



Обзоры и лекции / Reviews and lectures

© Н. Б. Куприенко, З. В. Светлова, Н. Н. Смирнова, 2017 г.  
УДК [616.6 : 616.9]-084-053.32

Н. Б. Куприенко<sup>1,2</sup>, З. В. Светлова<sup>1</sup>, Н. Н. Смирнова<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия  
<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

### Резюме

В обзоре приведены данные о наиболее существенных факторах, предрасполагающих к возникновению и рецидивированию инфекции мочевой системы. Подчеркнута необходимость определения минерального, углеводного и пуринового обмена в активную фазу и в стадии клинико-лабораторной ремиссии пиелонефрита для выработки индивидуального подхода к первичной и вторичной профилактике хронической болезни почек у детей.

**Ключевые слова:** пиелонефрит, дети, группа риска, профилактика

Куприенко Н. Б., Светлова З. В., Смирнова Н. Н. Метаболические основы профилактики инфекции мочевой системы у детей. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017;24(1):22–27. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-1-22-27.

\* Автор для связи: Наталия Николаевна Смирнова. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru

© N. B. Kuprienko, Z. V. Svetlova, N. N. Smirnova, 2017  
UDK [616.6 : 616.9]-084-053.32

N. B. Kuprienko<sup>1,2</sup>, Z. V. Svetlova<sup>1</sup>, N. N. Smirnova<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Federal Almazov North-West Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

## METABOLIC BASIS OF URINARY TRACT INFECTION PROPHYLAXIS IN CHILDREN

### Abstract

The most essential data, predisposing to onset and recurrence of urinary tract infection in children are included in the review. Mineral, carbohydrate and purin metabolism monitoring both in active stage and remission of pyelonephritis is necessary for elaboration individual schemes of primary and secondary prophylaxis of chronic renal disease in children.

**Key words:** pyelonephritis, children, risk group, prophylaxis

Kuprienko N. B., Svetlova Z. V., Smirnova N. N. Metabolic basis of urinary tract infection prophylaxis in children. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2017;24(1):22–27. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-1-22-27.

\* Corresponding author: Natalia B. Smirnova. FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, 6-8 L'va Tolstogo street, Saint-Petersburg, 197022 Russia. E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru

Инфекция мочевой системы (ИМС) — один из наиболее частых видов патологии у детей и подростков. В структуре заболеваний почек и мочевыводящих путей ей принадлежит более 95%. Хронические циститы, нередко осложняющиеся пузырно-лоханочными рефлюксами, и хронический пиелонефрит — наиболее частые причины вторичного сморщивания почек у подростков и молодых взрослых. Между тем,

лечение ИМС в большинстве случаев сводится к назначению антибиотиков и уросептиков. Программа обязательного медицинского страхования не предусматривает диагностику метаболических нарушений, сопровождающих ИМС или предшествующих им и служащих основой для развития воспаления.

Первичная профилактика направлена на предотвращение воспаления в мочевой системе. Вто-

ричная профилактика призвана предотвратить рецидивы ИМС, замедлить прогрессирование хронической болезни почек и не допустить вторичного сморщивания почек. Метаболические нарушения, способствующие возникновению воспаления, и факторы, приводящие к рецидивированию и хронизации процесса, тесно связаны и усугубляют друг друга, образуя своеобразный порочный круг.

Первичная профилактика пиелонефрита предполагает предотвратить воспаление в верхних мочевых путях и тубулоинтерстициальной ткани почек. Хрестоматийно известны главные условия возникновения пиелонефрита: нарушения уродинамики — функциональные и органические, нарушение кровоснабжения и дефекты иммунной системы. Главными метаболическими предпосылками для развития и прогрессирования воспаления в органах мочевой системы признаются накопление избыточной жировой массы, снижение чувствительности тканей к инсулину (инсулинорезистентность) и тесно связанная с этими явлениями дисфункция эндотелия. Истоки этих нарушений лежат во внутриутробном и в раннем постнатальном периоде.

Во многих исследованиях представлены подтверждения гипотезы, что масса тела при рождении связана с заболеваниями в последующей жизни (гипотеза Barker). Описан целый ряд метаболических нарушений у индивидуумов, рожденных с малой массой тела. Экспериментальные и клинические данные указывают на то, что дети с низкой массой тела при рождении в последующем имеют более высокое содержание мочевой кислоты в сыворотке крови [1]. Задержка внутриутробного развития приводит не только к уменьшению массы тела при рождении, но программирует снижение количества нефронов в почке [2]. Эмбриональная гипотеза Хаттерсли предполагает, что отношения между низкой массой при рождении и нарушенной толерантностью к глюкозе в постнатальной жизни могут быть объяснены дефицитом секреции или активности инсулина [3]. В настоящее время общепризнано, что инсулинорезистентность (ИР) — независимый фактор риска возникновения и прогрессирования патологии почек, включая хроническую болезнь почек, уролитиаз, кистозное поражение и опухоли почек. Раннее выявление ИР и ее коррекция могли бы быть перспективным и эффективным методом своевременной диагностики любого вида патологии почек и основой для патогенетической терапии и профилактики [4]. У индивидуумов, рожденных с малой массой тела, описан целый ряд других метаболических нарушений, тесно связанных с ИР. Прежде всего, это высокий риск ожирения и эндотелиальная дисфункция (ЭД). Избыточное накопление жировой ткани не только активирует воспалительные реакции, но и способствует проявлению ИР, что усиливает ЭД. Эктопическая аккумуляция липидов и избыточная секреция провоспалительных адипокинов, таких

как фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), резистин, ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), ослабляют действие инсулина, увеличивают ИР, атерогенную дислипидемию и гиперинсулинемию. TNF- $\alpha$  — центральная субстанция, связующая диабет, ИР, ожирение и ЭД. Эта субстанция может индуцировать синтез других цитокинов, способных усугубить ЭД [5]. Патологическая роль ЭД описана при хроническом пиелонефрите [6]. Изменения функции эндотелия у пациентов с хронической болезнью почек коррелирует со скоростью клубочковой фильтрации [7].

Среди значимых факторов раннего постнатального периода первое место отводится характеру вскармливания. Установлена достоверная отрицательная корреляция показателей инсулина и индекса НОМА с продолжительностью грудного вскармливания ( $r = -0,38$  и  $-0,37$  соответственно) [8]. Признаки ожирения (паратрофии) в грудном возрасте, очевидно, можно отнести к предрасполагающим факторам развития ИМС. Так, по нашим данным, среди детей, имевших избыточную массу тела в возрасте до 1 года, в последующие периоды ИМС диагностировалась в 4 раза чаще, чем у детей с нормальными трофическими показателями в грудном периоде (26,7 против 6,1 % соответственно) [9].

Весьма существенный вклад в возникновение и прогрессирование нефропатий вносит нарушение пуринового обмена. По результатам популяционных исследований во многих странах прослеживается тенденция к увеличению частоты гиперурикемии (ГУЕ) и рост числа заболеваний, связанных с этим состоянием. Если в 80-е гг. XX в. в литературе приводились данные о 1–5 % случаев ГУЕ в детской популяции, то в последующие десятилетия ее частота возросла до 18–28 %. Показано, что нарушение обмена мочевой кислоты (МК) встречается одинаково часто как у детей, так и у взрослых. Так, среди обследованных школьников Архангельска повышенный уровень МК выявлен у 27,98 % детей. ГУЕ ассоциируется с разнообразными отклонениями — атерогенным фенотипом липидов и липопротеинов, гипергликемией натощак, уровнем артериального давления [10]. Непосредственное влияние МК на состояние почечной паренхимы, очевидно, осуществляется двумя путями: 1) пиелонефрит развивается на фоне ГУЕ; 2) процесс воспаления способствует повышению уровня МК в крови. В первом случае бактериальная инфекция наслаивается на мочекислый диатез, приводящий к развитию уратного тубулоинтерстициального нефрита (ТИН). Механизм повреждения тубулоинтерстициальной ткани уратами схематично представлен в работе Н. А. Мухина и др. [11]. Кристаллы МК действуют как неспецифический активатор резидентного макрофага, постоянно присутствующего в интерстициальной ткани. Активированный макрофаг

экспрессирует каскад биологически активных молекул. В результате в ткани почки накапливаются провоспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ; в интерстиций привлекаются лейкоциты различных классов, которые служат дополнительным источником выброса интерлейкинов и ФНО- $\alpha$ . При достаточно длительном воздействии это приводит к фибробластоподобному перерождению интерстициальных клеток с потерей их синтетической функции и, в конечном итоге, к склерозу. Доказано, что по мере нарастания уровня МК в крови происходит ухудшение функции эндотелия: снижение способности к эндотелийзависимой вазодилатации, уменьшение выработки асимметричного диметиларгинина и оксида азота [12]. Нарушения пуринового обмена часто наследственно детерминированы. Поэтому у многих больных можно обнаружить основные маркеры наследственных нефропатий [13]. К ним относятся наличие в родословной лиц с заболеваниями почек, часто повторяющийся абдоминальный синдром, большое число малых стигм дисэмбриогенеза. Круг заболеваний в родословной пробанда с дисметаболической нефропатией по типу нарушений пуринового обмена широк: патология пищеварительного тракта, суставов, эндокринные нарушения. Клинические проявления неосложненной формы нарушений пуринового обмена неспецифичны. Наиболее типичны — избыточная масса тела, периодические боли в животе, запоры, дизурия, миалгии и артралгии, повышенная потливость. В 90 % случаев диагностируется хроническая патология органов пищеварения. Признаки нарушения метаболизма в миокарде встречаются почти так же часто — в 80–82 %. Большинство детей мало пьют и имеют низкий диурез («опсиурия»). Мочевой синдром типичен для тубулоинтерстициальных нарушений: кристаллурия, гематурия, реже — лейкоцитурия (преимущественно лимфоцитурия) и цилиндрурия. Очевидно, существует тесная связь пуринового обмена и метаболизма оксалатов. Кристаллурия может быть смешанного состава — уратно-фосфатно-оксалатно-кальциевой. В 80 % имеет место нарушение циркадного ритма мочеотделения — преобладание ночного диуреза наддневным [14]. Поскольку более 75 % МК выделяется почками, очевидно, нормальный уровень МК в крови в течение достаточно длительного периода может поддерживаться за счет повышенной экскреции уратов с мочой при высоком клиренсе МК, что является компенсаторной реакцией. Вслед за этим развивается уратное повреждение почек. Поэтому, наряду с определением концентрации МК в крови, необходимо вычисление ее клиренса [15].

Работа почки тесно связана с фосфорно-кальциевым обменом. Предрасполагающим фактором для развития ИМС является идиопатическая гиперкальциурия (ИГ). Современные представления об этом метаболическом феномене обобщены

в двух обзорах Н. М. Михеевой, Я. Ф. Зверева и др. [16, 17]. ИГ определяется как повышенная экскреция кальция с мочой при нормальном уровне кальция в крови. Патологической признается экскреция ионизированного кальция более 4 мг на килограмм массы тела пациента за 24 часа или соотношение «кальций/креатинин» в утренней порции мочи, превышающее 0,21 [18]. ИГ может быть связана с повышенным всасыванием кальция в кишечнике, с усиленной резорбцией костной ткани, с первичным дефектом почечных канальцев, приводящим к потере этого элемента с мочой, а также с измененной чувствительностью рецепторов в органах-мишенях к витамину D. Признано, что наследование ИГ происходит по аутосомно-доминантному типу. Выявлена группа кандидатных генов, дефекты которых могли бы внести вклад в развитие ИГ [19]. Авторы обзоров выделяют ряд основных явлений, предрасполагающих к инфицированию мочевой системы. Микрочастицы служат своеобразной матрицей для бактерий. Кристаллы образуют своеобразную прослойку между уроэпителием и микроорганизмами, что снижает бактерицидные свойства уроэпителия. Прямое воздействие кристаллов оксалата кальция на эпителий мочевых путей вызывает повышенный синтез почечными клетками остеопонтина — активного стимулятора каскада воспалительных реакций. Вторичный пиелонефрит, оксалатная нефропатия и тубулоинтерстициальный нефрит в активный период болезни у всех больных сопровождается повышением в сыворотке крови уровня остеокальцина и С-концевого телопептида, что свидетельствует об активации как костной резорбции, так и остеосинтеза, соразмерность которых определяет степень структурных нарушений костной ткани. По данным В. И. Свинцицкой, у 54,3 % пациентов с пиелонефритом, оксалатной нефропатией и тубулоинтерстициальным нефритом выявлена разная степень уменьшения минеральной плотности костной ткани. В период ремиссии заболеваний не происходит восстановления показателей метаболизма костной ткани, что определяет необходимость длительного диспансерного наблюдения больных с тубулоинтерстициальными заболеваниями почек [20].

Основным патогеном, вызывающим ИМС, является грамотрицательная группа бактерий — *E. coli*, представленная многочисленными штаммами с разной степенью вирулентности. Клеточная стенка грамотрицательных бактерий включает особую молекулу липополисахарида (ЛПС), или эндотоксин. Структурно ЛПС состоит из липида А, представленного цепями жирной кислоты, и полисахаридного ядра, к центру которого прикреплен углеводная цепочка — О-антиген [21, 22]. Взаимодействие клеток организма-хозяина и эндотоксина осуществляется через систему Toll-подобных

рецепторов — TLR (Toll-like receptors), экспрессируемых моноцитами, дендритными клетками, тучными клетками, В-лимфоцитами. Эндотоксин — специфичный лиганд для TLR [23, 22]. Основным источником эндогенного ЛПС — грамотрицательные бактерии толстой кишки. В крови здоровых людей определяются низкие концентрации ЛПС, расценивающиеся как фактор, необходимый для нормального развития иммунной системы. В повышенной концентрации эндотоксин оказывает прямое цитотоксическое действие, приводящее к многочисленным патофизиологическим эффектам. Они включают активацию системы коагуляции, комплемента, клеток крови и эндотелиоцитов. Клинически это проявляется системной воспалительной реакцией [24]. Повышенное содержание ЛПС в крови способствует прогрессированию ИР и ожирения [25]. Для лиц, имеющих эти предрасполагающие факторы, замыкается порочный круг, обуславливающий хронизацию и рецидивирование пиелонефрита.

Динамические наблюдения за детьми, перенесшими острый пиелонефрит, показывают, что спустя несколько лет более чем у 50 % обнаруживается явный хронический пиелонефрит, а у многих — латентно протекающий пиелонефрит. У трети (35,4 %) больных первого года жизни после 1-го эпизода пиелонефрита обнаруживаются признаки нефросклероза [26]. Клиническая картина этого заболевания за последние годы претерпела значительные изменения. По данным кафедры педиатрии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, из 500 детей и подростков с диагнозом «хронический пиелонефрит» только у  $1/3$  (32 %) пациентов заболевание протекало в «типичной» — волнообразной — форме: клиничко-лабораторное обострение сменялось клиничко-лабораторной ремиссией. У 68 % больных отмечен значительный период латентного течения без клинических проявлений, что сильно затрудняло диагностику и лечение пиелонефрита. Мы выделили 4 варианта: в 8 % активное начало перешло в латентное течение; у 9 % пациентов активная манифестация пиелонефрита, принимавшаяся за первый эпизод, следовала за длительным периодом латентного течения; в 25 % было доказано латентное течение пиелонефрита без клинических проявлений с периодами лабораторного ухудшения, а в 26 % — латентное течение без лабораторной динамики [27].

В монографии А. Я. Пытеля, А. Г. Пугачева «Очерки по детской урологии» [28] сформулированы основные причины хронизации пиелонефрита у детей: 1) приобретенная резистентность микроорганизмов к лекарственным препаратам; 2) появление нового бактериального возбудителя, обладающего большой вирулентностью; 3) недостаточно полное устранение обструктивного процесса в мочевых путях, продолжающего нарушать пассаж мочи; 4) недостаточное общее лечение, недостаточная дозировка лекарственных средств либо неадекватные

сроки лечения; 5) сохранение в почечной паренхиме конгенитальных диспластических очагов, недоразвитых нефронов; 6) недоступность воспалительного очага в почке для лекарственного препарата в соответствующей концентрации; 7) наличие в почке рубцово-воспалительных изменений, нарушающих внутрпочечную уродинамику; 8) изменение общего состояния ребенка, существование в организме скрытых экстраренальных воспалительных очагов.

Эти положения остаются справедливыми и сегодня. Вместе с тем в литературе появляются сведения о том, что клиничко-лабораторная ремиссия пиелонефрита не сопровождается нормализацией обмена веществ и иммунного статуса. Так, установлено, что отсутствие клиничко-лабораторных проявлений пиелонефрита, в частности, лейкоцитурии и бактериурии в анализе мочи, нормативные значения СОЭ и уровня лейкоцитов не являются свидетельством отсутствия воспалительного процесса в организме в целом и в мочевых путях. Указанный факт подтверждается повышением концентраций ИЛ-6, острофазового белка лактоферрина, маркеров клеточной деструкции и развития аутоиммунных реакций — аутоантител к антигенам нативной и денатурированной ДНК в сыворотке крови, провоспалительного интерлейкина ИЛ-8 и лактоферрина — в моче относительно величин этих показателей у здоровых детей [29]. Установлено, что концентрации ИЛ-1 выше 17 пг/мл, уровень провоспалительного интерлейкина ИЛ-8 выше 10 пг/мл и лактоферрина в моче выше 52,7 нг/мл у детей с полной клиничко-лабораторной ремиссией вторичного хронического пиелонефрита являются предикторами обострения. В период ремиссии пиелонефрита не происходит восстановления показателей метаболизма костной ткани, что определяет необходимость длительного диспансерного наблюдения больных с тубулоинтерстициальными заболеваниями почек [20].

Изучение иммунного и метаболического статуса пациентов в стадии клиничко-лабораторной ремиссии пиелонефрита позволяет говорить о его неоднородности. Помимо концентрации провоспалительных интерлейкинов ИЛ-1 и ИЛ-8, доказательством продолжающегося воспаления в тубулоинтерстиции почек могут служить органоспецифические ферменты. Так, по данным А. В. Галеевой, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) в моче у детей в возрасте 1–6 мес.  $\geq 69$  МЕ/г креатинина, от 6 мес. до 3 лет  $\geq 53$  МЕ/г креатинина характеризует сохраняющееся повреждение эпителия проксимальных канальцев в период ремиссии и определяет длительность противорецидивной и антиоксидантной терапии [30]. А. И. Сафина, опираясь на собственный опыт и ссылаясь на издание Американской академии педиатрии «Клиническое руководство по ведению детей раннего возраста — 2–24 мес. — с ИМВП» 2011 г., предлагает перечень исследований, рекомендуемых в пери-

оде клинко-лабораторной ремиссии [31]. В него включены, в частности, определение титруемой кислотности, осмолярность мочи и ферментурия.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При оценке стадии воспаления тубулоинтерстициальной ткани недостаточно оценить уровень лейкоцитурии и наличие или отсутствие бактериурии. В группу риска по возникновению рецидивов и хронизации процесса включаются дети, рожденные с малой массой тела, пациенты с избыточной массой тела и ожирением, пробанды, у ближайших родственников которых диагностируется сахарный диабет, ожирение, мочекаменная болезнь, ранние формы артериальной гипертензии, хроническая патология органов пищеварения. Эта группа нуждается в длительном динамическом наблюдении в периоде клинко-лабораторной ремиссии. Обследование пациента с инфекцией мочевой системы, помимо определения бактериурии, осадка мочи и визуализации органов мочевыводящего тракта, должно включать оценку трофического статуса, толерантности к глюкозе, клиренс мочевой кислоты, кальциурию. Этот лабораторный минимум позволит определить показания для углубленного и более дорогостоящего обследования и создать индивидуальную программу вторичной профилактики.

## Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

## Conflicts of interest

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ingelfinger J. R. Pathogenesis of perinatal programming // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. — 2004. — № 13. — P. 459–464.
2. Brenner B. M., Lawler E. V., Mackenzie H. S. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology // Kidney Int. — 1996. — № 49. — P. 1774–1777.
3. Day I. N., Chen X. H., Gaunt T. R. et al. Late life metabolic syndrome, early growth, and common polymorphism in the growth hormone and placental lactogen gene cluster // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — № 89. — P. 5569–5576.
4. Тюзиков И. А. Роль инсулинорезистентности в патогенезе болезней почек / И. А. Тюзиков, С. Ю. Калинин, Л. О. Ворслов, Е. А. Греков // Эксперимент. и клин. уrol. — 2016. — № 3. — С. 53–64.
5. Karolina D. S. MicroRNA and Endothelial Dysfunction in relation to Obesity and Type2 Diabetes / D. S. Karolina, M. Silambarasan, A. Armugam, K. Yeyaseelan // J. Mol. Genet. med. S1:011. Doi: 10.4172/1747-0862.S1-011
6. Тевс Д. С., Калуцкий П. В., Лазаренко В. А. Нарушения иммунного и цитокинового статуса у больных хроническим остеомиелитом костей стопы // Казан. мед. журн. — 2013. — № 94 (4). — С. 460–463.
7. Мельникова Ю. С., Макарова Т. П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней // Казан. мед. журн. — 2015. — № 96 (4). — С. 659–665. DOI: 10.17750/KMJ2015-659.
8. Павловская Е. В., Строкова Т. В., Суриков А. Г. и др. Ожирение у детей дошкольного возраста: метаболические особенности // Росс. вестник перинатал. и педиатрии. — 2013. — № 58 (6). — С. 91–96.
9. Куприенко Н. Б., Смирнова Н. Н., Черникова Е. В. Ожирение и риск патологии органов мочевой системы у детей // Сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания: современные подходы к диагностике и лечению: Материалы Всеросс. науч.-практ. конф. с международ. участием. Томск, 25–26 окт. 2012. — 2012. — С. 100–101.
10. Малявская С. И., Лебедев А. В., Терновская В. А. Значение хронической бессимптомной гиперурикемии как маркера атерогенного риска у детей // Кардиология. — 2004. — № 3. — С. 62–67.
11. Мухин Н. А. и др. Формирование артериальной гипертензии при уратном тубулоинтерстициальном поражении почек. — 1999. — № 6. — С. 23–27.
12. Мологан Д. В. Изменения функционального состояния эндотелия у больных гипертонической болезнью с ожирением и бессимптомной гиперурикемией // Мир науки, культуры, образования. — 2013. — № 5 (42). — С. 395–401.
13. Игнатова М. С. Детская нефрология. — 3-е изд. — М.: МИА, 2013. — 696 с.
14. Сергеева К. М., Смирнова Н. Н. Физиология и патология почек и органов мочевой системы у детей и подростков. Хроническая болезнь почек в педиатрии. — СПб.: СПбГМУ, 2008. — 100 с.
15. Куприенко Н. Б., Смирнова Н. Н. Экскреция мочевой кислоты у детей с избыточной массой тела // Профилакт. и клин. мед. — 2012. — № 2. — С. 30–33.
16. Михеева Н. М., Зверев Я. Ф., Выходцев Г. И. Идиопатическая гиперкальциурия у детей // Нефрология. — 2014. — № 18 (1). — С. 33–52.
17. Михеева Н. М., Зверев Я. Ф., Выходцев Г. И. Современные представления об этиологии и патогенезе идиопатической гиперкальциурии // Нефрология. — 2015. — № 19 (4). — С. 29–40.
18. Fallahzadeh M. K. Hypercalciuria in children with urinary tract symptoms / M. K. Fallahzadeh, M. H. Fallahzadeh, A. Mowla, A. Derakhshan // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. — 2010. — № 21 (4). — P. 673–677.
19. Bianco S. D., Peng J. B., Takanaga H. et al. Marked disturbance of calcium homeostasis in mice with targeted disruption of the Trv6 calcium channel gene // J. Bone Miner. Res. — 2007. — № 22. — P. 274–285.
20. Свинтищицкая В. И. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма при тубулоинтерстициальных заболеваниях почек у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2009. — 26 с.
21. Cardoso P. G., Macedo G. C., Azevedo V. et al. Brucellas pp noncanonical LPS: structure, biosynthesis and interaction with host immune system // Microb. Cell Fact. — 2006. — № 5. — P. 13.
22. Ватагин А. В., Зулькарнаев А. Б. Эндотоксин и хроническое воспаление при хронической болезни почек // Нефрология. — 2016. — № 20 (6). — С. 26–32.
23. Villar J., Maca-Meyer N., Perez-Mendez et al. Bench-to bedside review: understanding genetic predisposition to sepsis // Crit. care. — 2004. — № 8 (3). — P. 180–189.
24. Аниховская И. А. Кишечный эндотоксин как универсальный фактор адаптации и патогенеза общего адаптационного синдрома // И. А. Аниховская, О. Н. Опарина, М. М. Яковлева, М. Ю. Яковлев // Физиология человека. — 2006. — № 32 (2). — С. 87–91.

25. Lassenius M. I., Pietilainen K. H., Kaartinen et al. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity and chronic inflammation // *Diabetes Care*. — 2011. — № 34 (8). — P. 1809–1815. doi: 10.2337/dc.10-2197.

26. Remington J. S. Infectious diseases of the fetus and newborn. — 5<sup>th</sup> ed. — Philadelphia: WB Saunders, 2001.

27. Смирнова Н. Н., Куприенко Н. Б. Заболевания органов мочевой системы врожденного и приобретенного характера на фоне дисплазии соединительной ткани у детей и подростков. — СПб.: СПбГМУ, 2014. — 40 с.

28. Пытель А. Я., Пугачев А. Г. Очерки по детской урологии. — М., 1977. — 272 с.

29. Пекарева Н. А., Чупрова А. В., Швайюк А. П. и др. Особенности баланса цитокинов в сыворотке крови и моче детей с хроническим пиелонефритом в стадии обострения // *Аллергол. и иммунол.* — 2006. — № 6 (3). — 339 с.

30. Галева А. В., Сафина А. И. Клинико-микробиологические особенности течения пиелонефрита у детей раннего возраста // *Казан. мед. журн.* — 2006. — № 87 (5). — С. 108–109.

31. Сафина А. И. Пиелонефрит у детей раннего возраста: современные подходы к диагностике и лечению // *Практ. мед.* — 2012. — № 7 (12). — С. 4–9.

## REFERENCES

1. Ingelfinger JR. Pathogenesis of perinatal programming. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004;13:459-464.

2. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int*. 1996;49:1774-1777.

3. Day IN, Chen XH, Gaunt TR et al. Late life metabolic syndrome, early growth, and common polymorphism in the growth hormone and placental lactogen gene cluster. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5569-5576.

4. Tyuzikov I.A., Kalinchenko S.Yu., Vorslov L.O., Grekov E.A. Rol' insulinorezistentnosti v patogeneze bolezney pochek. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya. 2016; 3:53-64. (In Russ.)

5. Karolina DS, Silambarasan M, Armugam A, Yeyaseelan K. MicroRNA and Endothelial Dysfunction in relation to Obesity and Type2 Diabetes. *J Mol genet med*. S1:011. Doi: 10.4172/1747-0862.S1-011

6. Tevs D.S., Kalutskiy P.V., Lazarenko V.A. Narusheniya immunnogo i tsitokinovogo statusa u bol'nykh khronicheskim osteomielitom kostey stopy. *Kazanskiy med. zh.* 2013;94(4): 460-463. (In Russ.)

7. Mel'nikova Yu.S., Makarova T.P. Endotelial'naya disfunktsiya kak tsentral'noe zveno patogeneza khronicheskikh bolezney. *Kazanskiy med. zh.* 2015;96(4):659-665. — DOI: 10.17750/KMJ2015-659. (In Russ.)

8. Pavlovskaya E.V., Strokova T.V., Surikov A.G. i dr. Ozhirenie u detey doshkol'nogo vozrasta: metabolicheskie osobennosti. *Rossiyskiy vestnik perinatalogii i pediatrii*. 2013; 58(6): 91-96. (In Russ.)

9. Kuprienko N.B., Smirnova N.N., Chernikova E.V. Ozhirenie i risk patologii organov mochevoy sistemy u detey. *Materialy Vserossiyskogo nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Sakharnyy diabet, metabolicheskiy sindrom i serdechnosudistyye zabolevaniya. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu» (Tomsk, 25–26 oktyabrya 2012)*. 2012;100-101. (In Russ.)

10. Malyavskaya S.I., Lebedev A.V., Ternovskaya V.A. Znachenie khronicheskoy bessimptomnoy giperurikemii kak markera aterogennogo riska u detey. *Kardiologiya*. 2004;3: 62-67. (In Russ.)

11. Mukhin N.A. i dr. Formirovanie arterial'noy gipertenzii pri uratnom tubulointerstitsial'nom porazhenii pochek. *Ter. Arkhiv*. 1999;6:23-27. (In Russ.)

12. Molodan D.V. Izmeneniya funktsional'nogo sostoyaniya endoteliya u bol'nykh gipertonicheskoy boleznyu s ozhireniem i bessimptomnoy giperurikemiy. *Mir nauki, kul'tury, obrazovaniya*. 2013;5(42):395-401

13. Ignatova M.S. *Detskaya nefrologiya*. 3 izd. M., MIA. 2013;696. (In Russ.)

14. Sergeeva K.M., Smirnova N.N. Fiziologiya i patologiya pochek i organov mochevoy sistemy u detey i podrostkov. *Khronicheskaya bolezny' pochek v pediatrii*. SPb, izd. SPbGMU. 2008;100. (In Russ.)

15. Kuprienko N.B., Smirnova N.N. Ekskretsiya mochevoy kisloty u detey s izbytochnoy massoy tela. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2012;2:30-33. (In Russ.)

16. Mikheeva N.M., Zverev Ya.F., Vykhodtseva G.I. Idiopaticheskaya giperkal'tsiuriya u detey. *Nefrologiya*. 2014;18(1): 33-52. (In Russ.)

17. Mikheeva N.M., Zverev Ya.F., Vykhodtsev G.I. Sovremennyye predstavleniya ob etiologii i patogeneze idiopaticheskoy giperkal'tsiurii. *Nefrologiya*. 2015;19(4):29-40. (In Russ.)

18. Fallahzadeh MK, Fallahzadeh MH, Mowla A, Derakhshan A. Hypercalciuria in children with urinary tract symptoms. *Saudi J Kidney Dis Yranspl*. 2010;21(4):673-677

19. Bianco SD, Peng JB, Takanaga H et al. Marked disturbance of calcium homeostasis in mice with targeted disruption of the Trpv6 calcium channel gene. *J Bone Miner Res*. 2007; 22:274-285

20. Svintitsitskaya V.I. Narushenie fosforno-kal'tsievogo obmena i kostnogo metabolizma pri tubulointerstitsial'nykh zabolevaniyakh pochek u detey. *Avtoreferat dis... k.m.n., M.*, 2009;26. (In Russ.)

21. Cardoso PG, Macedo GC, Azevedo V et al. Brucellas pp noncanonical LPS: structure, biosynthesis and interaction with host immune system. *Microb. Cell Fact*. 2006;5:13

22. Vatagin A.V., Zul'karnaev A.B. Endotoksin i khronicheskoe vospalenie pri khronicheskoy bolezni pochek. *Nefrologiya*. 2016;20(6):26-32. (In Russ.)

23. Villar J, Maca-Meyer N, Perez-Mendez et al. Bench-to bedside review: understanding genetic predisposition to sepsis. *Crit. care*. 2004;8(3):180-189.

24. Anikhovskaya I.A., Oparina O.N., Yakovleva M.M., Yakovlev M.Yu. Kishchnyy endotoksin kak universal'nyy faktor adaptatsii i patogeneza obshchego adaptatsionnogo sindroma. *Fiziologiya cheloveka*. 2006;32(2):87-91. (In Russ.)

25. Lassenius MI, Pietilainen KH, Kaartinen et al. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity and chronic inflammation. *Diabetes Care*. 2011;34(8):1809-1815, doi: 10.2337/dc.10-2197.

26. Remington J.S. Infectious diseases of the fetus and newborn. 5th edition Philadelphia: WB Saunders, 2001.

27. Smirnova N.N., Kuprienko N.B. Zabolevaniya organov mochevoy sistemy vrozhdennogo i priobretennogo kharaktera na fone displazii soedinitel'noy tkani u detey i podrostkov. SPb.: Izd. SPbGMU. 2014;40. (In Russ.)

28. Pytel' A.Ya., Pugachev A.G. Ocherki po detskoj urologii. M., 1977;272. (In Russ.)

29. Pekareva N.A., Chuprova A.V., Shvayuk A.P., Gorbenko O.M., Trunov A.N. Osobennosti balansa tsitokinov v sыворотке крови i moche detey s khronicheskim pielonefritom v stadii obostreniya. *Allergologiya i immunologiya*. 2006;6(3):339. (In Russ.)

30. Galeeva A.V., Safina A.I. Kliniko-mikrobiologicheskie osobennosti techeniya pielonefrita u detey ranнего vozrasta. *Kaz.med. zh.* 2006;87(5):108-109. (In Russ.)

31. Safina A.I. Pielonefrit u detey ranнего vozrasta: sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu. *Prakticheskaya meditsina*. 2012;7(12):4-9. (In Russ.)

Дата поступления статьи 27.02.2017

Дата публикации статьи 27.03.2017