Для тубулоинтерстициального нефрита с предшествующей оксалатно-кальциевой кристаллурией, дебют которой приходится на ранний возраст, харак-

терно латентное течение и слабовыраженные тубулярные нарушения функции почек с манифестацией в возрасте ребенка 4–11 лет.

# ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Длин В.В., Османов И.М. Дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией. Эффективная фармакотерапия 2013; 42: 8–16. [Dlin V.V., Osmanov I.M. Dysmetabolic nephropathy with oxalate-calcium crystalluria. Jeffektivnaja farmakoterapija 2013; 42: 8–16. (in Russ)]
2. Воронина Н.В., Слуцкая Н.П., Маркина О.И., Ковальская Л.П., Агиевич Т.Б., Гельмутдинов Д.Д., Бушина А.В. Особенности лечения остеоартроза коленных суставов у больных оксалатной нефропатией. Тер архив 2015; 4: 62–68. [Voronina N.V., Sluckaja N.P., Markina O.I., Koval'skaja L.P., Agievich T.B., Gel'mutdinov D.D., Bushina A.V. Features of treatment of osteoarthritis of knee joints in patients with oxalate nephropathy. Ter arhiv 2015; 4: 62–68. (in Russ)]
3. Пушкарева Е.Ю., Храмова Е.Б., Сорогин В.П., Лебедева К.А. Риск развития дисметаболической нефропатии у детей, проживающих в условиях промышленного города. Материалы конференции Союза педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». М 2010; 53. [Pushkareva E.Yu., Hramova E.B., Sorogin V.P., Lebedeva K.A. The risk of developing dismetabolic nephropathy in children living in an industrial city. Materials of the conference of the Union of Pediatricians of Russia «Actual problems of pediatrics». Moscow 2010; 53. (in Russ)]
4. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Гаврюшова Л.П., Мумладзе Э.Б., Творогова Т.М., Еремеева А.В. Дисметаболические нефропатии у детей. Consilium medicum 2009; 11 (7): 29–41. [Korovina N.A., Zaharova I.N., Gavryushova L.P., Mumladze E.B., Tvorogova T.M., Eremeeva A.V. Dysmetabolic nephropathy in children. Consilium medicum 2009; 11 (7): 29–41. (in Russ)]
5. Юрьева Э.А., Длин В.В., Кудин М.В., Новикова Н.Н., Воздвиженская Е.С., Харабадзе М.Н., Князева Д.Л. Обменные нефропатии у детей: причины развития, клинико-лабораторные проявления. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61 (2): 28–34. DOI:10.21508/1027-4065-2016-61-2-28-34. [Yuryeva E.A., Dlin V.V., Kudin M.V., Novikova N.N., Vozdvizhenskaya E.S., Kharabadze M.N., Knyazeva D.L. Metabolic nephropathies in children: Causes, clinical and laboratory manifestations. Ros Vestn Perinatol Pediatr 2016; 61 (2): 28–34. (In Russ) DOI:10.21508/1027-4065-2016-61-2-28-34]
6. Журавлева Т.Д., Суплютов С.Н., Платицын В.А. Лабораторные исследования состояния активности свободно — радикального окисления липидов и антиоксидантной защиты в крови. Учебное пособие. Тюмень: Печатник 2009; 47. [Zhuravleva T.D., Suplotov S.N., Platicyn V.A. Laboratory studies of the state of activity of free radical oxidation of lipids and antioxidant protection in the blood. Tutorial. Tjumen': Pechatnik 2009; 47. (in Russ)]
7. Вялкова А.А., Перепелкина Н.Ю. К вопросу ранней диагностики и профилактики заболеваний почек у детей. Материалы IX конгресса педиатров России. М 2004; 3 (1): 98–99. [Vjalkova A.A., Perepelkina N.Yu. To the issue of early diagnosis and prevention of kidney disease in children. Proceedings of the IX Congress of Pediatricians in Russia. Moscow 2004; 3 (1): 98–99. (in Russ)]
8. Завьялова Я.С., Богданова В.Д. Влияние наследственности на возникновение заболеваний органов мочевого выделения. Научное периодическое издание «IN SITU» 2016; 5: 44–46. [Zav'jalova Ja.S., Bogdanova V.D. Effect of heredity on the occurrence of diseases of urinary organs. Scientific Periodical Publication «IN SITU» 2016; 5: 44–46. (in Russ)]
9. Харина Е.А. Дисметаболическая нефропатия у детей. Актуальные проблемы современной педиатрии. 1-й Всероссийский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М 2002; 71–76. [Harina E.A. Dysmetabolic nephropathy in children. Actual problems of modern pediatrics. 1st All-Russian Congress «Modern Technologies in Pediatrics and Pediatric Surgery». Moscow 2002; 71–76. (in Russ)]
10. Bogov B., Djerassi R., Kiperova B. Can ultrasound of the abdominal cavity to help in the assessment of histology in diffuse diseases of the kidneys? SonoAce-Ultrasound 1998; 2: 34–38
11. Федусенко А.А., Мягков А.П., Губарь А.А. Диффузные поражения почек. УЗ- и КТ-визуализация. Лучевая диагностика, лучевая терапия 2011; 364: 104–113. [Fedusenko A.A., Mjagkov A.P., Gubar' A.A. Diffuse kidney lesions. Ultrasound and CT imaging. Luchevaja diagnostika, luche-vaja terapija 2011; 364: 104–113. (in Russ)]
12. Карпачева Н.А., Петросян Э.К. Возможности ранней диагностики хронической болезни почек у подростков при диспансеризации. Клин нефрол 2013; 1: 44. [Karpacheva N.A., Petrosjan Je.K. Possibilities of early diagnosis of chronic kidney disease in adolescents during clinical examination. Klin nefrol 2013; 1: 44. (in Russ)]
13. Мухин Н.А., Арутюнов Г.П., Фомин В.В. Альбинурия — маркер поражения почек и риска сердечно-сосудистых осложнений. Клин нефрол 2009; 1: 5–10. [Muhin N.A., Arutjunov G.P., Fomin V.V. Albuminuria is a marker of kidney damage and the risk of cardiovascular complications. Klin nefrol 2009; 1: 5–10. (in Russ)]
14. Вялкова А.А. Актуальные проблемы тубулоинтерстициального поражения почек у детей. Педиатрия 2009; 87 (3): 122–127. [Vjalkova A.A. Actual problems of tubulointerstitial kidney lesions in children. Pediatrja 2009; 87 (3): 122–127. (in Russ)]
15. Еникеева З.М., Ахмадеева Э.Н. Ранняя диагностика заболеваний почек у детей. Практическая медицина. Педиатрия 2009; 7: 35–40. [Enikeeva Z.M., Ahmadeeva Je.N. Early diagnosis of kidney disease in children. Prakticheskaja medicina. Pediatrja 2009; 07: 35–40. (in Russ)]
16. Попова Е.В., Храмова Е.Б., Лебедева К.А., Крамаренко В.В. Инфекция мочевой системы у детей с дисметаболической нефропатией: оценка функционального состояния тубулоинтерстициального аппарата почек. Медицинская наука и образование Урала 2013; 3: 45–47. [Popova E.V., Hramova E.B., Lebedeva K.A., Kramarenko V.V. Infection of the urinary system in children with dysmetabolic nephropathy: evaluation of the functional state of the tubulointerstitial apparatus of the kidneys. Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala 2013; 3: 45–47. (in Russ)]
17. Красников В.Е. Патология клетки. Учебное пособие. Владивосток, 2008; 100. [Krasnikov V.E. Pathology of the cell. Tutorial. Vladivostok, 2008; 100. (in Russ)]
18. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н., Афанасьева Г.А. Молекулярно-клеточные механизмы инактивации свободных радикалов в биологических системах. Активация липопероксидации как ведущий патогенетический фактор развития типовых патологических процессов и заболеваний различной этиологии. <http://www.rae.ru/monographs/178-5538/> Ссылка активна на 29.03.2017. [Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Bizenkova M.N., Afanasyeva G.A. Molecular-cellular mechanisms of inactivation of free radicals in biological systems.

Activation of lipoperoxidation as a leading pathogenetic factor in the development of typical pathological processes and diseases of various etiologies. <http://www.rae.ru/monographs/178-5538/> (in Russ)]

19. Марков Х.М. Роль оксида азота в патогенезе болезней детского возраста. Рос вестн перинатол и педиатр 2000; 4: 43–47. [Markov H.M. The role of nitric oxide in the pathogenesis of childhood diseases. Ros vestn perinatol pediatri 2000; 4: 43–47. (in Russ)]
20. Lowenstein C.J., Dinerman J.L., Snyder S.H. Nitric oxide, a physiological messenger. Ann Intern Med 1994; 120: 227–237.
21. Игнатова М.С. Дизэмбриогенез органов мочевой системы и нефропатии. Клинический нефролог 2011; 4: 10–15. [Ignatova M.S. Dysembryogenesis of the urinary system and nephropathy. Klin nefrol 2011; 4: 10–15. (in Russ)]
22. Протопопов А.А., Нестеренко О.В., Бородулин В.Б., Шевченко О.В. Гипергомоцистеинемия как предиктор прогрессирования хронического пиелонефрита. Клинический нефролог 2013; 6: 33–36. [Protopopov A.A., Nesterenko O.V., Borodulin V.B., Shevchenko O.V. Hyperhomocysteinemia as a predictor of the progression of chronic pyelonephritis. Klin nefrol 2013; 6: 33–36. (in Russ)]

Поступила 06.05.16

Received on 2016.05.06

*Конфликт интересов:*

*Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки, о которых необходимо сообщить.*

*Conflict of interest:*

*The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.*