

org/wp-content/uploads/14\_Paediatric\_Urology.pdf (дата обращения: 9.12.2017).

3. Дерюгина Л.А., Морозов Д.А., Куликова Т.Н., Горемыкин И.В., Лернер Л.А., Ильичева Ю.А., Долгов Б.В., Жарков Д.А. Пренатальная диагностика пузырно-мочеточникового рефлюкса. Саратовский научно-медицинский журнал. 2007; 2 (16): 43–46.

4. Serdar Tekgul, Hubertus Riedmiller, Piet Hoebeke, Radim Kocvara, Rien JM. Nijman, Christian Radmayr, Raimund Stein, Hasan Serkan Dogan. EAU Guidelines on Vesicoureteral Reflux in Children. EUROPEAN UROLOGY. 2012; 62: 534–542. <http://uroweb.org/wp-content/uploads/Tekgul-S-et-a-Eur-Urol-2012-623-534-EAU-Guidelines-on-vesicoureteral-reflux-in-children.pdf> (дата обращения: 9.12.2017).

5. Вишневецкий Е.Л., Гельдт В.Г., Николаев Н.С. Диагностика и лечение дисфункций мочевого пузыря у детей раннего возраста. Детская хирургия. 2003; 3: 48–53.

6. Шевляков А.С., Пискляков А.В., Березняк Г.Н., Павленко Н.И. Роль дисфункции нижних мочевых путей в развитии и течении пузырно-мочеточникового рефлюкса. Педиатрия. 2015; 94 (3): 39–45.

7. Шумихин В.С. Комплексная оценка функционального состояния нижних мочевых путей у детей раннего возраста с пузырно-мочеточниковым рефлюксом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2006.

8. Лакомова Д.Ю. Ранняя диагностика и прогнозирование развития нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Саратов, 2011.

9. Морозова О.Л. Патогенетическое обоснование прин-

ципов диагностики, прогнозирования развития и профилактики хронического обструктивного пиелонефрита у детей в периоперационном периоде: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Саратов, 2010.

10. Молчанова Е.А., Валов А.Л. Результаты формирования регистра хронической почечной недостаточности у детей 2000–2002 г.г. Нефрология и диализ. 2004; 6 (3): 221–225.

11. Даминова М.А. Хроническая болезнь почек у детей: этиология, классификация и факторы прогрессирования. Вестник современной клинической медицины. 2016; 9 (2): 36–41.

12. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Бобкова И.Н., Шевцов М.Ю., Цыгин А.Н., Шутков А.М. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению Клиническая нефрология. 2012; 4: 4–26. <http://www.nephro.ru/content/files/standards/ckdr.pdf> (дата обращения: 9.12.2017).

13. Дерюгина Л.А. Антенатальная диагностика врожденных заболеваний мочевыводящей системы и обоснование тактики ведения детей в постнатальном периоде: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2008.

14. Дерюгина Л.А., Куликова Т.Н., Долгов Б.В. Пренатальная пиелоктазия – критерии выбора диагностической тактики. Детская хирургия. 2005; 6: 24–30.

15. Дерюгина Л.А., Вишневецкий Е.Л., Казанская И.В., Морозов Д.А., Куликова Т.Н. Пренатальная диагностика урологических заболеваний. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2007; 52 (4): 50–54.

16. Дерюгина Л.А. Расстройства уродинамики нижних мочевых путей у плодов. Детская хирургия. 2007; 3: 30–34.

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-5-19-27  
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-5-19-27>

Д.А. Морозов<sup>1</sup>, О.Л. Морозова<sup>1</sup>, Л.Д. Мальцева<sup>1</sup>, Д.Ю. Лакомова<sup>2</sup>, Т.В. Палатова<sup>2</sup>,  
Д.Д. Морозов<sup>1</sup>, К.Д. Морозов<sup>1</sup>

## МОЧЕВЫЕ ИНДИКАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И ФИБРОЗА У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ УРОПАТИЯМИ

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), г. Москва;  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского МЗ РФ, г. Саратов, РФ



Врожденные уropатии (ВУ) представляют собой аномалии, связанные с нарушением проходимости верхних и нижних мочевых путей, и включают врожденный гидронефроз, мегауретер, первичный пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР), инфравезикальную обструкцию с распространенностью в детской популяции до 1,4–2,8%. Самым опасным осложнением ВУ является развитие фиброза почек у 30–60% детей на фоне персистирующей инфекции мочевой системы (ИМС). Отсутствие эффективных методов ранней диагностики и оценки эффективности лечения фиброза почечной паренхимы диктует необходимость дальнейшего поиска молекулярных индикаторов повреждения почек. Проведено исследование биомаркеров воспаления (интерлейкин 6 (IL6), интерлейкин 8 (IL8), интерлейкин 10 (IL10)) и фиброза (моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 (MCP1), трансформирующий фактор роста  $\beta_1$  (TGF $\beta_1$ ), васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF)) в моче у детей с ВУ для диагностики, мониторинга и прогнозирования течения патологии. Обследованы 255 пациентов с различными вариантами ВУ (врожденным гидронефрозом – 75, ПМР – 169, инфравезикальной обструкцией – 11). Средний возраст пациентов составил 4,3±3,2 года. Группу сравнения составили 20 практически

### Контактная информация:

Морозова Ольга Леонидовна – д.м.н., проф. каф. патофизиологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ  
Адрес: Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8  
Тел.: (499) 622-96-47, E-mail: morozova\_ol@list.ru  
Статья поступила 4.05.18,  
принята к печати 20.07.18.

### Contact Information:

Morozova Olga Leonidovna – MD., prof. of Pathophysiology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University  
Address: Russia, 119991, Moscow, Трубецкая str., 8  
Tel.: (499) 622-96-47, E-mail: morozova\_ol@list.ru  
Received on May 4, 2018,  
submitted for publication on Jul. 20, 2018.

здоровых детей, стратифицированных по полу и возрасту без ИМС. Биомаркеры определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA) в динамике патологии. Получено повышение мочевых уровней провоспалительных цитокинов (IL6, 8) у пациентов всех групп, даже при отсутствии клинической картины ИМС. Увеличение концентрации MCP1 и TGFβ<sub>1</sub> в моче пропорционально степени и длительности существования ПМП до его лечения, их содержание нарастало через 6 месяцев после коррекции ПМП и свидетельствовало о персистенции латентного пиелонефрита и прогрессии фиброза. Молекулярная диагностика маркеров воспаления и фиброза в моче – перспективный неинвазивный метод оценки патологического процесса в почках, эффективности и адекватности проводимого лечения.

**Ключевые слова:** фиброз почек, цитокины, биомаркеры повреждения почек, врожденные уropатии, дети.

**Цит.:** Д.А. Морозов, О.Л. Морозова, Л.Д. Мальцева, Д.Ю. Лакомова, Т.В. Палатова, Д.Д. Морозов, К.Д. Морозов. Мочевые индикаторы воспаления и фиброза у детей с врожденными уropатиями. *Педиатрия*. 2018; 97 (5): 19–27.

D.A. Morozov<sup>1</sup>, O.L. Morozova<sup>1</sup>, L.D. Maltseva<sup>1</sup>, D.Yu. Lakomova<sup>2</sup>, T.V. Palatova<sup>2</sup>,  
D.D. Morozov<sup>1</sup>, K.D. Morozov<sup>1</sup>

## URINARY INDICATORS OF INFLAMMATION AND FIBROSIS IN CHILDREN WITH CONGENITAL UROPATHIES

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; <sup>2</sup>Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

**Congenital uropathies (CU) are anomalies associated with impaired patency of the upper and lower urinary tract and include congenital hydronephrosis, megaureter, primary vesicoureteral reflux (VUR), infravesical obstruction with prevalence in the pediatric population up to 1,4–2,8%. The most dangerous complication of CU is the development of kidney fibrosis in 30–60% of children combined with a persistent urinary system infection (USI). The lack of effective methods for early diagnosis and evaluation of renal parenchyma fibrosis treatment efficacy dictates the need for further search for molecular indicators of kidney injury. The article describes the study of inflammation biomarkers (interleukin 6 (IL6), interleukin 8 (IL8), interleukin 10 (IL10)) and fibrosis (monocyte chemoattractant protein 1 (MCP1), transforming growth factor β1 (TGFβ1), vasculoendothelial growth factor (VEGF)) in urine in children with CU for diagnosis, monitoring and predicting the course of pathology. The study included 255 patients with various variants of CU (congenital hydronephrosis – 75, VUR – 169, infravesical obstruction – 11). The mean age of the patients was 4,3±3,2 years. The comparison group included 20 almost healthy children stratified by sex and age without USI. Biomarkers were determined by the method of enzyme immunoassay (ELISA) in the dynamics of pathology. All patients had an increase in urinary levels of proinflammatory cytokines (IL6, 8), even without clinical picture of USI. The increase in the concentration of MCP1 and TGFβ1 in the urine is proportional to the degree and duration of VUR before its treatment, their content increased after 6 months after the correction of VUR and indicated the persistence of latent pyelonephritis and fibrosis progression. Molecular diagnosis of inflammation and fibrosis markers in the urine is a promising noninvasive method for assessing the pathological process in kidneys, the effectiveness and adequacy of the treatment.**

**Keywords:** kidney fibrosis, cytokines, kidney injury biomarkers, congenital uropathies, children.

**Quote:** D.A. Morozov, O.L. Morozova, L.D. Maltseva, D.Yu. Lakomova, T.V. Palatova, D.D. Morozov, K.D. Morozov. Urinary indicators of inflammation and fibrosis in children with congenital uropathies. *Pediatrics*. 2018; 97 (5): 19–27.

Врожденные anomalies почек и мочевыводящих путей (МВП) (CAKUT – congenital anomalies of kidney and urinary tract) составляют 26–30% в структуре всех пороков развития и включают в себя пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМП), мегауретер, гипо- и дисплазии почек, клапаны задней уретры и другие пороки [1, 2]. В ряде исследований понятие CAKUT трактуется как рефлюксная и обструктивная нефропатия [3, 4]. Нарушение уродинамики при CAKUT сопрово-

ждается инфекцией мочевой системы (ИМС), которая зачастую предопределяет тяжесть и исход данной патологии [5–7]. Так, прогрессирующее снижение почечной функции после полной коррекции порока многими авторами рассматривается как результат хронического латентного пиелонефрита с повторяющимся повреждением клеток перитубулярного пространства, запуском апоптоза и исходом в фиброз почек [8]. В клинической практике практически не суще-

ствуется методов объективной оценки латентного воспалительного процесса в почках и начальных этапов развития фиброза [9], а вспомогательные методы исследования (ультразвуковые и радиологические) регистрируют лишь грубые рубцы в почечной паренхиме и, как следствие, снижение функции почек [10, 11].

Ключевым звеном патогенеза почечного фиброза у детей с ВУ является развитие латентного воспалительного процесса как на фоне нарушенной уродинамики, так и после коррекции порока [12]. Макрофагальная инфильтрация почечной паренхимы [13] предопределяет процессы трансдифференцировки клеточных элементов (тубулоэпителиальных клеток, эндотелиоцитов, перицитов, фиброцитов и моноцитов) в миофибробласты и развитие фиброза [14]. В последние десятилетия ведется поиск чувствительных и специфичных биомаркеров, отражающих ранние изменения в почках на молекулярном уровне и позволяющих диагностировать, мониторировать и прогнозировать течение патологии [15, 16].

По данным ряда исследований, наиболее перспективным признано определение в моче основных провоспалительных (IL1 $\beta$ , IL6, IL8) и противовоспалительных (IL10) цитокинов [17, 18]. Известно, что ключевая роль в формировании воспалительного инфильтрата в паренхиме почек у детей с хроническим обструктивным пиелонефритом (ХОП) принадлежит моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 (MCP1) [19]. Результаты немалого количества работ экспериментально доказали, что только MCP1 и трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF $\beta$ 1) являются ведущими маркерами текущего воспаления и фиброза и свидетельствуют о неблагоприятном исходе ВУ [20, 21].

Следует отметить, что ключевым медиатором клеточной адаптации к гипоксии в условиях ишемического повреждения почек на фоне хронического воспаления является васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF), который синтезируется подоцитами и принимает участие в ангиогенезе и лимфогенезе [22, 23]. Его вазодилатирующий эффект осуществляется за счет активации эндотелиальной NO-синтазы, что способствует поддержанию адекватного перитубулярного кровотока [24]. По мнению ряда авторов, повышенный мочевого уровень данного маркера может рассматриваться в качестве предиктора прогрессирующего почечного повреждения [25].

Цель исследования – провести исследование биомаркеров воспаления (IL6, IL8, IL10) и фиброза (MCP1, TGF $\beta$ 1, VEGF) в моче у детей с ВУ для диагностики, мониторирования и прогнозирования течения патологии.

#### Материалы и методы исследования

**Группы пациентов.** Исследование выполнено в соответствии с «Основными законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан»

от 22.07.1993 № 5487-1 (с изменениями от 2.02.2006), приказом ФМБА РФ от 30.03.2007 № 88 и ст. 20 Федерального закона РФ от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и одобрено локальным этическим комитетом. Обследованы 255 пациентов с различными вариантами ВУ (врожденным гидронефрозом и уретерогидронефрозом – 75, ПМР – 169, инфравезикальной обструкцией – 11) при наличии информированного согласия законного представителя пациентов. Средний возраст пациентов составил 4,3 $\pm$ 3,2 года. Группу сравнения составили 20 практически здоровых детей, стратифицированных по полу и возрасту, без ИМС или иной патологии в анамнезе.

Исследование биомаркеров воспаления (IL6, IL8, IL10) проведено у 167 пациентов с ВУ, которые в зависимости от уровня обструкции были разделены на 3 группы: 1-я группа – 75 пациентов с гидронефрозом и уретерогидронефрозом (одностороннее поражение у 45 пациентов, двустороннее – у 30), 2-я группа – 81 с ПМР (одностороннее поражение у 49 пациентов, двустороннее – у 32), 3-я группа – 11 с инфравезикальной обструкцией. Внутри каждой группы были выделены пациенты с активным и латентным течением хронического пиелонефрита (ХП): подгруппа А – ХП в фазе латентного воспаления; подгруппа Б – ХП в фазе активного воспаления. Активность ХП регистрировали по клиническим и лабораторным данным (субфебрильной и фебрильной лихорадке, нейтрофильному лейкоцитозу в крови, пиурии, протеинурии, бактериурии свыше 10<sup>5</sup> КОЕ в 1 мл средневывпущенной порции мочи при отсутствии симптомов ИМС, или 10<sup>4</sup> КОЕ в 1 мл средневывпущенной порции мочи при наличии симптомов ИМС или в моче, взятой катетером).

Исследование биомаркеров фиброза (MCP1, TGF $\beta$ , VEGF) проведено у 88 пациентов с ПМР, которые в зависимости от степени рефлюкса и метода его коррекции были разделены на 3 группы: группа А – 30 пациентов со II–III степенями рефлюкса и его консервативным лечением (одностороннее поражение у 18, двустороннее – у 12); группа В – 42 с III–V степенями рефлюкса и его эндоскопической коррекцией (одностороннее поражение у 24, двустороннее – у 18); группа С – 16 с III–IV степенями рефлюкса и реимплантацией мочеточников (одностороннее поражение у 9, двустороннее – у 7).

**Критерии включения и исключения.** В исследование были включены дети с ВУ до коррекции порока. Критериями исключения пациентов из исследования: возраст менее 3 месяцев, наличие тяжелой сопутствующей патологии, интеркуррентные воспалительные заболевания, декомпенсированная форма почечной недостаточности, отказ родителей от участия в исследовании.

**Методы обследования.** Всем пациентам проводили традиционный комплекс урологического обследования, который включал в себя: клинические (сбор

анамнеза, осмотр пациента), лабораторные (общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, посев мочи с определением чувствительности возбудителя к антибиотикам), рентгенологические (экскреторная урография, микционная цистуретрография), радиоизотопные (динамическая и статическая нефросцинтиграфия), уродинамические (урофлоуметрия, цистометрия) и ультразвуковые с доплерометрией методы исследования. При необходимости выполняли компьютерную томографию мочевыводящих путей с контрастированием.

**Методы коррекции ВУ.** 47 пациентам с врожденным гидронефрозом выполняли уретеропиелопластику по методике Хайнца–Андерсена. При обструктивном мегауретере производили реимплантацию мочеточников по методике Коэна (n=21) и Политано–Ледбеттера (n=7) с резекцией дистального отдела мочеточников.

Лечение ПМП проводили по трем направлениям: 1) консервативное (52 пациента со II–III степенями рефлюкса), включающее антибактериальную терапию с учетом чувствительности возбудителя в период обострения пиелонефрита с последующим приемом уроантисептиков в возрастных дозировках на протяжении 6 месяцев; 2) эндоскопическое (82 пациента с III–V степенями рефлюкса). Эндоскопическую коррекцию рефлюкса (ЭКР) в зависимости от цистоскопической картины проводили по различным стандартным и модифицированным методикам: suburethral transurethral injection (STING), HIT (hydrodistention implantation technique), double HIT и implantation periurethral transpositional (IPT). В качестве имплантов использовали биодегенерируемые (коллаген, уродекс) и биостабильные (ДАМ+, Вантрис) препараты; 3) хирургическое (35 пациентов с III–IV степенями рефлюкса). Реимплантацию мочеточников выполняли после неэффективного эндоскопического лечения или при исходном значительном снижении почечной функции.

Лечение инфравезикальной обструкции заключалось в эндоскопическом рассечении клапанов задней уретры (КЗУ). При условии сочетания КЗУ и ПМП лечение дополняли ЭКР.

При снижении функции почки до 10% по данным динамической нефросцинтиграфии на фоне гидронефроза (n=8) и ПМП (n=6) выполняли нефрэктомиию.

**Исследование биомаркеров.** Исследование уровня биомаркеров воспаления (IL6, IL8, IL10) в моче проводили при поступлении пациентов в стационар (1-я точка исследования) и на 3–5-е сутки после коррекции ВУ (2-я точка исследования). В группе сравнения уровень биомаркеров определяли однократно. Содержание биомаркеров фиброза (MCP1, TGFβ1, VEGF) определяли в моче до начала лечения ПМП (1-я точка исследования) и через 6 месяцев после коррекции рефлюкса (2-я точка исследования). Для исследования использовали среднюю порцию утренней мочи. После забора мочи полученные аликваты замораживали и хранили при температуре –80 °C до проведения исследования. Биомаркеры определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA). Во всех образцах был дважды определен уровень био-

маркеров, после чего принимали среднее из двух значений. Минимальные обнаруживаемые концентрации IL6, IL8, IL10, VEGF и MCP1 были 0,5, 2, 1, 5, 15 пг/мл соответственно, TGFβ1 – 10 пг/мл.

**Морфологическое исследование.** Исследовали фрагменты лоханочно-мочеточниковых сегментов (n=47), пузырно-мочеточниковых сегментов (n=59) и вторично сморщенные почки в результате ВУ (n=14). Все биоптаты фиксировали в 10% забуференном нейтральном формалине от 24 до 48 ч с последующей промывкой в проточной воде в течение суток. После фиксации материал обезжировали и заливали в парафин. Парафиновые блоки микротомировали при толщине среза 3–5 мкм. После депарафинизации срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, проводили ШИК-реакцию, полутонкие срезы окрашивали метиленовым синим-азуром 2-фуксином для изучения на светооптическом уровне.

**Статистический анализ** результатов обследования и лечения пациентов проведен с использованием пакета прикладных программ Statistica 9.0 (StatSoft-Russia, 2009). Результаты представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона (LQ–UQ), Pк – сравнение с контролем. Эффективность диагностики воспалительного процесса в мочевой системе и склеротического процесса в паренхиме почек по анализу спектра чувствительности и специфичности в диапазоне исследованных значений оценивали с помощью построения характеристических кривых (ROC-анализ).

## Результаты

### Исследование биомаркеров воспаления

У пациентов 1А группы в фазе латентного ХП до лечения отмечалось повышение мочевых уровней IL6 и IL8 (p<0,001) (рис. 1). На 3–5-е сутки после лечения содержание IL6 и IL8 в моче сохранялось повышенным (p<0,001 и p<0,0001 соответственно). Концентрация IL10 была увеличена относительно значений группы сравнения (p<0,05) и значительно превышала показатели до операции (p<0,0007) (рис. 1). У пациентов 1Б группы в фазе активного ХП до лечения отмечалось значимое увеличение мочевых уровней IL6, IL8 (p<0,0005 и p<0,0004 соответственно). На 3–5-е сутки после лечения значения IL6 и IL8 сохранялись увеличенными (p<0,0004) и были достоверно выше показателей до операции (p<0,02) (рис. 1).

У пациентов 2А группы в фазе латентного ХП установлено увеличение на протяжении всего периода наблюдения (1-я и 2-я точки) содержания IL8 в моче (p<0,0003 и p<0,0001 соответственно) (рис. 1). На 3–5-е сутки после коррекции рефлюкса отмечено также повышение мочевой концентрации IL6 относительно группы сравнения и показателей до лечения (p<0,0001) (рис. 1). У пациентов 2Б группы в фазе активного ХП до и на 3–5-е сутки после коррекции рефлюкса установлены повышенные показатели в моче IL6 (p<0,005 и p<0,003 соответственно) и IL8 (p<0,004 и p<0,002 соответственно) (рис. 1).

Изменение ИАВ у детей с ВУ в периоперационном периоде

Группы больных	ИАВ								
	до операции				3–5-е сутки после операции				
	М	LQ	UQ	p-level	М	LQ	UQ	p-level	p*-level
Контроль	2,23	0,8	5	–	–	–	–	–	–
1А	4,08	1,48	23,3	0,02	15,8	4,97	51	0,001	0,46
1Б	32,79	7,34	72,1	0,001	74,25	19,2	163,6	0,0005	0,19
2А	4,49	2,15	17,2	0,002	20,84	10,2	76,1	0,0001	0,001
2Б	26,55	7,51	113,9	0,006	24,8	15,05	75,4	0,002	0,69
3Б	50,1	11,7	108,4	0,003	37,8	16,9	91,9	0,003	0,86

М – медиана; LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль; p-level – критерий достоверности различий по отношению к показателям группы сравнения; p\*-level – критерий достоверности различий по отношению к показателям до лечения.

У пациентов 3-й группы в фазе активного ХП до и после лечения были повышены мочевые концентрации IL6 и IL8 ( $p < 0,003$ ).

В ходе проведения ROC-анализа и построения характеристических кривых показаны наибольшая чувствительность и специфичность IL8 для прогнозирования активации воспаления в МВП в раннем послеоперационном периоде (площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,99). Предложен индекс активности воспаления (ИАВ), который рассчитывали как соотношение концентраций IL8 и IL10 и выражали в условных единицах (min – 7; max – 50). ИАВ изменялся в моче во всех группах больных вне зависимости от фазы течения ХП по сравнению с группой сравнения. При этом максимальные значения ИАВ отмечались при манифестации клинической картины пиелонефрита, что позволило четко разграничить пациентов с латентным и активным течением ХП (см. таблицу).

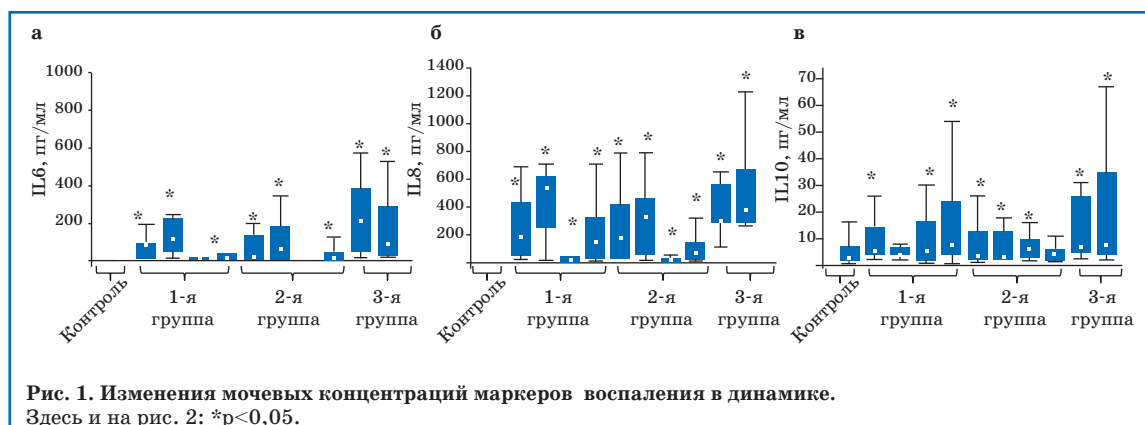
Изменениям маркеров соответствовали изменения морфологической структуры лоханочно-мочеточниковых (ЛМС) и пузырно-мочеточниковых сегментов (ПМС). Обнаружены лимфоидно-макрофагальные инфильтраты в субэпителиальном и периваскулярно в мышечном слоях. Кроме того, у всех больных имелись диффузные тонковолокнистые склеротические изменения всех слоев стенки мочеточника с мелкими участками грубоволокнистого склероза, преимущественно в наружных слоях мышечного компо-

нента, с очаговой атрофией мышечных волокон. В биоптатах почек в корковом слое отмечалось наличие очагового тонковолокнистого, преимущественно периваскулярно расположенного склероза, с усилением процесса в мозговом слое ближе к лоханке. Необходимо отметить, что морфологические признаки склеротических процессов во всех биоптатах МВП преобладали над воспалительными изменениями.

**Исследование биомаркеров фиброза (MCP1, TGF $\beta$ <sub>1</sub>, VEGF)** проведено у 88 пациентов с ПМР.

У пациентов до начала консервативного лечения рефлюкса (А группа) в моче отмечено повышение уровней TGF $\beta$ <sub>1</sub> ( $p < 0,01$ ) и VEGF ( $p < 0,0001$ ) (рис. 2). Через 6 мес после лечения у всех детей этой группы наблюдали достоверное увеличение содержания в моче MCP1 ( $p < 0,01$ ) и TGF $\beta$ <sub>1</sub> ( $p < 0,0009$ ) (рис. 2). Концентрация VEGF уменьшилась по сравнению с показателями до лечения и достоверно не отличалась от нормальных значений (рис. 2).

У пациентов В группы до эндоскопической коррекции рефлюкса уровень в моче TGF $\beta$ <sub>1</sub> был выше, чем в группе сравнения ( $p < 0,03$ ), однако достоверно не отличался от показателей А группы (рис. 2). Концентрация VEGF была в 10 раз выше показателей группы сравнения ( $p < 0,0001$ ) (рис. 2). Через 6 месяцев после коррекции отмечено увеличение содержания TGF $\beta$ <sub>1</sub> в моче относительно значений группы сравнения ( $p < 0,0009$ ) и А группы ( $p < 0,005$ ). Уровень MCP1 был выше,



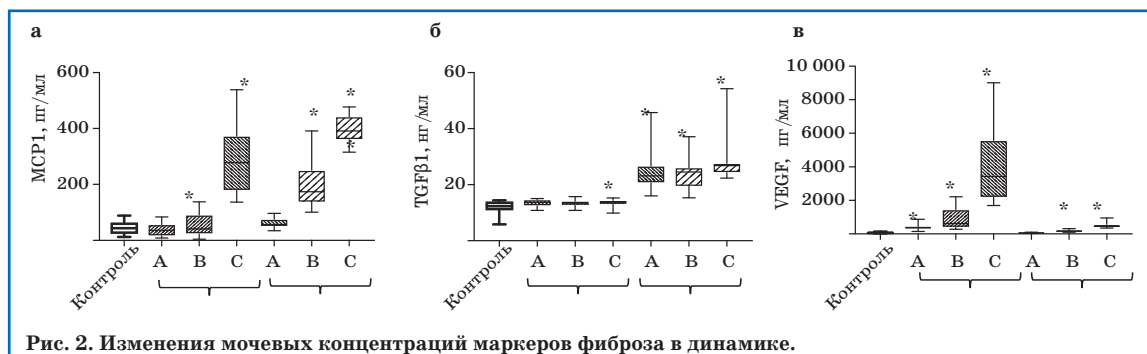


Рис. 2. Изменения мочевых концентраций маркеров фиброза в динамике.

чем в группе сравнения и группе детей после консервативного лечения ( $p < 0,0001$ ) (рис. 2). Концентрация VEGF снизилась относительно показателей до лечения, но оставалась достоверно выше нормы ( $p < 0,0001$ ).

У детей С группы до реимплантации мочеточников мочевой уровень MСР1 был выше относительно группы сравнения, А и В групп ( $p < 0,002$ ) (рис. 2). Концентрация VEGF достигала своих максимальных значений и была в 50 раз выше нормы, показателей А и В групп ( $p < 0,0002$ ) (рис. 2). Через 6 месяцев после лечения содержание TGFβ<sub>1</sub> в моче было увеличено ( $p < 0,0009$ ) (рис. 2). Количество MСР1 значительно повысилось по сравнению со значениями всех групп ( $p < 0,0004$ ). Концентрация VEGF уменьшилась по сравнению с показателями до лечения, но оставалась достоверно выше нормы ( $p < 0,0004$ ) (рис. 2).

Сопоставлены результаты морфологического исследования ПМС и почек после нефрэктомии в связи с их вторичным сморщиванием на фоне рефлюкса с данными исследования биомаркеров фиброза в моче. Установлена взаимосвязь морфологических изменений в почках и в дистальных отделах мочеточников с изменениями мочевых маркеров фиброза. Так, наличие выраженного лимфоидного инфильтрата в биоптатах почек и диффузный тонковолокнистый, периваскулярный склероз с усилением к капсуле и лоханке сопровождалось значительным возрастанием мочевой концентрации MСР1, тогда как в биоптатах мочеточников воспалительный процесс был слабо выражен. Кроме того, отмеченное в большинстве биоптатов мочеточников выраженное уменьшение количества сосудов соответствовало повышению содержания VEGF в моче.

### Обсуждение

Повышение мочевых уровней провоспалительных цитокинов (IL6, IL8) у пациентов всех групп в фазе латентного воспаления свидетельствовало о наличии очага хронического воспаления в почках при полном клиническом благополучии. Сохраняющиеся увеличенные концентрации данных факторов в моче после полной хирургической коррекции порока, по нашему мнению, указывали на временное обострение локального воспаления на фоне перенесенного операционного стресса. С. Kjølvmарk et al.

доказали, что именно IL6 обладает наибольшей чувствительностью и специфичностью по сравнению с другими мочевыми белками в диагностике бессимптомной бактериурии и ИМС [26]. Аналогичные данные получены M.S. Fernández Córdoba et al. и рядом других авторов, показавших повышение содержания в моче IL6 и IL8 не только в группе детей с ПМР и ИМС, но и в группе детей с ПМР без ИМС. Это свидетельствовало о возможности их использования для диагностики бессимптомного течения рефлюкса [27, 28]. Это подчеркивает ключевую роль данных маркеров в диагностике латентного течения воспалительного процесса в МВП.

Повышение мочевой уровня IL10 у пациентов 1-й группы с латентным течением ХП, по всей видимости, было связано с его сдерживающим эффектом на массивный синтез и повреждающее действие провоспалительных цитокинов. Эта гипотеза нашла свое подтверждение в исследовании С.В. Rodell et al., которые экспериментально доказали противовоспалительный и антифибротический эффекты IL10, позволяющие рассматривать иммунотерапию как новый подход к лечению хронических заболеваний почек [29]. Y. Jin et al. также, доказав ключевую роль IL10 в предотвращении фиброза паренхимы почек, указали на возможность проведения профибротической терапии у пациентов с почечной патологией путем повышения экспрессии этого цитокина в почечной ткани [30].

Дисбаланс цитокинового профиля в динамике у пациентов в фазе активации ХП отражал нарушения в системе иммунокомпетентных клеток и обеспечивал развитие системной воспалительной реакции. Так, M.B. Sangoi et al. указали, что среди множества цитокинов только IL6 и IL10 свидетельствуют о воспалении в мочевой системе и повреждении почек у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [31]. Исследование IL10 позволяет дать комплексную оценку течения воспалительного процесса мочевой системы.

Таким образом, установлено, что в ситуации активного воспалительного процесса в мочевой системе ни уровень обструкции, ни вид оперативного вмешательства существенно не повлияли на уровень исследуемых биомаркеров. Определяющей в изменении данных показателей являлась их исходная концентрация, отра-

жающая тяжесть воспалительного процесса и коррелирующая с выраженностью морфологических нарушений в мочевой системе. Возможно, дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов в очаге поражения препятствовал купированию локального воспалительного ответа и предопределял хронизацию процесса и прогрессирующее повреждение почек при клинически благоприятном течении ВУ.

Исходное повышение мочевого уровня  $TGF\beta_1$  у пациентов с консервативным и эндоскопическим лечением рефлюкса (А и В группы) указывало на начальные этапы поражения почек. Нормальная концентрация  $TGF\beta_1$  в моче у пациентов с хирургическим лечением (С группа) свидетельствовала о поздних этапах фиброза. Накапливаясь в большом количестве в интерстиции,  $TGF\beta_1$  активировал синтез других цитокинов (МСР1), которые обеспечивали макрофагальную инфильтрацию и прогрессирование почечного повреждения. Повышенное содержание  $TGF\beta_1$  во всех группах через 6 месяцев после лечения объяснялось возможным продолженным течением хронического воспалительного процесса, несмотря на ликвидацию рефлюкса, закономерным исходом которого является фиброз. Таким образом, использование мочевого уровня  $TGF\beta_1$  для диагностики и мониторинга фибротической трансформации почек представляется весьма перспективным. Рядом авторов также установлено, что именно данный цитокин является основным фиброгенным фактором при обструктивных уропатиях [32], а оценка его содержания в моче позволяет прогнозировать восстановление функции почки после хирургической коррекции ВУ [33].

Нормальные исходные мочевые уровни МСР1 у пациентов А и В групп, вероятно, были связаны с процессом накопления хемокина и формированием воспалительных инфильтратов в почечной паренхиме. Выраженный подъем мочевого уровня МСР1 в С группе указывал на повреждение почечной паренхимы и усиленную выработку данного хемокина. В динамике содержание МСР1 в моче повышалось у всех детей, независимо от успешности устранения рефлюкса, причем наиболее значимое в С группе. По всей видимости, данный факт был связан с продолжающимся латентным хроническим воспалением в мочевой системе, несмотря на ликвидацию рефлюкса в большинстве почек и отсутствие клинической картины пиелонефрита. Полученные данные были подтверждены результатами А. Bihorac et al., доказавших, что данный хемокин – основной специфический индикатор интратенального воспаления. Определение уровня мочевой экскреции МСР1 может быть использовано для мониторинга фиброгенеза в почках при хроническом гломерулонефрите и травматическом поражении почек [34]. Установлено, что данный цитокин является ведущим маркером текущего воспаления [20], а значительное

повышение его содержания в моче – признак уже сформированного рубца [35]. Таким образом, МСР1 может быть использован не только в качестве перспективного биомаркера воспаления [36], но и отражать этап формирования почечных рубцов у пациентов с ВУ.

Исходный уровень VEGF был повышен во всех группах с максимальными значениями у пациентов С группы. По всей видимости, даже незначительное повышение внутрпочечного давления на фоне ПМП (А группа) изменяет региональный кровоток в почечной паренхиме, что сопровождается усилением синтеза подцитами ангиогенных факторов – VEGF с целью поддержания перитубулярного кровотока [37] и сохранения целостности сосудистого эндотелия [38, 39]. Возвращение к нормальным показателям (А группа) и снижение уровня VEGF (В, С группы) в моче после лечения независимо от успешности ликвидации рефлюкса могли быть доказательством как улучшения почечной гемодинамики, так и нарушения его рецепции эндотелием сосудов в условиях длительной тканевой гипоксии. Четкая зависимость мочевого уровня данного фактора от степени и длительности существования рефлюкса нашла подтверждение в исследовании R. Grenda, E. Wühl et al., которые продемонстрировали тесную положительную корреляцию между уровнем VEGF в моче и степенью фиброза почечной паренхимы [40]. Это подтверждает возможность его использования в качестве маркера формирования и прогрессирования почечного повреждения в динамике.

### Заключение

Отсутствие эффективных методов ранней диагностики и мониторинга латентного воспаления в мочевой системе и начальных проявлений фиброза почечной паренхимы диктует необходимость поиска молекулярных индикаторов повреждения почек. В наших исследованиях было показано:

- 1) маркеры являются индикаторами латентного воспаления (при отсутствии клиники) и могут быть информативны для персонализированного подхода к лечению пациента с ВУ;
- 2) маркеры позволяют мониторировать процесс воспаления и фиброза. Их повышенные концентрации через 6 месяцев после коррекции рефлюкса свидетельствуют о их продолжающемся течении;
- 3) маркеры позволяют обосновать начало нефропротективной терапии и оценивать ее эффективность.

Однако ряд вопросов остается открытым: значительный разброс содержания маркеров в биологических средах, отсутствие референсных значений в соответствии с возрастной группой, влияние бактериурии и лейкоцитгурии на уровень определяемых биомаркеров, высокая протеазная активность мочи, изменения концентрационной функции почек и скорости клубочковой фильтра-

ции, высокая себестоимость исследования. Для их решения, на наш взгляд, требуются консолидация усилий специалистов различных детских клиник и проведение ряда мероприятий: 1) унифицированные многоцентровые исследования; 2) стандартизация подготовки проб биоматериала; 3) оценка чувствительности и специфичности биомаркеров.

**Конфликт интересов: отсутствует.**

## Литература

1. Савенкова Н.Д., Панков Е.А. Нерешенные проблемы острого повреждения почек у детей. *Нефрология*. 2015; 19 (3): 9–19.
2. Игнатова М.С., Морозов С.Л., Крыганова Т.А., Шенцева Д.В., Назарова Н.Ф., Кольцова Н.Е., Длин В.В. Современные представления о врожденных аномалиях органов мочевой системы (синдром САКУТ) у детей. *Клиническая нефрология*. 2013; 2: 58–64.
3. Ambite I, Rydstrom G, Schwaderer AL, Hains DS. The Genetics of Urinary Tract Infections and the Innate Defense of the Kidney and Urinary tract. *J. Pediatr. Genet.* 2016; 5 (1): 25–32.
4. Srivastava T, Thiagarajan G, Alon US, Sharma R, El-Meanawy A, McCarthy ET, Savin VJ, Sharma M. Role of biomechanical forces in hyperfiltration-mediated glomerular injury in congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017; 32 (5): 759–765.
5. Чичуга Е.М. Маркеры развития хронических болезней почек у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Воронеж, 2015.
5. Зорин И.В. Прогнозирование инициации интерстициального повреждения почек у детей с ПМР. Бюллетень Оренбургского научного центра УРО РАН. 2014; 2: 1.
6. Sigurjonsdottir VK, Chaturvedi S, Mammen C, Sutherland SM. Pediatric acute kidney injury and the subsequent risk for chronic kidney disease: is there cause for alarm? *Pediatr. Nephrol.* 2018; 33: 1–9.
7. Altobelli E, Gerocarni Nappo S, Guidotti M, Caione P. Vesicoureteral reflux in pediatric age: where are we today? *Urologia*. 2014; 81 (2): 76–87.
8. Wongbencharat K, Tongpenyai Y, Na-Rungsri K. Renal ultrasound and DMSA screening for high-grade vesicoureteral reflux. *Pediatr. Int. Off J. Jpn. Pediatr. Soc.* 2016; 58 (3): 214–218.
9. Garcia-Nieto V, González-Cerrato S, Luis-Yanes MI, Monge-Zamorano M, Reyes-Millán B. Decreased concentrating capacity in children with febrile urinary tract infection and normal 99mTc-dimercaptosuccinic acid scan: does medullonephritis exist? *World J. Pediatr. WJP.* 2014; 10 (2): 133–137.
10. Snodgrass WT, Shah A, Yang M, Kwon J, Villanueva C, Traylor J, Pritzker K, Nahonezny PA, Haley RW, Bush NC. Prevalence and risk factors for renal scars in children with febrile UTI and/or VUR: a cross-sectional observational study of 565 consecutive patients. *J. Pediatr. Urol.* 2013; 9 (6 Pt. A): 856–863.
11. Parmaksız G, Noyan A, Dursun H, Ince E, Anarat R, Cengiz N. Role of new biomarkers for predicting renal scarring in vesicoureteral reflux: NGAL, KIM-1, and L-FABP. *Pediatr. Nephrol.* 2016; 31 (1): 97–103.
12. Genovese F, Manresa AA, Leeming DJ, Karsdal MA, Boor P. The extracellular matrix in the kidney: a source of novel non-invasive biomarkers of kidney fibrosis? *Fibrogenesis. Tissue Repair.* 2014; 7 (1): 4.
13. Mack M, Yanagita M. Origin of myofibroblasts and cellular events triggering fibrosis. *Kidney Int.* 2015; 87 (2): 297–307.
14. Mischak H, Delles C, Vlahou A, Vanholder R. Proteomic biomarkers in kidney disease: issues in development and implementation. *Nat. Rev. Nephrol.* 2015; 11 (4): 221–232.
15. Jackson L, Woodward M, Coward RJ. The molecular biology of pelvi-ureteric junction obstruction. *Pediatr. Nephrol.* 2018; 33 (4): 553–571.
16. Schaale K, Peters KM, Murthy AM, Fritzsche AK, Phan MD, Totsika M, Robertson AA, Nichols KB, Cooper MA, Stacey KJ, Ulett GC, Schroder K, Schembri MA, Sweet MJ. Strain- and host species-specific inflammasome activation, IL1 $\beta$  release, and cell death in macrophages infected with uropathogenic *Escherichia coli*. *Mucosal. Immunol.* 2016; 9 (1): 124–136.
17. Sangoi MB, de Carvalho JA, Tatsch E, Hausen BS, Bollick YS, Londero SW, Duarte T, Scolari R, Duarte MM, Premaor MO, Comim FV, Moretto MB, Moresco RN. Urinary inflammatory cytokines as indicators of kidney damage in type 2 diabetic patients. *Clin. Chim. Acta.* 2016; 460: 178–183.
18. Haller H, Bertram A, Nadrowitz F, Menne J. Monocyte chemoattractant protein-1 and the kidney. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2016; 25 (1): 42–49.
19. Lee MH, Song HK, Kim JE. Chronic Administration of Visfatin Ameliorated Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetic Mice. *Kidney Blood Press. Res.* 2016; 41 (3): 311–324.
20. Malkiewicz A, Słomiński B, Skrzyżkowska M, Siebert J, Gutknecht P, Myśliwska J. The GA genotype of the –1154 G/A (rs1570360) vascular endothelial growth factor (VEGF) is protective against hypertension-related chronic kidney disease incidence. *Mol. Cell. Biochem.* 2016; 418 (1–2): 159–165.
21. Морозов Д.А., Морозова О.Л., Лакомова Д.Ю., Аракелян А.С., Морозов Д.Д., Тарасова Д.С. Молекулярные диагностические мишени хронического пиелонефрита у детей с аноректальными мальформациями. *Педиатрия*. 2017; 96 (5): 144–151.
22. Harvey TW, Engel JE, Chade AR. Vascular Endothelial Growth Factor and Podocyte Protection in Chronic Hypoxia: Effects of Endothelin-A Receptor Antagonism. *Am. J. Nephrol.* 2016; 43 (2): 74–84.
23. Caron J, Michel P-A, Dussaule J-C, Chatziantoniou C, Ronco P, Boffa J-J. Extracorporeal shock wave therapy does not improve hypertensive nephropathy. *Physiol. Rep.* 2016; 4 (11).
24. Song M, Songming H. The signaling pathway of hypoxia inducible factor and its role in renal diseases. *J. Recept. Signal. Transduct. Res.* 2013; 33 (6): 344–348.
25. Harvey TW, Engel JE, Chade AR. Vascular Endothelial Growth Factor and Podocyte Protection in Chronic Hypoxia: Effects of Endothelin-A Receptor Antagonism. *Am. J. Nephrol.* 2016; 43 (2): 74–84.
26. Kjölvmark C, Tschernij E, Öberg J, Pählman LI, Linder A, Åkesson P. Distinguishing asymptomatic bacteriuria from urinary tract infection in the elderly – the use of urine levels of heparin-binding protein and interleukin 6. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2016; 85 (2): 243–248.
27. Fernández Córdoba MS, González Piñera J, Juncos Tobarra, Mansilla MA, Legorburo F, Hernández Anselmi E, Argumosa Salazar Y, Sotoca Fernández J, Vidal Company A. Utility of urine levels of interleukins in the diagnosis of vesicoureteral reflux: a case-control study in children. *Cirr. Pediatr.* 2012; 25 (1): 46–52.
28. Морозов Д.А., Морозова О.Л., Захарова Н.Б., Лакомова Д.Ю. Патогенетические основы и современные проблемы диагностики хронического обструктивного пиелонефрита у детей. *Урология*. 2013; 2: 129–134.
29. Rodell CB, Rai R, Faubel S, Burdick JA, Soranno DE. Local immunotherapy via delivery of interleukin-10 and transforming growth factor  $\beta$  antagonist for treatment of chronic kidney disease. *J. Control. Release.* 2015; 206: 131–139.
30. Jin Y, Liu R, Xie J. Interleukin-10 deficiency aggravates kidney inflammation and fibrosis in the unilateral ureteral obstruction mouse model. *Lab. Invest.* 2013; 93 (7): 801–811.
31. Sangoi MB, deCarvalho JA, Tatsch E, Hausen BS, Bollick YS, Londero SW, Duarte T, Scolari R, Duarte MM,



Premaor MO, Comim FV, Moretto MB, Moresco RN. Urinary inflammatory cytokines as indicators of kidney damage in type 2 diabetic patients. Clin. Chim. Acta. 2016; 460: 178–183.

32. Trnka P, Ivanova L, Hiatt MJ, Matsell DG. Urinary biomarkers in obstructive nephropathy. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2012; 7 (10): 1567–1575.

33. Chen X, Zhu W, Al-Hayek S, Yan X, Jiang C, Zheng X, Guo H. Urinary TGF1 has a supplementary value in predicting renal function recovery post unilateral ureteral obstruction. Int. Urol. Nephrol. 2015; 47 (1): 33–37.

34. Bihorac A, Baslanti TO, Cuenca AG, Hobson CE, Ang D, Efron PA, Maier RV, Moore FA, Moldawer LL. Acute kidney injury is associated with early cytokine changes after trauma. J. Trauma. Acute Care Surg. 2013; 74 (4): 1005–1013.

35. Бобкова И.Н., Чеботарева И.В., Козловская Л.В. Определение экскреции с мочой моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) и трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  (TGF $\beta 1$ ) – неинвазивный метод оценки тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите. Нефрология. 2006; 4 (10): 49–55.

36. Морозова О.Л., Морозов Д.А., Лакомова Д.Ю., Яковлев В.В., Ростовская В.В., Будник И.А., Мальцева Л.Д. Рефлюкс-нефропатия у детей: ранняя диагностика и мониторинг. Урология. 2017; 4: 107–112.

37. Gu JW, Manning RD, Young EJ, Shparago M, Sartin B, Bailey AP. Vascular endothelial growth factor receptor inhibitor enhances dietary salt-induced hypertension in Sprague-Dawley rats. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2009; 297 (1): 142–148.

38. Foster RR, Satchell SC, Seckley J, Emmett MS, Joory K, Xing CY, Saleem MA, Mathieson PW, Bates DO, Harper SJ. VEGF-C promotes survival in podocytes. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2006; 291: 196–207.

39. Foster RR, Slater SC, Seckley J, Kerjaschki D, Bates DO, Mathieson PW, Satchell SC. Vascular endothelial growth factor-C, a potential paracrine regulator of glomerular permeability, increases glomerular endothelial cell monolayer integrity and intracellular calcium. Am. J. Pathol. 2008; 173: 938–948.

40. Grenda R, Wühl E, Litwin M, Janas R, Sladowska J, Arbeiter K, Berg U, Caldas-Afonso A, Fischbach M, Mehls O, Sallay P, Schaefer F. ESCAPE Trial group. Urinary excretion of endothelin 1 (ET-1), transforming growth factor beta1 (TGF-beta1) and vascular endothelial growth factor (VEGF165) in paediatric chronic kidney diseases: results of the ESCAPE trial. Nephrol. Dial. Transplant. Off Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. Eur. Ren. Assoc. 2007; 22 (12): 3487–3494.

© Коллектив авторов, 2017

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-5-27-35  
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-5-27-35>

А.В. Еремеева<sup>1</sup>, В.В. Длин<sup>2</sup>, А.А. Корсунский<sup>1</sup>, Н.М. Зайкова<sup>1</sup>,  
Е.Д. Бондаренко<sup>1</sup>, И.Е. Турина<sup>1</sup>

## КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛИПОКАЛИНА-2, АССОЦИИРОВАННОГО С НЕЙТРОФИЛЬНОЙ ЖЕЛАТИНАЗОЙ (uNGAL), В МОЧЕ У ДЕТЕЙ С ДЕБЮТОМ ПИЕЛОНЕФРИТА

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет),

<sup>2</sup>НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ



Большой интерес представляет поиск биомаркеров, отражающих выраженность воспаления и повреждения почечной ткани у детей с пиелонефритом. Цель исследования: изучить клиническое значение определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (uNGAL), в моче в качестве маркера тяжести поражения почечной паренхимы у детей с дебютом пиелонефрита. Материалы и методы исследования: обследованы 73 ребенка с дебютом пиелонефрита, госпитализированных в нефрологическое отделение. Дети были распределены на 2 группы: 1-я группа – 41 ребенок с острым пиелонефритом (без аномалий органов мочевой системы – ОМС), 2-я группа – 32 ребенка с острым пиелонефритом на фоне различных аномалий органов мочевой системы. У всех пациентов оценивали уровень мочевины, креатинина, цистатина С, прокальцитонина, концентрационную способность почек, уровень мочевины экскреции липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (uNGAL). Для стандартизации уровня NGAL в моче определяли уровень креатинина в каждой порции мочи и уровень NGAL в моче пересчитывали на 1 мг креатинина. Результаты: установлено, что уровень экскреции uNGAL/Cr при поступлении в стационар у детей обеих групп достоверно не отличался. Выявлена положительная корреляция между величиной uNGAL/Cr и уровнем

### Контактная информация:

Еремеева Алина Владимировна – к.м.н., доц.  
каф. педиатрии и детских инфекционных болезней  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ  
РФ (Сеченовский Университет)

Адрес: Россия, 119991, г. Москва,

ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Тел.: (916) 670-14-87,

E-mail: [alinaeremeeva@yandex.ru](mailto:alinaeremeeva@yandex.ru)

Статья поступила 4.09.17,

принята к печати 20.06.18.

### Contact Information:

Eremeeva Alina Vladimirovna – Ph.D., associate  
prof. of Pediatric Infectious Diseases Department,  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Address: Russia, 119991, Moscow,

Trubetskaya str., 8/2

Tel.: (916) 670-14-87,

E-mail: [alinaeremeeva@yandex.ru](mailto:alinaeremeeva@yandex.ru)

Received on Sep. 4, 2017,

submitted for publication on Jun. 6, 2018.