

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ИММУНОДИАТЕЗЫ У ДЕТЕЙ

Рахманова Л.К, Искандарова И.Р,
Каримджанов И.А.

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ИММУНОДИАТЕЗЫ У ДЕТЕЙ



Монография

ISBN 978-9910-9704-3-6



9 789910 970436 >

Ташкент-2023

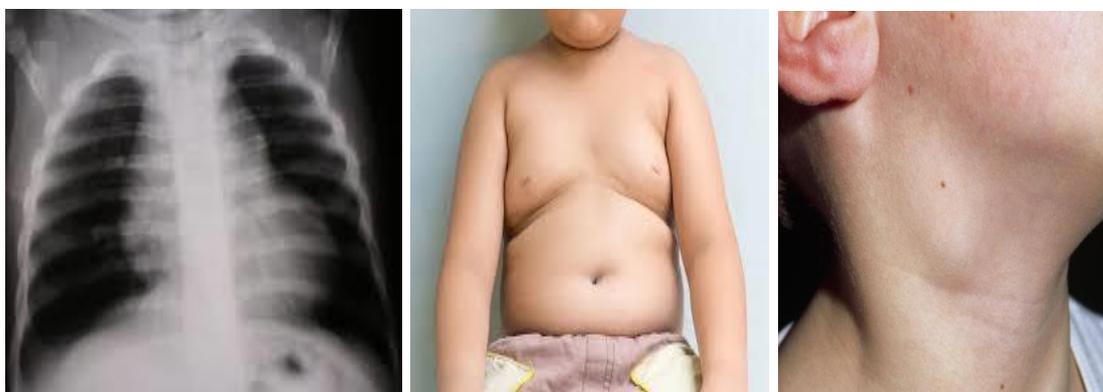
**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
УРГЕНЧСКИЙ ФИЛИАЛ ТАШКЕНТСКОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

Л.К.Рахманова, И.Р.Искандарова, И.А.Каримджанов

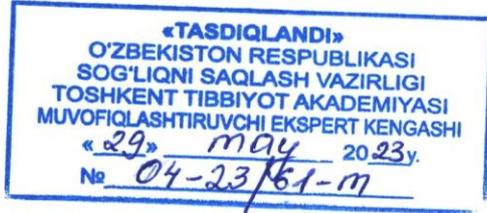
НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ИММУНОДИАТЕЗЫ У ДЕТЕЙ

МОНОГРАФИЯ



Ташкент-2023

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI



«TASDIQLAYMAN»

Toshkent tibbiyot akademiyasi
Muvofiqlashtiruvchi ekspert kengashi

Rasi t.f.d., professor

X.S. Axmedov

« 29 » may 2023 y.

L.K.Raxmanova, I.R.Iskandarova, I.A.Karimdjanov

«НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И
ИММУНОДИАТЕЗЫ У ДЕТЕЙ»

(monografiya)

Toshkent-2023

УДК: 616-002.2

P27

ББК: 57.336.9

Рахманова Л.К., Искандарова И.Р., Каримджанов И.А. // «Нефротический синдром и иммунодиатезы у детей». (монография) //– Ташкент-2023.- 137 стр.

Авторы:

Рахманова Л. К. - доктор медицинских наук, профессор кафедры детские болезни в семейной медицине ТМА

Искандарова И.Р – доктор философии (PhD), доцент, зав. кафедры пропедевтика детских болезней, педиатрии, ВСД Ургенчского филиала ТМА

Каримджанов И. А. - доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедры детские болезни в семейной медицине ТМА

Рецензенты:

Миррахимова М.Х. - доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней ТМА

Арзикулов А.Ш. - доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии АГМИ

В монографии авторами проанализированы теоретические аспекты основных звеньев иммунопатологических механизмов развития, патогенеза нефротического синдрома у детей, современные взгляды об этиологии, патогенезе и осложнениях иммунодиатеза, в том числе лимфатического диатеза, патогенетические механизмы действия системной энзимотерапии. Приведены преимущества и недостатки существующих методов диагностики, лечения и профилактики, а также определены нерешенные или требующие уточнения аспекты этой проблемы. Практическая значимость книги заключается в ранней прогнозирование и профилактике осложнений болезни, благодаря разработке «Прогностического алгоритма». Монография предназначена для врачей-педиатров, нефрологов, иммунологов, магистров, интернов, ординаторов и специалистов других отраслей медицины. Содержит 33 рисунков, 15 таблиц и 214 источников использованной литературы.

ISBN: 978-9910-9704-3-6

© Рахманова Л.К., Искандарова И.Р., Каримджанов И.А.

© ООО «TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI», 2023

Оглавление

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	6
ВВЕДЕНИЕ	7
Глава I. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТЕЧЕНИЯ, ЛЕЧЕНИЯ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА (ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА) И ЛИМФАТИЧЕСКОГО ДИАТЕЗА У ДЕТЕЙ.....	13
§ 1.1. Иммунопатологические механизмы патогенеза хронических гломерулонефритов у детей.....	13
§ 1.2. Современные взгляды об этиологии, патогенезе и осложнениях лимфатического диатеза у детей.....	26
§ 1.3. Патогенетические механизмы действия системной энзимотерапии	36
Глава II. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ НЕФРОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ И ИММУНОДИАТЕЗЕ У ДЕТЕЙ	49
§ 2.1. Характеристика больных.....	49
§ 2.2. Методы исследования.	53
Глава III. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ С ЛИМФАТИЧЕСКИМ ДИАТЕЗОМ.....	58
§ 3.1. Особенности клинического течения хронического гломерулонефрита у детей с лимфатическим диатезом.....	58
§ 3.2. Особенности клинико-лабораторных показателей при хроническом гломерулонефрите у детей с лимфатическим диатезом	66
§ 3.3. Оценка комбинации клинико-лабораторных показателей при хроническом гломерулонефрите у детей с лимфатическим диатезом	70
Глава IV. ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ СДВИГОВ ПРИ НЕФРОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ У ДЕТЕЙ С ЛИМФАТИЧЕСКИМ ДИАТЕЗОМ	79
§ 4.1. Показатели иммунитета при хроническом гломерулонефрите у детей с лимфатическим диатезом.....	79
§ 4.2. Оценка комбинации иммунопатологических сдвигов при хроническом гломерулонефрите у детей с лимфатическим диатезом	86
Глава V. ПРИМЕНЕНИЕ СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ ПРИ НЕФРОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ С ЛИМФАТИЧЕСКИМ ДИАТЕЗОМ	89
§ 5.1. Динамика клинико-лабораторных параметров при включении в комплексную лечение системной энзимотерапии	90
§ 5.2. Динамика иммунопатологических сдвигов при включении в комплексную терапию вобэнзима.....	95
§ 5.3. Математический анализ эффективности системной энзимотерапии при хроническом гломерулонефрите у детей с лимфатическим диатезом	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	120

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ГЧНС –гормон чувствительный нефротический синдром
ГЧНТ - гиперчувствительность немедленного типа
ГЩЖ-гипоплазия щитовидной железы
ИДС-иммунодефицитное состояние
ИМФДГ- инозинмонофосфатдегидрогеназы
ИНС-искусственная нейронная сеть
ИРИ - иммунорегуляторный индекс
ИФА - иммуноферментный анализ
ПДБ-пропедевтика детских болезней
РНС-рецидивирующий нефротический синдром
СКФ - скорость клубочковой фильтрации
С-РБ - С-реактивный белок
СРНС-стероид резистентный нефротический синдром
ТМА-Ташкентская медицинская академия
ФАН – фагоцитарная активность нейтрофилов
ХГН- хронический гломерулонефрит
ХПН-хроническая почечная недостаточность
ЦНИЛ -центральная научно-исследовательская лаборатория
ЧРНС-часто рецидивирующий нефротический синдром
APN-Arbeitsgemeinschaft fur Pediatric Nephrology
CD 3- Т-лимфоциты
CD 4 – Т-хелперы
CD 8 – Т-супрессоры
CD 19 – В-лимфоциты
HLA –humon leukocyti antigen
IL-интерлейкин
ISKDC -International Study of Kidney Disease in Children
MBL-маинозо-связывающий лектин «maunose binding lectin»
PAMP - pathogen-associated molecular patterns

ВВЕДЕНИЕ

За последние годы по всему миру отмечается существенный рост патологии органов мочевой системы среди детского населения. В том числе в Узбекистане в 2019 году распространённость гломерулярных и тубуло-интерстициальных заболеваний среди детей составила 42 на 100000 детей в возрасте 0-18 лет [1,2,3,4]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) с 2011 года хроническая болезнь почек (ХБП) признана в качестве социально-значимой болезни, наряду с сердечно-сосудистыми, легочными заболеваниями, опухолями и сахарным диабетом. Настоящее время изучены не все факторы риска прогрессирования ХБП и недостаточно разработаны подходы к раннему прогнозированию неблагоприятного течения ХБП у детей. У 50% пациентов с ХБП заболевание диагностируется на 3-5 стадиях хронической почечной недостаточности (ХПН), а у 10% пациентов – в терминальной стадии. [5,6,7,8,9,10,11].

Известно, что течение ХБП зависит от разнообразных иммунных и клеточных реакций, способствующих повреждению гломерулы. Это подтверждает то, что с каждым годом прогрессирующее течение ХПН и развитие других осложнений, вследствие ХГН и НС приводит к увеличению показателей инвалидности среди детей, борьба с которой имеет не только медицинское, но и социально-экономическое значение.

В настоящее время по всему миру уделяет особое внимание научным исследованиям, направленным по ранней диагностике, совершенствованию лечения, профилактике и ранней прогнозированию осложнений заболеваний органов мочевыделительной системы.

Поэтому определение клинко-иммунологических маркеров, характерных для нефротической формы ХГН на фоне вторичного иммунодефицитного состояния, в том числе иммунодиатеза, выявление изменений клинко-лабораторных и иммунологических показателей, совершенствование лечения, раннее прогнозирование осложнений

нефротической формы ХГН с иммунодиатезом остается приоритетным направлением научных исследований.

Нефротическая форма ХГН на фоне вторичного иммунодефицитного состояния, в том числе с иммунодиатезом является одной из наиболее актуальных проблем, с которой сталкиваются специалисты при ранней диагностике развития ХПН и других осложнений заболеваний, а также при рекомендации рациональных лечебно-профилактических мероприятий.

В настоящее время в нашей республике уделяется особое внимание охране здоровья матери и ребенка, и осуществляется большая программа мер, направленных на раннюю диагностику и уменьшение осложнений наблюдаемых у них болезней [203]. В этом плане улучшение здоровья детей, особенно в раннем детстве, совершенствование диагностики, лечения и раннее прогнозирование осложнений заболеваний органов мочевыделительной системы самыми современными способами имеет важную значение в медицинской практике.

Известно, что в последние годы в результате воздействия различных экзо- и эндогенных факторов отмечается снижение иммунной сопротивляемости общего населения также увеличение числа детей, родившихся с иммунодиатезами, в том числе лимфатическим диатезом (ЛД).

Лимфатический (лимфатико-гипопластический) диатез является одним из видов иммунодиатезов, часто встречающихся у мальчиков в возрасте 3-7 лет и у школьников. Распространенность ЛД среди детей по данным ВОЗ составляет около 10-12%, а среди больных, часто болеющих с хронической бактериальной инфекцией около 30-35%, и такие дети часто характеризуются развитием вторичной тимус зависимой иммунной недостаточностью, высоким инфекционным индексом (81%) в течении года, частым рецидивированием и переходом в хронизацию различных острых, вирусно-бактериальных

воспалительных процессов, такие как бронхит, пневмония нефрит, кардит, васкулит, гепатит и др. [12,13,14].

В источниках недостаточно научных исследований, посвященных органным и системным расстройствам у детей с иммунодиатезами, в том числе ЛД, также мало исследований о сопутствующих течений диатеза с другими патологическими процессами [15,16, 17, 18, 19]. Несмотря на то, что в настоящее время определена, что у детей вторичным иммунодефицитным состоянием отмечается более тяжелое и осложненное течение ХБП, что требует проведение глубоких и обоснованных научных изысканий.

В последние годы были проведены достаточное количество исследований по изучению иммунного статуса у детей с ХБП, в том числе ХГН и НС [19, 20, 21, 22, 23, 24, 25]. Однако особенности течения нефротической формы ХГН с иммунодиатезом, в том числе ЛД у детей в возрастном аспекте ещё не изучено.

В повседневной практике анализ причин трудности лечения ХГН с НС, частого рецидива, увеличение стероидорезистентной и стероидозависимой формы болезни, частого перехода и прогрессирования ХПН, развитие других осложнений показывает, что в развитии таких форм ХГН определенное место занимает именно коморбидное течение болезни с иммунодефицитными состояниями, в том числе ЛД. Так как, у таких детей всегда нарушена адаптационных механизмов организма, приводящих к усугублению иммунопатологических и аутоиммунных процессов, прогрессированию и хронизацию патологического процесса.

На сегодняшний день недостаточно научных исследований по решению проблем именно гломерулопатии почек у детей. [2, 9, 26, 27]. В связи с этим изучение специфических особенностей клинко-иммунологического течения, ранней профилактики и прогнозирование ХПН и других осложнений, также совершенствование терапии нефротической формы ХГН у детей на фоне иммунодиатеза (ЛД) является актуальным и важным для практического здравоохранения и

предопределяет цель и задачи настоящей исследований. Научное исследование полностью соответствует планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии (№ 01.070071) «Новые подходы к диагностике, лечению и профилактике заболеваний почек и органов дыхания у детей».

Цель исследования явилось изучить особенности течения нефротической формы хронического гломерулонефрита у детей с лимфатическим диатезом и совершенствование лечения.

Поставленные задачи исследования: выявить особенности клинического течения и лабораторных показателей нефротической формы ХГН у детей с ЛД; определить показатели клеточного и гуморального звена иммунитета, С3, С4 компонентов комплемента и продукции IL2 при нефротической форме ХГН у детей с ЛД; разработать математическую программу прогнозирования ЛД, ХГН и ХГН с ЛД у детей; совершенствовать лечение на основе комбинации клинико-лабораторных и иммунопатологических изменений при нефротической форме ХГН у детей с ЛД;

Объектом исследования были 95 пациентов в возрасте 7–11 лет, которые лечились с диагнозом нефротическим синдромом и 25 здоровых детей того же возраста. Предметом исследования были взяты венозная кровь и сыворотка для иммунологических и биохимических исследований. Методы исследования. В исследовании использовались общеклинические, лабораторные, иммунологические и инструментальные методы.

Научная новизна заключается в следующем: установлено усиление клинических и лабораторных нарушений вследствие вторичного иммунодефицитного состояния при нефротической форме ХГН у детей с ЛД; выявлено развитие и прогрессирование многозвеньевой иммунологической недостаточности из-за нарушений клеточного и гуморального иммунитета, функций С3, С4 компонентов комплемента и продукции цитокина IL2 вследствие вторичного иммунодефицитного состояния при нефротической форме ХГН у детей с ЛД; выявлена

математическая комбинация качественных (клинических) и количественных (лабораторных, иммунологических) показателей, проявляющиеся развитием вторичного иммунодефицитного состояния, затяжное и рецидивирующее течение, гормонозависимых и гормонорезистентных форм ХГН у детей на фоне ЛД; с учетом математической комбинации качественных (клинических) и количественных (лабораторных, иммунологических) показателей и развитием многозвеньевой иммунологической недостаточности впервые разработан алгоритм прогнозирования ЛД, ХБП и ХБП с ЛД, установлено ранняя профилактика различных осложнений и ХПН, усовершенствованы лечения включением системной энзимотерапии при нефротической форме ХГН у детей с ЛД;

Для практического здравоохранения важность данного исследования заключается в следующем: доказано, что выявленная взаимосвязанная комбинация клинических, лабораторных и иммунологических показателей является критерием ранней профилактики осложнений заболевания при ЛД, ХБП и ХБП с ЛД; усовершенствован метод лечения включением системной энзимотерапии при нефротической форме ХГН у детей с ЛД; разработан алгоритм прогнозирования для раннего выявления и профилактики осложнений при ЛД, ХБП и ХБП с ЛД у детей;

Достоверность результатов исследования подтверждена использованными в исследовании подходами и методами, соответствием теоретических данных с полученными результатами, методологически правильно проведенными исследованиями, достаточным количеством больных, обработкой статистическими методами исследования, а также сопоставлением полученных результатов с международными и отечественными сведениями, подтверждением сделанного заключения и полученных результатов полномочными структурами.

С научной точки зрения можно подтвердить, что совершенствование лечения, диагностики и методов изучения

клинических, лабораторных, иммунологических показателей, особенностей функций С3, С4 компонентов комплемента, продукции цитокина IL-2 при нефротической форме ХГН, ХГН с ЛД и ЛД у детей, послужило основой для дальнейших глубоких исследований в республике. Прогрессирующее усугубление иммунопатологических процессов в почках, взаимосвязанность и комбинация вторичной иммунологической недостаточности с тяжестью течения при ХГН с ЛД, раннее формирование гормонозависимости и гормонорезистентности объясняются открытием нового представления о патогенезе настоящего заболевания.

На основании выше перечисленных можно заключить, что данная монография играет важную роль в ранней профилактике осложнений болезни, повышении эффективности терапии, сокращении сроков стационарного лечения и улучшении качества жизни пациентов благодаря разработке «Алгоритм прогнозирования ЛД, НС и НС с ЛД у детей» для прогноза нарушений клинико-лабораторного и иммунологического статуса и определения комбинации, взаимосвязи между показателями при нефротической форме ХГН у детей с ЛД.

Глава I. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТЕЧЕНИЯ, ЛЕЧЕНИЯ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА (ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА) И ЛИМФАТИЧЕСКОГО ДИАТЕЗА У ДЕТЕЙ

§ 1.1. Иммунопатологические механизмы патогенеза хронических гломерулонефритов у детей

В настоящее время признано, что если признаки повреждения почек сохраняются в течение трех и более месяцев тогда диагностируется как хроническая болезнь почек (ХБП), которой характеризуется снижением фильтрационной функции почек. Для того разработана Концепция K/DOQI, оценивающих прогрессирования патологии, то есть стадии хронической почечной недостаточности [39,40,41,42].

Частота ХБП в разных популяциях значительно выше, чем диагностируется (1%), и колеблется от 10 до 12% населения. Среди детей до 16 лет составляет 1—3 новых случая в год на 1 млн общего населения [42,43,44]. Для детского возраста развитию ХБП способствуют *генетические, эндогенные, демографические* (пол, возраст) и комплекс экзогенных факторов.

По рекомендациям KDIGO (2010) ХБП классифицируется по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уровни экскреции альбумина [8, 52].

Для постановки диагноза ХБП всегда учитываются: содержание мочевины, креатинина, изменения электролитного состава, кислотно-щелочного состояния крови, также мочи, такие как протеинурия, альбуминурия, гематурия, лейкоцитурия, снижение плотности, аномалии развития почек, снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² в течение 3 мес и более [48].

В развитии и течении ХБП играют важную роль нижеперечисленные факторы: инфекции мочевой системы, сахарный диабет, генетическая предрасположенность, недоношенность или низкий вес при рождении, гемолитико-уремический синдром, высокая

протеинурия нарушение уродинамики, острая почечная недостаточность, токсическое воздействие лекарств, гипертензия, аутоиммунные заболевания, гипоплазия почек, низкая диализная доза [45, 46, 47, 49].

По течению ХБП различаются три периода и критической точкой прогрессирования считается *препубертат* [4]. *1-й период* характеризуется медленным улучшением функции почек, длительностью около 3 года; *2-й период* - характеризуется стабильностью почечной функции, продолжительность 8 лет; *3-й период* - характеризуется прогрессированием и с исходом в тХПН.

Среди факторов риска прогрессирования ХБП ведущее место занимают гломерулопатии, в том числе гломерулонефриты, которые как аутоиммунная патология инициируют ХБП.

Гломерулонефрит (ГН) характеризуется поражением клубочков, генетически обусловленной иммунным воспалением, вовлечением в патологический процесс всех почечных структур и органов [103; 38]. В структуре заболеваний почек у детей, госпитализированных в нефрологическое отделение, гломерулонефрит занимает первое место. По данным М.С. Игнатовой с соавт. [37; 36], А.В. Папаян с соавт. [84], распространенность гломерулонефрита среди детей составляет 7-20,5 на 100000 детского населения [43].

В этиологии развития ГН главную роль играют антигены стрептококков, стафилококков, аллергены, химические вещества и эндогенные антигены, с участием факторов врожденного иммунного ответа.

В ряду паренхиматозных заболеваний почек ГН занимает доминирующее место, при котором хронический гломерулонефрит (ХГН) составляет более 35% [187; 56; 44; 39; 82] Очевидно, что это самый частый вид патологического процесса, который является одной из распространенных причин хронической почечной недостаточности (ХПН), для лечения которой необходимы гемодиализ и пересадка почки [85; 168; 36; 198]. Значение отдельных иммунных нарушений в

формировании гломерулонефрита, особенно у детей, остается мало изученным, нет единого мнения о дифференцированных механизмах иммунопатогенеза острого и хронического гломерулонефритов [50; 87; 16; 9; 31].

В развитии ХГН играют важную роль цитокины и факторы роста [24; 59; 60], которые взаимосвязаны с острым и тяжелым дебютом ХГН, выраженными клиническими проявлениями, такие как протеинурия, артериальная гипертензия, гематурия. [50; 28; 96]. Триггерные факторы (переохлаждение, острые вирусные инфекции, внутривенные инъекции и др) также играют важную роль при запуске иммунологических механизмов ГН, которые зависят от активации Th1- или Th2-клеток и соответствующих цитокинов [114; 193; 37].

Этиологические факторы распознаются антигенпредставляющими клетками (АПК), в преобладающем числе случаев принадлежащими к популяции клеток моноцитарно-макрофагальной системы. Стратегией врожденного иммунитета, одним из факторов которого являются клетки моноцитарно-макрофагальной системы, не предусмотрено распознавание каждого возможного антигена.

При встрече факторов врожденного иммунитета с антигеном осуществляется фокусирование на нескольких высоко консервативных структурах в больших группах микроорганизмов. Эти структуры называются патоген-ассоциированными молекулярными образцами (РАМР - от англ. «pathogen-associated molecular patterns»), а распознающие их рецепторы врожденной иммунной системы – образ распознающими рецепторами (PRR- от англ. «pattern-recognition receptors») [130]. Взаимодействие PRR с РАМР - ключевой момент в активации циркулирующих клеток воспаления (нейтрофилы, макрофаги, базофилы и НК- клетки) и резидентных клеток клубочков в ответ на патогены.

Система комплемента активируется ускоренным способом по альтернативному пути [202; 112]. Потому что система комплемента и ее регуляторные белки являются также древними компонентами

естественной резистентности, играющими важную роль в патогенезе ГН [152;132]. Альтернативный путь осуществляется путем активации СЗ напрямую поврежденными клетками, бактериальными и вирусными структурами - PAMP или DAMP [116].

Активация системы комплемента генерирует хемотоксический фактор C5a, привлекающий циркулирующие клетки воспаления, которые высвобождают медиаторы и повреждают клубочки. Образовавшийся в ходе активации компонентов комплемента мембраноатакующий комплекс C5b-C9 возбуждает резидентные клетки клубочков, которые с помощью продуцируемых ими медиаторов также участвуют в повреждении клубочков.

Известно, что цитокины это гормоноподобных белков и пептидов, которые осуществляют гуморальную связь между клетками иммунной системы и другими клетками организма [97; 89; 108; 120]. Провоспалительные цитокины обуславливают активацию местного воспаления и системного остро фазового ответа [119; 149; 105; 106]. В настоящее время доказано также способность IL-4 повышать уровень продукции IgE, так как под действием хемотоксического сигнала они направляются из сосудистого русла в ту область, где наиболее высока концентрация IL-1, прилипая к стенке сосуда или капилляра, проникают в участок повреждения[182; 108; 165; 164; 166].

IL-2-лимфокин, синтезирующийся ThO-, Th1-клетками, обладает ключевым иммунорегуляторным действием, контролируя пролиферацию и функции T-лимфоцитов, влияет на рост, дифференцировку и активацию моноцитов, макрофагов, эпидермальных клеток Лангерганса [164; 42; 176; 78; 79]. Данный цитокин активирует CD8*-лимфоциты.

В настоящее время доказано, что T-лимфоциты являются единственными клетками, экспрессирующими ген IL-2, и его экспрессия контролируется антигенраспознающим комплексом T-лимфоцитов [13; 134; 1]. По своим ходом IL-2 стимулирует синтез других цитокинов (IL-4, IL-6, IFN-γ) и является медиатором воспаления

и иммунного ответа, поддерживает длительную пролиферацию лимфоцитов в культуре, не обладает антигенной специфичностью и секретируется клетками в растворимой форме [162; 144]. Цитокины IL-2, IL-4 и IL-13 благоприятствуют образованию Th2-клеток продуцирующих IL-4 что приводит к развитию гиперчувствительность немедленного типа (ГЧНТ) с участием IgE и эозинофилов.

IL-2 оказывает влияние на баланс Th1/Th2, воздействуя аутокринно на Th1-клетки и паракринно на субпопуляцию Th2-клеток, также стимулирует активность CD8⁺-лимфоцитов и формирование популяции Т-клеток [134; 125; 1]. Кроме того, важным иммунологическим свойством IL-2 являются предохранение активированных Т-клеток от апоптоза [10; 29; 49; 164; 173].

На основании вышеперечисленных, можно сказать, что основное биологическое значение цитокинов - обеспечение кооперативных взаимодействий иммунокомпетентных клеток в иммунном ответе, а также - иммунобиологического надзора, направленного на защиту от экзогенных и эндогенных патогенов. Однако дисбаланс в продукции про- и противовоспалительных цитокинов может иметь патогенетическое значение при разрегулированном воспалении и аутоиммунной патологии.

Известно, что иммунопатологические процессы всегда развивается с образованием иммунных комплексов (ИК) и это активируют систему комплемента по классическому пути, что в свою очередь, приводит к продукции хемотаксических факторов. В дальнейшем формируются депозиты ИК, которые часто происходят местно *insitu*, благодаря тому, что иммуноглобулины присоединяются или к экзогенным антигенам, проникшим в клубочки, или же к эндогенным компонентам клубочков [186; 175; 141; 14; 145].

Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) формируются в условиях небольшого избытка антигенов, которые попадают в субэндотелиальные и мезангиальные пространства, где формируются более крупные решетки ИК. Настоящему времени выделяют три

основных механизма образования и отложения ИК в клубочках [129; 115; 34; 134; 117]. Во-первых, описан механизм вторичного отложения ИК в структурах клубочков путем пассивной задержки циркулирующих в крови ИК. Обсуждается два типа образования ИК *insitu* в зависимости от природы включающегося в ИК антигена. ИК могут формироваться *insitu*. Формирование ИК первого типа обусловлено проникающими в клубочковые структуры антигенами: в первую фазу процесса катионные антигены располагаются независимо от иммуноглобулиновых молекул в некоторых субэндотелиальных и мезангиальных сайтах (более крупные антигены) или в субэпителиальном пространстве под подоцитами (мелкие антигены); во вторую фазу процесса свободные антитела присоединяются к проникшим в клубочковые структуры антигенам и формируются комплексы антиген-антитело *insitu*. По второму типу формируются *insitu* ИК, включающие аутоантитела к нормальным клубочковым элементам.

Субэндотелиальные отложения ИК обуславливают экссудативное воспаление. Биологические свойства депозитов ИК, локализация их в различных структурах клубочков, механизмы их формирования и количество могут влиять на клинические проявления ГН. Отложения ИК в мезангиуме вызывают пролиферацию мезангиальных клеток и расширение мезангиального матрикса. Но, до сих пор не подтверждено, что пассивное отложение в гломерулах ИК за счет циркулирующих в крови способно вызвать развитие ГН [113; 117]. Субэпителиальное распределение ИК приводит к невоспалительному повреждению подоцитов, их слиянию и выраженной протеинурии [133; 12; 28; 117; 66]. При формировании ИК *insitu* обычно возникает местное повреждение тканей.

Маркерами повышенного риска хронического течения гломерулонефрита у детей в начальном периоде являются снижение уровня СЗ-, СЗa-компонентов комплемента, повышение содержания ФНО, СД25+-лимфоцитов, ЦИК, через 45 дней от момента

манифестации увеличение уровня CD95⁺-лимфоцитов, ИЛ-1Р, ФНО [21; 58; 60; 61; 86].

При хроническом течении гломерулонефрита у детей в течение первого года заболевания отмечается персистенция иммунного воспаления, проявляющегося повышенной экспрессией индукторного фактора апоптоза CD95, маркеров активации CD25, формированием дисбаланса про- (ИЛ-1Р, ФНО, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-4) цитокинов, коррелирующих с сохраняющимся снижением содержания С3-, С3а-компонентов комплемента, накоплением ЦИК [189; 200; 202].

В формировании местного воспаления в организме в целом играет роль активация гуморального и клеточного звена иммунитета с нарушением продукции цитокинов [189; 180; 198; 17]. При развитии хронического течения гломерулонефрита в отличие от острого иммунопатологические сдвиги характеризуется более устойчивыми и глубокими изменениями [93; 61]. Обобщая данные литературы можно заключить, что гиперпродукция и нарушения элиминации ЦИК, активации системы комплемента, накапливаясь на базальной мембране гломерулярных сосудов являются пусковым механизмом иммунопатологического процесса и развитие локальной воспалительной реакции при гломерулонефритах.

Таким образом, прогрессирования иммуновоспалительного повреждения в почечной ткани свидетельствует об отсутствии адекватной реакции системы противовоспалительной защиты организма которой является патогенетической основой формирования хронического течения гломерулонефрита, приводящий к ухудшению прогноза заболевания.

Основным клинико-лабораторным проявлением нефротической формы гломерулонефрита является нефротический синдром (НС), так как это клинико-лабораторный симптомокомплекс, который характеризуется протеинурией (более 2,5 г/сутки или 50 мг/кг массы тела), олигурией, отеками, гипопропротеинемией, гипоальбуминемией, гиперлипидемией, гиперкоагуляцией. НС это не самостоятельный

нозологический единиц, а является одним из синдромов почечных или внепочечных заболеваний. Актуальность данной проблемы в педиатрической практике связана со сложностью терапии и резистентностью к широко применяемым препаратам, такие как глюкокортикостероиды, цитостатики, НПВС.

В последние годы распространенность НС составляет 12-16 на 100 000 детского населения, так как выявляется от 2 до 7 новых случаев НС на 100 000 больных в возрасте до 18 лет.

Патогенетической точки зрения в результате повышения проницаемости почечного фильтра для белков на ранних стадиях нефротического синдрома развивается *протеинурия*, которой всегда связано со структурным и функциональным повреждением компонентов почечного клубочка. В этом процессе важную роль играют аутоиммунные механизмы, такие как активированные Т-лимфоциты продуцируют специфические цитокины, повреждающие клеточные мембраны и щелевые контакты подоцитов[195;196].

При развитии НС основным патогенетическим звеном являются повреждение подоцитов, нарушение связи «ножек» первичных отростков подоцитов с базальной мембраной стенки клубочкового капилляра, отслойка подоцитов от базальной мембраны, нарушение функционирования гломерулярного «сита» и зарядно- селективного барьера, обуславливающие возникновение массивной протеинурии [195; 196; 48; 200; 80].

В дальнейшем, вследствие повышенной потери белков с мочой отмечается снижение онкотического давления в крови, которой приводит движения задержанной жидкости по градиенту давления от сосудистого русла к тканям.

Таким образом, по всему организму постепенно формируется массивные нефротические отеки. Интенсивность развития нефротического отека зависит от уровня потери белка и активности компенсаторных механизмов организма. В настоящее время доказано,

что у детей в 10% случаев отечный синдром развивается из-за первичной задержки натрия в организме.

При клиническом наблюдении больных с нефротическим синдромом как первичный основной диагностический критерий патологического процесса являются отеки (рис. 1.1.1). Параллельно с этим уменьшается суточное количество мочи. В отличие от сердечных отеков при почечной патологии отеки сначала появляются на лице (утром) и на ногах (вечером, после длительной прогулки), а затем постепенно распространяются на все тело. Вначале консистенция отеков будет мягкие, симметричные, кожа на них горячая и сухая. При тяжелых формах нефротического синдрома в брюшной полости также наблюдаются периферические отеки в виде асцита, гидроторакса, гидроперикарда, что ухудшает состояние ребенка и трудно поддается на лечению.



Рис.1.1.1. Нефротический синдром («анасарка»).

Нефротическому синдрому при остром и хроническом гломерулонефрите часто предшествуют:

- бактериальная инфекция (в том числе стрептококк, стафилококк, бацилла);
- вирусная инфекция (в том числе вирус парагриппа, influenza, гепатита А,В, аденовирусы);
- вирусно-бактериальные инфекции (наличие хронических очагов инфекции, тонзиллит, гайморит, фарингит, аденоиды, бронхит, пневмония и др.)
- переохлаждение организма, которой предшествует обострение хронической инфекции организма;
- вакцинация (введение вакцин, белковых препаратов, укусы пчел, которые вызывают аутоиммунных реакций в организме).

Обычно клиник-о-лабораторные симптомы нефротической формы гломерулонефрита проявляется через 7-14- 21 день после начала инфекции или обострения хронической очаг инфекции.

В настоящее время клинко-иммунологические исследования подтверждали, что НС - это иммуноопосредованное заболевание, при котором подоциты повреждаются циркулирующими цитокинами - IL-4, IL-13, образование которых связано с активацией Th2-клеток, регулирующих клеток гуморального механизма адаптивного иммунитета [195;196; 193]. Как указывали, при гломерулопатии иммунный комплекс (ИК) формируются *insitu* в результате взаимодействия аутоантител с соответствующими аутогенами подоцитов. В составе ИК идентифицировано два антигена, один из которых - нейтральная эндопептидаза, вовлеченная в развитие мембранозная нефропатия (МНП). Повреждение подоцитов при мембранозной нефропатии опосредовано иммунным комплексом, системой комплемента и связано с генетическими факторами организма[183; 137; 200; 185].

В качестве ключевого звена патогенеза фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) до недавнего времени считали дисфункцию в системе Т-клеточного иммунитета, обуславливающую гиперпродукцию активированными лимфоцитами цитокина - IL-2. Предполагалось, что мишенью последнего становится гломерулярная базальная мембрана, теряющая анионный заряд, в результате чего возникает протеинурия [141].

Гиперлипидемии и липидурии играют определенную роль в развитии и прогрессировании ФСГС, способствующим уменьшению васкулярной продукции вазодилататоров (простациклин) и увеличению продукции вазоконстрикторов (тромбоксан А2), которой обуславливает развитие артериальной гипертензии и повышение клубочковой проницаемости для белков.

Отрицательный заряд базальной мембраны могут нейтрализовать липопротеиды низкой и очень низкой плотности, которые не проходят через гломерулярный барьер почек. Анионные и структурные изменения гломерулярной базальной мембраны, интрагломерулярные отложения гиалина и липидов, пролиферация мезангиальных клеток, разрастание мезангиального матрикса, склеротическая адгезия к капсуле Боумана-Шумлянского приводят к образованию участков гиалиноза и склероза в клубочках.

В настоящее время также доказано, что в прогрессировании склеротических изменений в почках большое значение придаётся компоненту экстрацеллюлярного матрикса - фибропектину, интенсивность отложения которого в клубочках находится в прямой зависимости от выраженности пролиферации мезангиальных клеток и распространенности склероза [142; 131; 151; 147].

Таким образом, механизм развития НС сложный процесс так как существуют литературные данные об ассоциации НС с дисбалансом функции Т-клеток и преобладанием продукции цитокинов либо группы Th1, либо Th2, вызывающих повреждение подоцитов, эпителиальных клеток клубочков, ответственных за синтез отрицательно заряженных

протогликанов и сиалопротеинов, входящих в состав гломерулярной базальной мембраны.

Снижение продукции этих компонентов свою очередь приводит к нарушению гломерулярного барьера и повышению проницаемости клубочкового фильтра для белка, в том числе альбумина и к возникновению массивной протеинурии, к снижению онкотического давления с развитием отеков [164;158; 151; 156].

Нефротическим синдромом чаще болеют мальчики и в большинстве случаев заболевания начинается в возрасте 2-7 лет. Отеки, связанный с гипопротеинурией, развивается постепенно и обусловлен в основном снижением онкотического давления. У таких детей отечный синдром чаще всего развивается постепенно и начинается с того, что сначала по утрам появляется отечность под глазами, в области лодыжек. Это может быть характерно в части случаев и для латентной формы заболевания.

Начало нефротического синдрома у мальчиков нередко латентное или постепенное с нарастанием клинико-лабораторных симптомов. Затем присоединяются клинические симптомы, характерные для эндогенной интоксикации организма: снижение аппетита, чаще «меловая» бледность, утомляемость, вялость. Появляются олигурия (диурез менее 1/3 от выпитой жидкости), отеки (чаще распространенные вплоть до асцита, анасарки). АД нормальное или повышенное.

Наблюдаются изменения со стороны различных внутренних органов и систем. *Дыхательная система:* при остром течении и бурном нарастании нефротического отека возможны интерстициальные изменения и отек легкого, гидроторакс, ателектаз легкого, бронхопневмония. *Сердечно-сосудистая система:* характерно приглушение тонов, тахикардия (при гипокалиемии), брадикардия (при гиперкалиемии), в первые дни заболевания наблюдается нерезко выраженное повышение АД. *Желудочно-кишечный тракт:* в начале заболевания или в первые дни болезни часто отмечается тошнота, рвота, которые связаны с азотемией и электролитными нарушениями в

организме. *Гепато-билиарный тракт:* отмечается умеренное увеличение печени и селезенки - гепатоспленомегалия. *Мочевыделительная система:* отмечается положительные симптомы поколачивания в проекции почек, олигурия, при тяжелом течении возможно анурия.

На основании вышеизложенных можно сказать, в настоящее время необходимо разработать адекватных клинико-лабораторных критериев дифференциации ранних стадий различных клинических форм НС у детей. Так как течение ХГН зависит от разнообразных клеточно-опосредованных, иммунопатологических реакций, приводящих повреждению гломерулы [18; 50; 177; 147]. Инфильтрация гломерулы лимфоцитами, моноцитами и пролиферация резидентных гломерулярных клеток составляют основу формирования пролиферативных вариантов ХГН, такие как мезангиопролиферативный, мезангиокапиллярный, экстракапиллярный. При таких случаях прогрессирование гломерулонефрита зависит от склероза гломерулы и интерстициальной ткани почек. Это подтверждает то, что до настоящего времени хронический гломерулонефрит остаётся одной из ведущих причин, приводящих к конечной стадии хронической почечной недостаточности. [179; 65; 78].

В настоящее время недостаточно изучены значение содержания цитокинов, в том числе IL-2 и IL-4, IL-6 и др., а также содержания C3, C4 компонентов комплемента при разных клинических вариантах нефротического синдрома и стадиях хронического гломерулонефрита с фоновой патологией, в том числе ЛД. Также недостаточно известно о влиянии отдельных лабораторных показателей активности заболевания и функционального состояния почек на сывороточные концентрации цитокинов и компонентов комплемента. Немногочисленны сведения об изменениях уровней содержания цитокинов IL-2, IL-4, IL-6 и др., и C3, C4 компонентов комплемента под воздействием иммунокоррекции, системной энзимотерапии (вобэнзим, флогензим, вобэ-мугос).

Известно, что в настоящее время установления патогенетической роли цитокинов IL-2, IL-4, IL-6 и др., и C3, C4 компонентов комплемента в патогенезе НС и ХГН является очевидным и необходимым. При этом большой интерес представляет раннее прогнозирование осложнения НС и ХГН всех стадий данного патологического процесса. Также представляет значительный интерес возможность использования таких маркеров иммунного процесса, как C3, C4 компонентов комплемента и иммуно-регуляторные цитокины (IL-2, IL-4 IL-6 и др.) для прогнозирования течения заболевания, эффективности проводимой терапии.

Изучение динамики концентрации иммуно-регуляторного цитокина (IL-2) и C3, C4 компонентов комплемента в ходе лечения различных вариантов нефротической формы хронического гломерулонефрита на фоне иммунодиатеза, в том числе ЛД, сопоставленное с особенностями клинико-лабораторного течения гломерулопатии позволит расширить представления о патогенезе НС и ХГН, максимально рано предсказывать характер клинико-иммунологического течения, возможные различные осложнения патологического процесса и развитие ХПН [4,5,6,8,6,7,191,194].

Таким образом, на основании вышеизложенного можно сказать то, что планируемое научное исследование позволит нам улучшить результаты лечения больных НС и ХГН при коморбидности с иммунодиатезом, в том числе ЛД, также уменьшить количество осложнений и инвалидизации больных, получив тем самым значительный экономический и социальный эффект.

§ 1.2. Современные взгляды об этиологии, патогенезе и осложнениях лимфатического диатеза у детей

Известно, что основоположником учения о конституции человека является Гиппократ (460-377 гг. до н.э.), который различал несколько типов конституции. Предложенные Гиппократом типы темперамента

человека (сангвиник, флегматик, холерик, меланхолик) явились дебютом развития конституциональной типологии.

Согласно определению, опубликованному в 3-м издании БМЭ, конституция (constitution-построение) - это совокупность относительно устойчивых морфологических, физиологических и метаболических свойств организма, обусловленных наследственностью (генотипом) и длительным действием факторов окружающей среды. Отмечанные свойства определяют реактивность организма.

Аномалия конституции (от греч. *anomalía*- отклонение от нормы) – с позиций онтогенеза это специфическая дисфункция созревания, перенапряжения в отдельных системах организма, которой следует понимать как совокупность конституциональных особенностей организма, которая определяет неадекватную реактивность на воздействию эндогенных и экзогенных факторов.

Диатезы (греч. «*diathesis*»-предрасположение), следует рассматривать не как «отклонения от нормального фенотипа», а как особенность здоровья. По данным ВОЗ существует 17 типов диатеза. С углублением знаний об особенностях метаболизма, предрасполагающих к определенным заболеваниям, их число будет нарастать. В литературе на протяжении многих лет описываются в основном 4 типа диатезов: **аллергический, экссудативно-катаральный, лимфатический (лимфатико-гипопластический), нервно-артритический** [29,30]. В связи с этим под диатезом следует понимать генетически детерминированную особенность обмена веществ (метаболическую индивидуальность), определяющую своеобразие реактивности организма и предрасполагающую к определенной группе заболеваний.

Иммунодиатезы - это предрасположенность детей к иммунопатологическим реакциям, которая до определенного возраста может оставаться скрытой. Одним из самых распространенных видов иммунодиатезов является **аллергический диатез**.

Аллергический диатез включает два вида предрасположенности: 1) к болезням атопической природы (атопический диатез). 2) к аутоиммунным (аутоаллергическим) заболеваниям (аутоиммунный диатез).

Атопический диатез предрасполагает к таким заболеваниям, как поллиноз, аллергический ринит, конъюнктивит, гастрит мигрен, экзема, нейродермит, крапивница, бронхиальная астма и полиорганные виды патологии.

Аутоаллергический (аутоиммунный) диатез представляет собой состояние, характеризующееся наследственным предрасположением к аутоиммунным заболеваниям, при которых наследственная предрасположенность «реализуется» в болезнь при неблагоприятных воздействиях факторов внешней среды. Аутоиммунный диатез характеризуется высоким риском нарушения тканевого гомеостаза организма, обеспечиваемого в норме иммунной системы, так как при этом приобретают антигенные свойства собственные клетки и ткани организма. К заболеваниям аутоиммунного генеза относятся аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунный агранулоцитоз, системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, дерматомиозит, ревматоидный артрит, острая ревматическая лихорадка, аутоиммунный хронический гепатит, аутоиммунный тиреоидит, диффузный гломерулонефрит, поствакцинальный энцефаломиелит). Общей чертой этих заболеваний является хроническое прогрессирующее течение, приводящее к тяжелым необратимым нарушениям в организме.

Лимфатический (лимфатико-гипопластический) диатез (ЛД) – представляет собой особую форму иммунопатологического предрасположения к хроническому течению воспалительных процессов.

В этиологии ЛД играют важную роль воздействие различных экзогенных факторов и наследственная предрасположенность к развитию диатеза. ЛД на 1,5-2,0 раза больше встречается у мальчиков,

чем у девочек, а также в 70-80% случаев наблюдается увеличение тимуса и патологическое течение беременности и родов у матери. У родителей детей с ЛД чаще выявляется хронический очаг инфекции, высокая аллергизация и наследственная предрасположенность к эндокринным патологиям [31,32].

Для клиники ЛД характерно бледность, слабо развитая мускулатура, «аденоидный вид», вялость, гипотония, чаще признаки паратрофии, увеличение периферических лимфатических узлов при отсутствии признаков инфекции, дисфункции симпато-адреналовой системы, гипо-, дисфункции вилочковой железы, надпочечников, щитовидной железы, нарушение адаптации ребенка к изменением окружающей среды.

Этиологические факторы – физико-химическое воздействие на плод: УВЧ, рентгеновское облучение, ацетон, алкоголь; внутриутробная гипоксия, вирусно-бактериальные, аллергические, аутоаллергические, эндокринные, неврологические поражения, стрессовые воздействия в ante-, постнатальном периоде

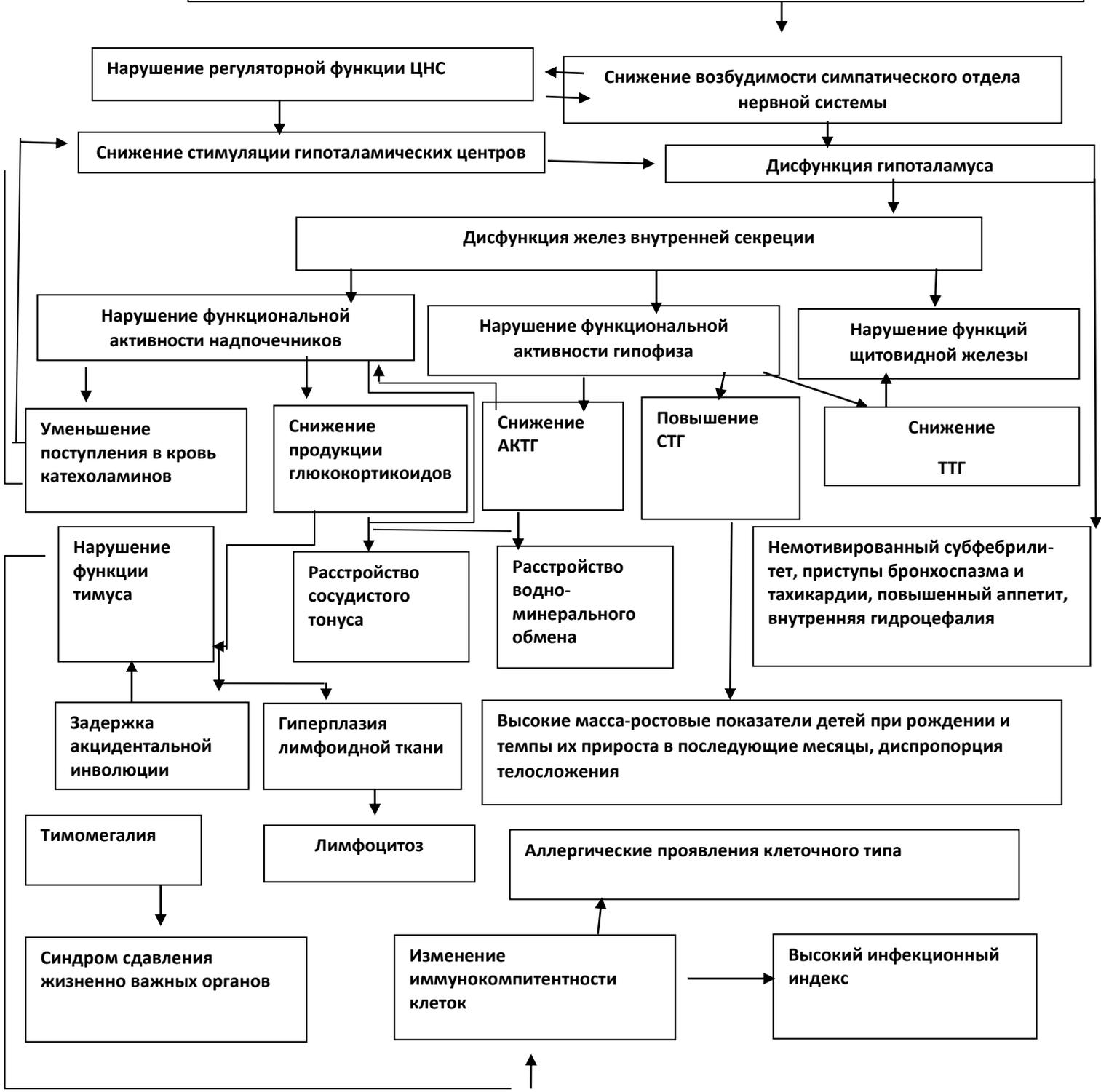


Рис.1.2.2. Патогенез развития лимфатического диатеза. (Баранов А.А. 1997.)

На рисунке показано, что в патогенезе развития ЛД основную роль играет патологическое течение беременности, воздействие на ЦНС различных стрессовых факторов в анте- и постнатальном периоде, тяжелые хронические инфекции, аллергические и аутоаллергические реакции, а также эндокринные и неврологические воздействия (рис.1.2.2.). Вследствие чего, снижаются стимуляция гипоталамического центра и возбуждения симпатического отдела нервной системы. В исходе развивается дисфункция гипоталамуса, которая приводит к снижению функциональной активности секреции внутренних желез (гипофиз, надпочечник, щитовидная железа) и функции тимуса.

Вследствие снижения функциональной активности надпочечника уменьшаются продукция глюкокортикоидов и содержание в крови катехоламинов (адреналин, норадреналин, дофамин). Это приводит к нарушению водно-солевого обмена (задержка в организме натрия, хлоридов, воды), сосудистой дистонии, задержке инволюции тимуса, тимомегалии, что способствует в дальнейшем развитие синдрома вторичной тимусзависимой иммунологической недостаточности [33]. В результате дисфункции гипофиза при ЛД снижается продукция АКТГ и ТТГ, а продукция СТГ повышается, которая клинически проявляется рождением ребенка с крупным весом, диспропорцией телосложения. В постнатальном периоде наблюдаются также повышенный аппетит, беспричинный субфебрилитет, частый приступ бронхоспазма, тахикардия и внутренняя гидроцефалия [34].

Известно, что гормоны тимуса в своем очереди стимулируют гормональной функции щитовидной железы и надпочечника. Секреторная функция тимуса проявляется в виде выделением гормонов тимулина, α -1-тимозина, тимопоэтина из субкапсулярных и медулярных эпителиальных клеток, которая осуществляется под воздействием гормонов эндокринных желез (АКТГ, СТГ, рилизинг-фактор, инсулин). [32,33,34].

На основании выше изложенного можно подтвердить, что гормоны тимуса участвуют в регуляции функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем, а также как иммунокомпетентный орган, дисфункция тимуса приводит к недостаточности клеточного и гуморального звена иммунитета. При этом отмечается снижение в крови тимического фактора (тимозин), Т-лимфоцитов (СД3), Т-хелперов (СД4), Т-супрессоров (СД8), иммуноглобулина А (IgA); повышение В-лимфоцитов (СД19), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), IgM, IgG, IgE. Повышение показателя в крови IgE объясняется тем, что неоднократное действие антигена на организм (частые ОРВИ, тонзиллит, гайморит, отит, бронхит, пневмония, диарея и др.) приводит к развитию аллергических реакций I-II типа.

Таким образом, у детей с ЛД вследствие патологического течения беременности и родов у матери еще в онтогенезе формируется дисбаланс иммунной системы плода. Поэтому в постнатальном периоде у таких детей чаще развивается синдром **неклассифицируемой иммунной недостаточности** [35,36].

У таких детей всегда отмечается недостаточность местного и общего иммунитета различных органов и систем организма. Вследствие чего чаще наблюдается увеличение частоты заболеваемости с интеркуррентными и хроническими патологиями в течении года, такие как ОРВИ, тонзиллит, отит, гайморит, аденоиды и др. У детей с ЛД поствакцинальный период часто протекает часто осложненным. Поэтому вакцинацию у таких детей проводится индивидуально, после уточнением диспансерной группы.

Для ЛД характерны различные фенотипические и генотипические синдромы, которые являются как клинические диагностические критерии при постановке диагноза [32,33,37].

Лимфопролиферативный синдром: характеризуется генерализованной, стойкой увеличением периферических лимфатических узлов, диффузной гиперплазией лимфоидной ткани

(рис.1.2.3) и вилочковой железы (рис.1.2.4), вялостью, бледностью «аденоидный вид»ом (рис.1.2.5);



Рис.1.2.3.Стойкое увеличение периферических лимфоузлов при ЛД

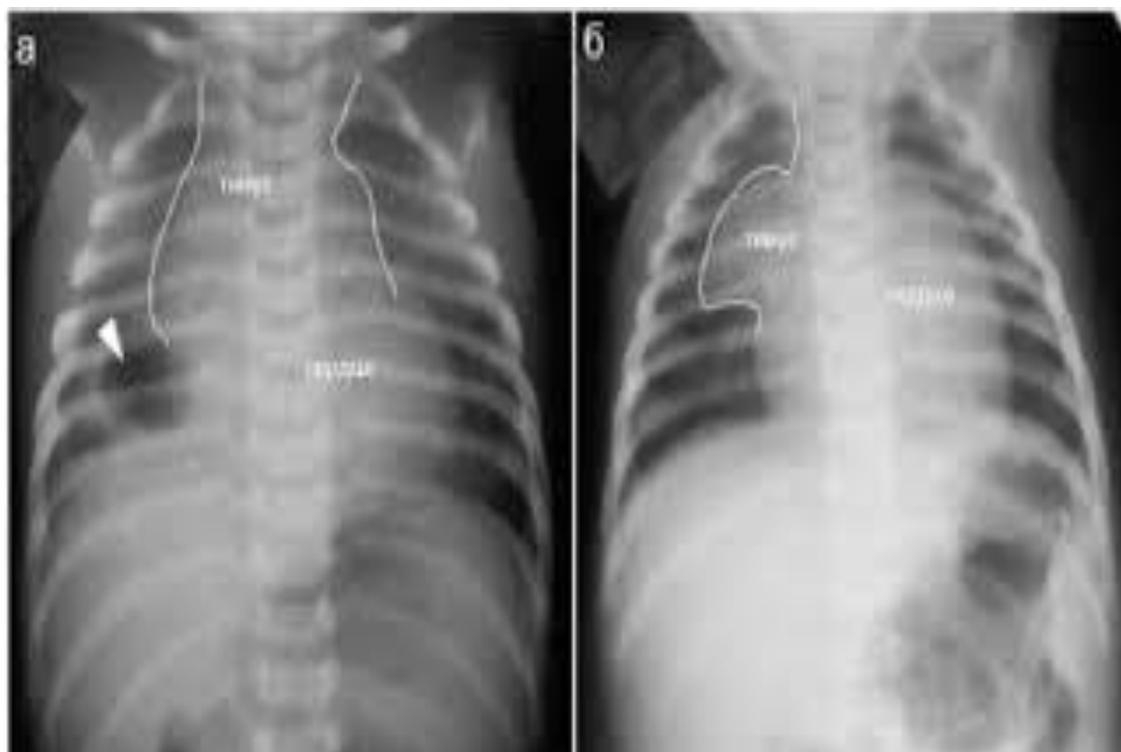


Рис.1.2.4. Тимомегалия при ЛД (а-симметричное, б-несимметричное)



Рис.1.2.5. «Аденоидный вид» при ЛД

Эндокринопатический синдром: характерно гипоплазия, дисплазия внутренних и наружных половых органов (крипторхизм, фимоз, гипоплазия влагалища, матки) (рис.1.2.6);

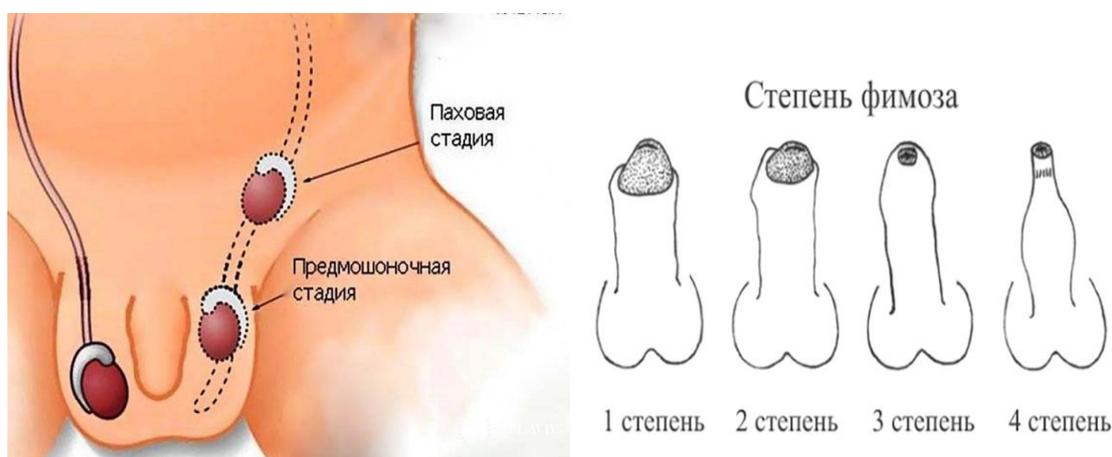


Рис.1.2.6. Крипторхизм и фимоз при ЛД.

Дизонтогенетический синдром: характерно гипоплазия крупных сосудов, сердца и почек (рис.1.2.7);

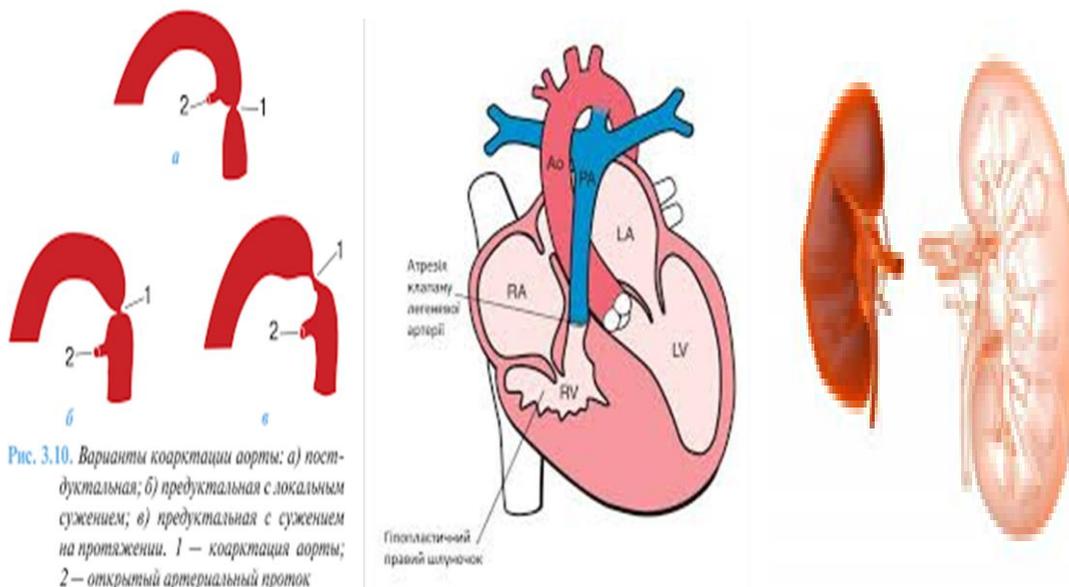


Рис.1.2.7. Гипоплазия крупных сосудов, сердца и почек при ЛД.

Синдром симпато-адреналовой и глюкокортикоидной недостаточности: характерно паратрофия, мраморность кожных покровов гипо- и дисфункция внутренних желез, гипотония, «status thymico-lymphaticus», коллаптоидное состояние, нарушение адаптации к окружающей среде, гипергидроз (рис.1.2.8);



Рис.1.2.8. Паратрофия и мраморность кожных покровов при ЛД.

Известно, что за последние 10-15 лет было выполнено достаточно большое число работ, посвященных изучению показателей иммунного статуса при НС у детей, в том числе и при ХГН. Несмотря на это и на основании повседневных клинических наблюдений больных можно сказать, что течение нефротической формы ХГН у детей с ЛД может иметь свои специфические особенности по клинико-иммунологическим сдвигам и параметрам иммунологической реактивности, так как у таких детей гломерулонефрит развивается на фоне уже имеющегося иммунодефицитного состояния организма.

Клинический анализ причин частых обострений и рецидивов, формирование стероидозависимой и стероидорезистентной формы нефротического синдрома и ХГН, а также частый переход в ХПН подтверждает, что в развитии таких форм заболеваний определенное место занимает именно коморбидное течение с иммунодефицитом, в том числе ЛД.

§ 1.3. Патогенетические механизмы действия системной энзимотерапии

В настоящее время лечение гломерулонефрита (ГН), в том числе нефротического синдрома (НС) включает в себя несколько компонентов, важнейшим из которых, наряду с этиотропной (антибиотики при манифестации заболевания), симптоматической (диуретики, антигипертензивные препараты), является патогенетическая терапия с применением кортикостероидов и цитостатиков. Клинически важную роль играет ответ на проводимую терапию кортикостероидами, когда заболевание может проявляться в стероидочувствительной, стероидозависимой и стероидорезистентной форме [57; 148; 123; 154; 94; 150; 157; 64].

Ход лечения, прогноз, клинический исход во многом зависят от стероидочувствительности больного ГН. В то же время, стероидочувствительность может изменяться в ходе проведения патогенетической терапии кортикостероидами, поэтому огромное значение придается возможности предсказать появление стероид

резистентности у больных ГН с целью максимально ранней коррекции проводимого лечения со сменой модальности иммуносупрессивной терапии [163; 192; 94; 158; 75; 76].

Общими показаниями для назначения кортикостероидов являются: выраженная активность почечного процесса без выраженной гипертонии и гематурии. Кортикостероиды противопоказаны при гипертоническом и смешанном вариантах ГН, основой патогенетической терапии которых выступают цитостатики (азатиоприн, циклофосфамид, хлорамбуцил). Иммуновоспалительная природа ГН предполагает использование в качестве основного патогенетического подхода к лечению данного заболевания различных групп иммунодепрессантов (кортикостероиды - КС, цитостатики, циклоспорин А, ритуксимаб, микофенолат, такролимус) и плазмафереза. При легком течении, в частности при латентном варианте ГН, в качестве патогенетического средства рекомендуется назначение нестероидных противовоспалительных препаратов и аминохинолиновых препаратов (делагил, резорхин, плаквенил) [113; 190; 94; 159; 102].

В клинической практике часто возникают затруднения в своевременном назначении активной патогенетической терапии из-за неопределенности клинического варианта ГН в связи с отсутствием предикторов развития конкретных вариантов заболевания, в том числе ГН проткавший на фоне вторичной иммунологической недостаточности.

В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты СРНС у детей [71; 15; 72; 201]. Положительный ответ на иммуносупрессивную терапию в виде развития полной или даже частичной ремиссии СРНС является наиболее значимым клиническим индикатором благоприятного прогноза заболевания и рассматривается большинством исследователей как более важный, чем первоначальный гистологический вариант патологии, предиктор прогноза [81; 138; 170; 118].

Стероид-резистентный нефротический синдром (СРНС) наблюдается у 15–20% детей с нефротическим синдромом и

характеризуется прогрессирующим течением с формированием хронической почечной недостаточности более чем у 50 % пациентов в течение 5–10 лет.

Нефротический синдром с минимальными изменениями (НСМИ) преобладает в структуре первичного НС у детей (80%) и характеризуется:

1) началом заболевания с 1 до 7 лет в 80%, с 7 до 14 лет в 20%, чаще у мальчиков (2:1); у детей, имеющих клинические проявления аллергии и

сенсibilизацию к аллергенам или латентную сенсibilизацию в 75–80%;

2) отсутствием гематурии, артериальной гипертензии и нарушения функции почек;

3) симптомокомплексом чистого НС (протеинурия $1\text{г}/\text{м}^2/\text{сут}$ или $40\text{ мг}/\text{м}^2/\text{час}$, мочевого протеин/ креатининовый индекс более $0,2\text{ г}/\text{ммоль}$, гипоальбуминемия, равная или менее $25\text{ г}/\text{л}$, диспротеинемия, гиперлипидемия типов 2 а, б, отеки);

4) минимальными изменениями по результатам светооптической и электронной микроскопии;

5) гормоночувствительностью и наступлением полной клинико-лабораторной ремиссии в дебюте и рецидиве;

б) благоприятным прогнозом с исходом в клиническое выздоровление в большинстве случаев.

7) дебютом с исходом в ремиссию без рецидивов (20–30%), рецидивирующим и часто рецидивирующим течением (70–80%);

Проведение биопсии почки обосновано детям с первым эпизодом НС и сохранной почечной функцией в случае гормон резистентности (1–5%) и при последующих гормон резистентных, реже зависимых рецидивах. Диагноз НСМИ устанавливают у детей (1–14 лет) на основании клиники чистого НС, сохранной функции почек, гормон чувствительности, не прибегая к биопсии почки. Первоначальную кортикостероидную терапию следует начинать у детей 1–14 лет с чистым НС (при отсутствии гематурии, артериальной

гипертензии, нарушения функции почек), не прибегая к биопсии почки [169; 8; 135; 124].

Педиатрически-нефрологическими школами разработана стратегия лечения дебюта, рецидивирующего и часто рецидивирующего, гормонозависимого и гормонорезистентного, со стероидной токсичностью НС у детей.

Более 30 лет тому назад немецкая фармацевтическая фирма МУКОС-ФАРМА ввела в употребление препарат Вобэнзим (Wobenzym), разработанный М.Вольфом и К. Рансбергом. Системная энзимотерапия (СЭТ) – современный метод лечения, основанный на кооперативном воздействии целенаправленно составленных смесей протеолитических ферментов (энзимов) на весь организм в целом. С тех пор СЭТ успешно используются в клинической практике многих стран в различных областях терапии, хирургии, гинекологии и педиатрии при лечении острых и хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний [Emancipator S.N., 1989; Inderst R., 1992; Keller R., 1994; Klaschra F., 1996; Мазурова В.И., 1999; Лысикова М., 2004].

Полиэнзимные препараты воздействуют на **ключевые** физиологические и патофизиологические процессы в организме, они обладают эффективным противовоспалительным, противоотечным, фибринолитическим, антиагрегантным, иммуномодулирующим и вторичным анальгезирующим свойствами [Веремеенко К.Н., 2000; Keller R., 1994; Lehmann P.V., 1996; Korpan M.I., 1997; Мазуров В.И., 1999; 2002].

В последние годы спектр показаний для СЭТ распространился и на другие области медицины, в первую очередь на терапию вирусных заболеваний и злокачественных опухолей.

В препаратах СЭТ используются протеиназы как животного (трипсин, химотрипсин, амилаза, липаза, панкреатин), так и растительного (бромелаин, папаин) происхождения, а также рутин, которой обладает противовоспалительными свойствами, стабилизируют эндотелий сосудов, снижает проницаемость сосудистой стенки и

связывает свободные радикальные группы (таблица-1.3.1). Энзимы, содержащиеся в препаратах СЭТ, относятся к группе гидролаз. Основой этих препаратов являются высоко очищенные протеиназы.

Таблица-1.3.1

СОСТАВ ЭНЗИМНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Компоненты 1таблетки (мг)	ВОБЭНЗИМ	ФЛОГЭНЗИМ	ВОБЭ-МУГОС
Трипсин	24	48	40
Химотрипсин	1	-	40
Бромелаин	45	90	-
Папаин	60	-	100
Амилаза	10	-	-
Липаза	10	-	-
Панкреатин	100	-	-
Рутин	50	100	-

При непосредственном участии этих препаратов уменьшается инфильтрация интерстиция плазматическими белками и повышается элиминация белкового детрита и депозитов фибрина в зоне воспаления. Это в свою очередь, обеспечивает восстановление микроциркуляции, утилизацию продуктов воспаления, а также улучшение снабжения тканей кислородом и питательными веществами (рис.1.3.1).

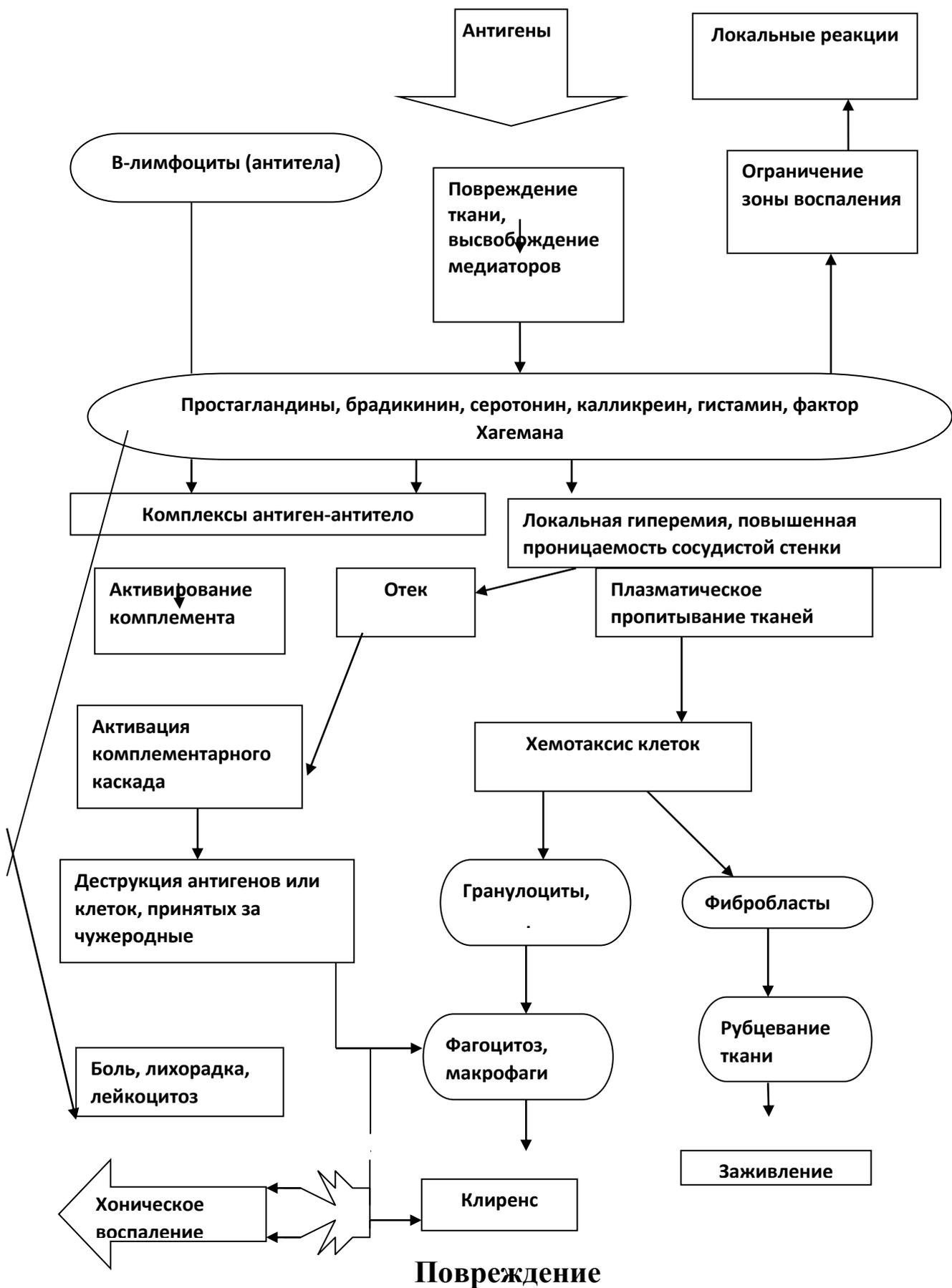


Рис.1.3.1. Схема воспалительного процесса

Благодаря тому, что энзимы воздействуют на каузальные факторы острого воспалительного процесса, они оказывают вторичное анальгезирующее действие, что способствует облегчению страданий больных [Haynes B., 1991].

В отличие от аутоиммунных препаратов энзимы действуют более физиологично. Вместе с тем, следует отметить, что рутин, входящий в состав энзимных препаратов, нормализует проницаемость сосудистой стенки, уменьшая таким образом выраженность отека [Вальд М., 2000; Романова С.В., 2004; Тиллаева Г.С., 2005; Aoki S., 1993; Haynes B., 1991]. Энзимные препараты способствуют физиологическому протеканию воспалительного процесса, предотвращая при этом его патологическое развитие. Тем самым предупреждается развитие хронических рецидивирующих воспалительных процессов, нередко индуцирующих **аутоиммунные заболевания**.

Влияние энзимных препаратов на фибринолитическую активность, а также на образование фибрина с индуцированным тромбозом было исследовано в многочисленных экспериментах. При этом было многократно подтверждено наличие у энзимных препаратов положительного эффекта. Проведенные исследования Inderst R. (1992), показали что бромелаин ингибирует агрегацию тромбоцитов, с одной стороны, снижая концентрацию тромбоксана, а с другой стороны – блокируя процесс агрегации, зависящий от АДФ [Guo Y., 1994]. Имеются многочисленные данные о влиянии указанных энзимов на процессы коагуляции. Так как процессы коагуляции и фибринолиза включают в себя реакции, в которых участвуют тромбоциты, эндотелий сосудов и ряд специальных протеинов, содержащихся в плазме крови, в интерстициальной жидкости и обеспечивающих функционально-динамическое равновесие этих систем [Врееменко К.М., 2002; Kleef R., 1996].

Существует мнение, что большая группа молекул, которую включает в себя это семейство, является точкой приложения энзимных препаратов [Kunze R., 1991; 1992; Wolf M., 1970]. Было установлено,

что специальные гликопротеиновые структуры обнаруживаемые на поверхности клеток крови и эндотелия сосудов, обуславливают специфический межклеточный контакт, играющий определенную роль в адгезии и последующей агрегации клеток крови. В настоящее время **адгезивные молекулы** являются предметом интенсивных исследований, так как адгезия является лишь одной из функций этих молекул, причем не обязательно основной. Адгезивные молекулы относят к семейству **иммуноглобулинов**.

С помощью препарата Вобэнзим также оказалось возможным предотвращать образование фибрина при смешивании плазмы с коагулазой. J.P. Guggenbichler (1987) определял образование фибрина в 10-минутных интервалах и выявил прямую корреляцию между интенсивностью подавления образования фибрина и концентрацией препарата Вобензим.

Известно, что регуляция воспалительных и иммунных реакций осуществляется с помощью иммунокомпетентных клеток и различных цитокинов (противовоспалительных-ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10), также посредством экспрессии или супрессии регулирующих рецепторов и адгезивных молекул. Существенная роль в регуляции этих процессов принадлежит антипротеиназной системе, которая совместно с сывороточными гидролазами контролирует распределение, уровень активности и деградации ключевых цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, интерферонов и др.). При этом цитокины и адгезивные молекулы оказывают регулирующее влияние друг на друга. Следует отметить, что растворимые рецепторы и антитела, связываясь с цитокинами, также могут принимать участие в регуляции иммунновоспалительных процессов и в формировании патогенетических механизмов многих заболеваний внутренних органов [Abe Y. 1992; 1994; Aggarwal V.V., 1990].

Важным также является тот факт, что в отличие от иммунных регуляторных систем, активация которых происходит только при определенных условиях, протеолитическая сывороточная система

является постоянно функционирующей неспецифической регуляторной системой. Она реагирует на любые изменения гомеостаза и способствует поддержанию иммунного баланса в организме [Emeis J.J., 1992]. Гидролазы, продуцирующиеся различными клетками, обладают способностью «расщеплять» или инактивировать цитокины, а также блокировать их продукцию. Наряду с этим они могут подавлять экспрессию цитокиновых рецепторов, осуществлять их шединг (физиологическое отщепление и резорбция выполнивших свою функцию рецептора), а также снижать активность адгезивных молекул [Carlin C., 1994; Killian C.S., 1993; Porteu F., 1991].

Известно, что аутоагрессия лежит в основе патогенеза достаточно широкого спектра заболеваний, такие как ревматоидный артрит, хронический гломерулонефрит, системные васкулиты, хронический активный гепатит, болезнь Крона, рассеянный склероз и др. При этих заболеваниях, в отличие от физиологических защитных реакций, наблюдается длительное существование в организме **аутоантигенов**, что способствует развитию аутоиммунизации. Более того, при развитии подобных заболеваний появляются все новые аутоантигены [Duff G.W., 1994]. При нарушении иммунологической толерантности иммунокомпетентные клетки воспринимают собственные тканевые структуры как чужеродные антигены, в результате чего образуются аутоантитела и/или **аутореактивные Т-клетки**.

С другой стороны, снижение уровня супрессивных цитокинов способствует пролонгированию активности иммунной системы, что может стимулировать развитие аутоиммунных заболеваний. Кроме того, уровень цитокинов коррелируются с активностью заболевания и объемом пораженных тканей. Следует отметить, что дефицит стимулирующих и цитотоксических цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ФНО- α) ведет к нарушению системы защиты организма от различных инфекций и к пролиферации опухолевых клеток. Снижение продукции цитокинов с помощью моноклональных антител, растворимых рецепторов или блокаторов синтеза цитокинов положительно влияет на клиническое

течение болезни [Maini R.N., 1994; Schilltr J.H., 1992; Van Zee K.J., 1992; Yamada T., 1994].

Известно, что цитокины связываются с клетками-мишенями с помощью соответствующих цитокиновых рецепторов, в результате чего происходит передача сигнала на внутриклеточные структуры. Возможно, при утрате цитокиновых рецепторов блокируется выход цитокинов из клеток, однако клетки-мишени не теряют способность индуцировать экспрессию рецепторов под влиянием различных стимулов.

Более значимое место **в регуляции цитокинового баланса** в организме человека занимает восстановление физиологических цитокиновых взаимоотношений с помощью различных методов лечения. Данную проблему помогает решать именно **системная энзимотерапия**. Применение рекомбинантных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, интерферонов), рекомбинантных антител и растворимых рецепторов редко оказывается эффективным при лечении аутоиммунных заболеваний [Taguchi T., 1991]. Наряду с этим при использовании данных средств часто отмечаются побочные эффекты.

Протеолитические энзимы, в свою очередь, снижают экспрессию рецепторов и способствует их физиологическому шедингу. Конечным эффектом является уменьшение степени взаимодействия цитокинов с соответствующими популяциями клеток [Keller R., 1994; Мазурова В.И., 1999].

Общеизвестно, что заблокированные фагоцитарные клетки через некоторое время восстанавливают свои функции и начинают вновь экспрессировать Fc-рецепторы и принимать участие в расщеплении циркулирующих иммунных комплексов. При этом энзимы могут повышать цитотоксический противоопухолевой эффект моноцитов-макрофагов, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллерных клеток [Emancipator S.N., 1989; Trevanil A.S., 1994]. Следует отметить, что патологические иммунные комплексы, также α 2-макроглобулины при высоких концентрациях могут снижать

активность системы моноцит – макрофаг и нейтрофилов. Возможно, что Fc-рецепторы фагоцитов, циркулируя в свободной форме и осуществляя перекрестные модулирующие реакции, а также взаимодействуя с нерастворимыми иммунными комплексами и иммунокомпетентными клетками. Могут изменять их функциональную активность. Однако этот процесс не может протекать длительно в связи со снижением концентрации Fc-рецепторов в циркуляторном русле.

Гиперактивация иммунных клеток, повышение концентрации LFA-1 и ICAM-1 индуцируют неконтролируемые иммунные реакции, стимулирующие развитие воспалительного процесса. Протеолитические энзимы могут блокировать данный процесс как за счет влияния на метаболизм клеток, так и за счет снижения активности адгезивных молекул [Callard R.E., 1994; Trevanil A.S., 1994].

При введении энзимных препаратов повышается гидролитическая активность сыворотки крови, что ведет к стимуляции фагоцитоза и усилению клиренса иммунных комплексов с увеличением их фрагментации [Gebauer F., 1993; Tax W.J., 1990; Steffen C., 1983; 1985; 1987]. Образование иммунных комплексов является физиологической защитной реакцией организма, направленной на распознавание и элиминацию таких антигенных структур, как вирусы, бактерии, токсины и измененные собственные клетки.

Исследования, проведенные С. Steffen и J. Menzel (1983; 1985; 1987), показали, что результатом системной энзимотерапии является резкое снижение концентрации циркулирующих иммунных комплексов, а также предупреждение их осаждения и связывания с тканями [Steffen C., 1983; 1985]. СЭТ также угнетает продукцию вновь синтезируемых иммунных комплексов.

Основные эффекты СЭТ в отношении иммунной системы следующие (таблица-1.3.2).

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЭНЗИМОВ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ

Стимуляция и регуляция макрофагов, моноцитов и др.	Регуляция уровня цитокинов	Регуляция уровня ЦИК	Регуляция уровня адгезивных молекул
1. Стимулируют иммунные клетки продуцирующие цитокины, способствуют элиминации супрессорных факторов иммуноцитов	1. Снижают высокие уровни полимеризованных цитокинов и комплексов цитокин-рецептор.	1. Повышает клиренс патогенных ИК и фрагментация ИК. Стимулируют клетки системы мононуклеарных фагоцитов и нейтрофилов.	1. Повышают цитотоксическую активность моноцитов-макрофагов и естественных киллеров, повышают экспрессию ICAM, а также увеличивают продукцию цитокинов.
2. Повышают фагоцитарную активность клеток	2. Под действием энзимов $\alpha 2$ -макроглобулиновый рецептор ускоряет переход нативного $\alpha 2$ -макроглобулина «быструю» форму	2. Снижают активность системы комплемента, стимулирующей синтез патогенных ИК.	2. Снижают чрезмерную экспрессию адгезивных молекул.
3. Снижают уровень белков острой фазы	3. Устраняют причины подавления продукции $\alpha 2$ -макроглобулина макрофагами, что обеспечивает возможность регуляции цитокинового метаболизма	3. Подавляют образование иммунных депозитов в тканях.	

Таким образом, в настоящее время среди самых разных методов лечения воспалительных заболеваний системная энзимотерапия заняла

достойное место в практике врача. Применения системной энзимотерапии в педиатрии больше обусловлена влиянием именно на иммунную систему ребенка. Препараты СЭТ также широко применяются в разных отраслях медицины. Надеемся, что системная энзимотерапия будет широко применяться также и в педиатрической нефрологии.

Глава II. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ НЕФРОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ И ИММУНОДИАТЕЗЕ У ДЕТЕЙ

§ 2.1. Характеристика больных

На протяжении 2018-2020 гг. было проведено клинико-иммунологические исследования у 120 детей в возрасте от 7 до 11 лет. Из них: с нефротической формой ХГН- 35 детей, *1-группа*; с нефротической формой ХГН на фоне ЛД- 35 детей, *2-группа*; с ЛД- 25 детей, *3- группа* (рис.2.1.1).

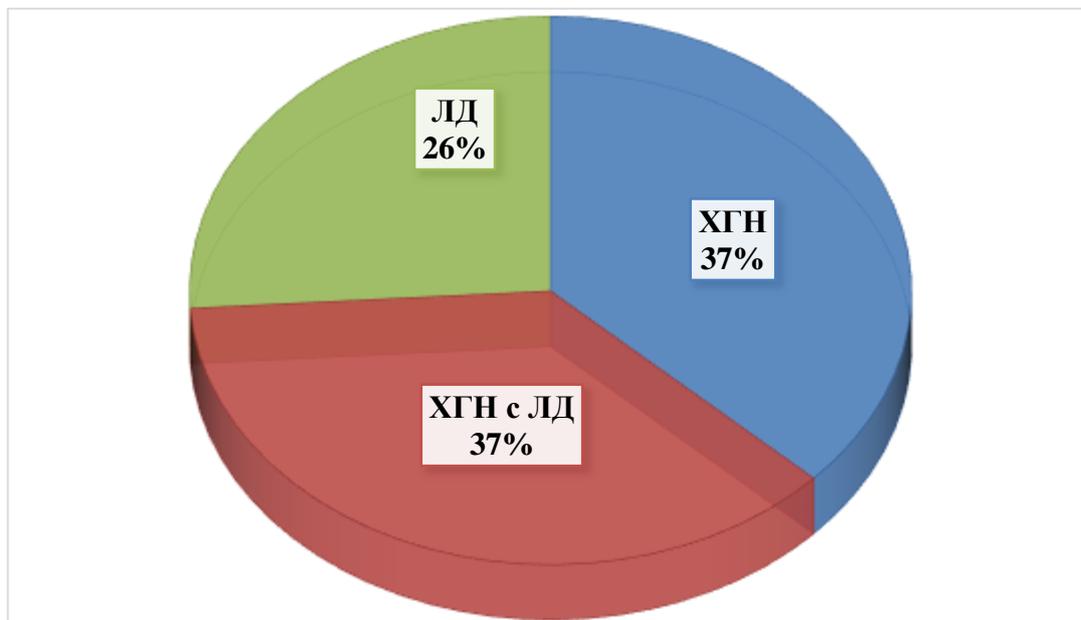


Рис.2.1.1. Распределение обследуемых детей по нозологии

Контрольную группу составили 25 практически здоровых детей в возрасте от 7 до 11 лет. Так как здоровыми считали детей не имеющих хронических очагов инфекции, не болевших острыми и хроническими инфекциями в течение последнего три месяца. До начала обследования мы разработали «карта обследования детей» соответственно по каждым нозологиям и диагноз ЛД у детей был поставлен после консультации эндокринолога. Мы не проводили базисную терапию детей с диагнозом ЛД. База исследований: кафедра "ПДБ, педиатрия и ВСД" Ургенчского

филиала ТМА, отделение детей старшего возраста ДМПМЦ Хорезмского вилоята, 3 - семейная поликлиника г. Ургенча, средняя школа №13 г. Ургенча.

При отборе больных учитывали возраст, преморбидный фон, степени тяжести болезни в целом. Распределение детей по полу и возрасту представлено в таблице 2.1.1.

Таблица -2.1.1.

Распределение обследованных детей по полу и возрасту

Пол	Всего, n=95					
	ХГН, n=35 1-группа		ХГН с ЛД, n=35 2-группа		ЛД, n=25 3-группа	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
мальчики	21	60,0	26	74,3	17	68,0
девочки	14	40,0	9	25,7	8	32,0
Возраст: 7-11 лет	35	100	35	100	25	100

Все обследованные дети были младшего школьного возраста, то есть до пубертатного периода. Выбор данной возрастной группы обусловлен особенностями физиологических сдвигов в иммунной системе у детей, то есть в процессе роста ребенка существуют определенные «критические» периоды развития иммунобиологической реактивности организма [14]. 7-11 лет относится к IV-критическому периоду, который имеет важное значение в манифестации ЛД и в усилении риска хронизации различных патологических процессов. На основании полученных результатов можно сказать (таблица -2.1.1.) что ЛД больше встречался у детей мужского пола (в 2-2,5 раза чаще), которые совпадают с данными литературы, так как в ней также указано, что ЛД в 1,5-2 раза чаще встречается у мальчиков [12].

Проанализировали характер течения нефротической формы ХГН в группах наблюдения. Рецидивирующее течение болезни статистически достоверно встречалось значительно чаще во 2-й группе- 12 (42,0%), чем в 1-й группе- 8 (22,9%) детей.

В результате своих научных исследований Elke Wuhl и Franz Schaefer подтвердили, что в течение ХБП у детей можно выделить три периода: 1-инициальный- длительность 3 года, сопровождающийся медленным улучшением функции почек; 2-период стабильной функции почек (у 50% детей), продолжительность 8 лет; 3-период прогрессивного снижения функции почек с исходом в терминальную стадию ХПН [28]. По данным литературы также известно, что особенностью течения ХБП у детей является нелинейное снижение функции почек, при этом критической точкой прогрессирования является пубертатный период [5].

Длительность заболевания у обследованных детей колебалась в широких пределах: в 1-й группе (ХГН) максимальное проявление клиники заболеваний было до 7 лет, в среднем составляя $3,7 \pm 1,6$ года; во 2-й группе (ХГН с ЛД) длительность заболеваний достигала до 9 лет, в среднем составляя $5,8 \pm 1,7$ года; в 3-й группе (ЛД) максимальная продолжительность диатеза составила до 11 лет, в среднем составляя $6,5 \pm 2,6$ лет, то есть клинические проявления ЛД у детей отмечались с раннего детского возраста.

Диагноз нефротический синдром (НС) был оформлен на основании мирового стандарта (протеинурия $1\text{г}/\text{м}^2/\text{сут}$, гипоальбунемия >25 г/л, диспротеинемия, гиперхолестеринемия, периферические отеки до анасарки), принятой по рекомендациям ISKDC (International study of Kidney Disease In Children) (1974-2009) и APN (Arbeitsgemeinschaft fur Paediatric Nephrology) (1974-2002), то есть для детей в возрасте 1-14 лет при сохранной функции почек диагноз НС оформляется без биопсии почек. Клинический диагноз был поставлен на основании анамнеза, клинико-лабораторных и функциональных методов исследований по классификации МКБ-10, а также клинико-лабораторных маркеров ЛД [15].

У наблюдаемых нами детей в результате изучения функционального состояния почек было отмечено: нарушение функции почек при ХГН - у 6 (17,1%), ХГН с ЛД - у 10 (28,6%) больных. Переход

в ХПН в 1-й группе был отмечен у 2 (5,7%), во 2-й группе у 4 (11,4%) больных.

Анализ распределения больных с позиции чувствительности к глюкокортикоидной терапии показал, что статистически достоверно выявлена в 1-й группе гормоночувствительность у 33 (94,3%) и гормонорезистентность у 2 (5,7%) больных. У детей 2-й группы гормоночувствительность - 24 (68,6%), гормонорезистентность- 3 (8,6%), в тоже время у 8 больных (22,8%) была выявлена гормонозависимая форма нефротической формы ХГН.

При изучении СКФ была определено, что разница в частоте различных стадий ХБП в группах была статистически недостоверна, однако выявлена следующая тенденция к прогрессированию ХБП: для детей 2-й группы (ХГН с ЛД) характерна меньшая частота I стадий ХБП при относительном увеличении числа детей со II, III стадией (1,5-2 раза чаще). Среднее значение СКФ у больных 2-группы составило $52,3 \pm 4,34$ мл/мин, что значительно меньше по сравнению с 1-группой $57,8 \pm 3,45$ мл/мин.

Больные с нефротической формой ХГН, как правило, госпитализировались на 3-5 день от начала болезни в периоде обострения заболевания. Диагноз ХГН нами были поставлены как следствием неизлеченного острого ГН, также первично хроническое течение заболевания.

С целью совершенствование терапии, иммунокоррекции и снижение стероидотоксичности у больных в период обострения нефротической формы ХГН в комплексную лечение включили препарата СЭТ **Вобэнзим** (Мукос Фарма, Германия, в таблетках, номер госрегистрации в Узбекистане Б-250-95 №1999) из расчета на 6 кг массы тела по 1 таблетке в сутки, в течение 1 мес [29]. Перед началом терапии больные были разделены на две группы: 15 детей получали традиционное лечение (I-группа), 20 детей в комплексной терапии получали препарат вобэнзим (II-группа) Из них: 35 детей с ХГН, 35 детей ХГН с ЛД. I-группа- с традиционной терапией получили ГКС

(преднизолон), антиагрегант (курантил), антикоагулянт (гепарин), диуретик (фуросемид, верошпирон), гипотензивный (эналаприл), а также симптоматическая терапия по показаниям.

Оценку терапии проводили на основании исчезновения клинических симптомов, нормализации лабораторных показателей, иммунопатологических сдвигов и длительности периода ремиссии, на основе чего были разработаны схемы лечения к применению вобэнзима. С целью оценки терапевтической эффективности СЭТ был проведен клинико-иммунологическое наблюдение 2-хкратно: до лечения, после лечения через 6 месяцев.

§ 2.2. Методы исследования.

Клиническое обследование предусматривало сбор анамнестических данных, включающий выяснение веса при рождении ребенка, перенесенные заболевания, высокий инфекционный индекс, сроков и характера начала заболевания, наследственная предрасположенность, оценку общего состояния, телосложение, кожных покровов, периферических лимфатических узлов, изменений со стороны мочевыделительной, сердечно-сосудистой, дыхательной, нейро-эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта и установления степени их поражения, а также выявления клинических маркеров ЛД, длительность и частоты заболеваемости детей в течении года. У наблюдаемых детей проводилось комплексное лабораторное и инструментальное обследование, которое включили клинические, лабораторные, иммунологические, функциональные методы исследования.

Всем детям проводились общеклинические анализы крови и мочи.

Биохимический анализ крови предусматривал определение общего белка и белковых фракций, мочевины, креатинин, липидограмма, коагулограмма, кальций, кортизол и ревмапроба.

Биохимические и иммунологические исследования проводились в лаборатории ДМПМЦ Хорезмского вилоята, ЦНИЛ ТМА, НИИ Иммунологии РУз и ООО «Alliance Clinic» г.Ташкента. Всем

обследованным выполнялось ультразвуковое исследование почек и мочевыводящих путей на аппарате АЛОКА D-630 (Япония) линейным (5 МГц) и конвекционным (3,5 МГц) датчиками.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у детей определили по клиренсу креатинина и рассчитывали по формуле Шварца [52]:

$$Ccr = (L : Scr) \times K$$

Ccr - клиренс креатинина

Scr – креатинин сыворотки (mg/dL)

L – рост

K – коэффициент = 0,55

Иммунологические методы. Оценка иммунного статуса у больных включала тесты на состояние клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитарную активность, продукции цитокина (ИЛ-2). Мембранные маркеры субпопуляций лимфоцитов: CD3-Т-лимфоциты, CD4-Т-хелперы, CD8-Т-супрессоры, CD19-В-лимфоциты определяли методом непрямого розеткообразования с использованием моноклональных антител [30]. Определение антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ) методом непрямого розеткообразования проводилось по Ф.Ю.Гариб и соавт. [32]. Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови определяли методом преципитации [35]. Фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) периферической крови оценивали, используя в качестве фагоцитируемого объекта частицы латекса по методу Т.К.Бумагиной [33]. Определение С3 и С4 компонентов комплемента проводили методом иммунотурбидиметрии [34].

Определение ИЛ-2 методом ИФА (разработаны Гос НИИ ОЧБС-Петербург), производства ООО «Протеиновый Контур» и «Цитокин» основаны на «сэндвич»-методе твердофазного иммуноферментного анализа с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента [31].

В работе нами использовались нормативные показатели основных параметров иммунной системы у детей в возрастном аспекте [31].

Статистические методы. Полученные данные подвергали статистической обработке на компьютере по программам, разработанным в пакете EXCEL с использованием библиотеки статистических функций с вычислением среднеарифметической (M), среднего квадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота, %), критерия Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P). Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости $P < 0,05$; $P < 0,01$; $P < 0,001$. При этом придерживались существующих указаний по статистической обработке данных клинических и лабораторных исследований.

В медицине процесс принятия решения во многом опирается на интуицию и опыт врача, не являющегося экспертом в области собственного мышления. Одним из современных подходов моделирования процесса принятия решения является использование ИНС. ИНС находят широкое применение там, где необходимо моделировать подобие человеческой интуиции и, как правило, трудно построить явные алгоритмы [37]. На уровне мышления человек плохо строит корреляционные зависимости между разными показателями, и для моделирования процесса интуитивного принятия решения лучше всего подходят методы и алгоритмы классификации теории распознавания образов.

При обработке клиничко-лабораторных, иммунологических показателей также использован метод «искусственных нейронных сетей» - ИНС [36; 37]. На кафедре параллельных компьютерных технологий Национального Университета Узбекистана совместно с профессором, д.м.н. Н.А. Игнатьевым построена модель нефротической формы ХГН у детей с ЛД с использованием технологии ИНС и проведена статистическая обработка полученных данных.

Традиционная математическая статистика, которая длительное время претендовала на роль основного инструмента анализа данных не

всегда подходит при решении задач для таких сложных систем как человеческий организм [38]. Она оперирует усреднёнными характеристиками выборки, которые часто оказываются фиктивными величинами (н: среднее содержание гемоглобина, эритроцита, мочевины, холестерина, альбумина). Поэтому методы математической статистики оказываются полезными главным образом для проверки заранее сформулированных гипотез.

Для решения таких проблем применяют новейшие технологии интеллектуального анализа, которые используют для нахождения моделей и отношений, скрытых в базе данных – моделей, которые не могут быть найдены обычными методами. Под математической моделью обычно понимают описание какого-либо класса явлений внешнего мира (например, ЛД, ХГН) с помощью математической символики.

Интеллектуальный анализ данных – это набор средств, который не исключает необходимости знания медиком предмета своего исследования, понимания представления данных или аналитических методов. Эта технология помогает экспертам в нахождении моделей и отношений в данных, но она не говорит о ценности этих моделей. Каждая модель должна проверяться в реальной среде.

Многие системы в живых организмах работают по принципам, сходным с алгоритмами нейронных сетей (либо наоборот нейронные сети работают по принципам живых организмов).

В данной диссертационной работе использована математическая модель "искусственного мозга", реализованная в виде (ИНС) [39; 40]. Обучение нейронной сети производится через вычисление весов входных сигналов (признаков) и выбора минимального покрытия выборки с помощью объектов-эталонов. Классификация для ИНС задавалась в форме «математического эксперимента» на разнотипных: качественных и количественных показателях. Вес каждого качественного показателя (признака) определялся путем вычисления комбинаторного сочетания его градаций как внутри, так и между

классами и выражался значением в интервале $(0,1)$. Суть математического эксперимента выражалась в задании различных классификаций на выборке и медицинской интерпретации результатов обучения ИНС применительно к нефротической форме ХГН на фоне ЛД.

При построении модели для традиционного лечения и с применением СЭТ использовались методы логической прозрачности [39]. Производился отбор информативных наборов разнотипных признаков и их комбинаций для решения задач ИНС в форме вычисления вклада каждого показателя либо группы показателей в процесс классификации.

Основной принцип метода «Нейронных сетей» последовательного анализа состоит в сравнении вероятностей распределении симптомов двух состояний, определении диагностической информативности признаков.

Проверялась гипотеза (утверждение) о том, что врач при интуитивном принятии решения агрегирует (комбинирует) исходные показатели в некоторые группы. С помощью этих комбинированных показателей (как правило, числом значительно меньше исходных) решение принимается довольно быстро и точно. Исходные признаки сами по себе могут быть малоинформативными, но объединяясь в некоторые комбинации между собой дают в ряде случаев относительно высокие значения информативности.

Этот метод позволил выявить степень специфичности и значимости отдельных признаков нефротической формы ХГН и ЛД. А также отмечено, что каждая болезнь имеет свою особенность, которая может подвергаться качественному, количественному анализу и оценке. На основании полученных значений информативных весов выявляются признаки наиболее достоверные и значимые для данных заболеваний.

Глава III. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ С ЛИМФАТИЧЕСКИМ ДИАТЕЗОМ

§ 3.1. Особенности клинического течения хронического гломерулонефрита у детей с лимфатическим диатезом

Ретроспективный анализ. При коморбидной течения ХГН с ЛД, несомненно возникает принципиально новая клиническая ситуация, требующая коррекции в лечении основного заболевания, оценке тяжести поражения почек, определение ближайшего и отдаленного прогноза. Потому что развитие большинства форм НС и гломерулонефритов связано с измененным иммунным ответом на различные этиологические факторы, такие как антигены стрептококков, стафилококков, аллергены, химические вещества и эндогенные антигены, с участием факторов врожденного иммунного ответа, комплемента, а также - адаптивного иммунитета (Т, В-лимфоциты, иммуноглобулины и др.).

Нами было проведено ретроспективный анализ 175 историй болезни детей в возрасте от 3-17 лет, получавших стационарное лечение в 1- клинике ТМА за 2014-2017 гг. с диагнозом нефротическая форма ХГН. Из них: ХГН-141- (*I-группа*), ХГН на фоне ЛД -34 - (*II-группа*). При оформлении *II-группы* мы основывались на анамнестических данных, маркеров ЛД, соответствующих записей в истории развития ребенка, характер течения основного заболевания.

На основании проведенного ретроспективного анализа было выявлено, что по месту жительства в группах большой процент составил сельский контингент: 114 (81,0%), 28 (82,3%) соответственно. При распределении детей по полу и возрасту в обеих группах большой процент составили мальчики: при ХГН- 91 (64,5%), ХГН на фоне ЛД-22 (64,7%), что согласуется данными литературы. Во *II-группе* отмечался высокий инфекционный индекс 26 (76,4%) и высокая наследственная предрасположенность со стороны матери 28 (82,3%).

Результаты ретроспективного анализа показали, что при нефротической форме ХГН и ХГН с ЛД частота выявления соматических патологий отличались между собой в обеих группах. Из сопутствующих заболеваний, таких как рецидивирующий бронхит 10 (29,4%), хронический тонзиллит 22 (64,7%), ВСД (26,4%), аденоиды 8 (23,5%) больше регистрировались во II группе, также выявили затяжное течение и переход в хроническую форму. Анемия легкой степени тяжести составила большой процент в I группе, чем во II группе (69,5%; 64,0%), среднетяжелой и тяжелой степени тяжести составила большой процент во II группе (44,0%; 75,0%), чем в I группе.

При изучении характера течения и исходов ХГН было выявлено, по нарушению функции почек (15,0%; 18,0%), переход в ХПН (2,0%; 4,0%), развитие ГРНС (3,0%; 5,0%); ГЗНС (6,0%; 11,0%), что у детей II группы показатели были высокими.

По длительности заболевания - от дебюта ГН при ХГН -7,5 лет, в среднем $3,9 \pm 1,5$ года; при ХГН с ЛД -9,5 лет, в среднем $4,0 \pm 2,0$ года.

Таким образом, в результате ретроспективного анализа было выявлено, что частота среднетяжелой и тяжелой формы анемии, сопутствующих заболеваний, нарушения функции почек, переход в ХПН, развитие ГРНС, ГЗНС у детей при коморбидной течения нефротической формы ХГН с ЛД составили большой процент, чем у детей ХГН без ЛД. Это обстоятельство подтверждает то, что в формировании и развитии ближайшего и отдаленного прогноза нефротической формы ХГН определенную роль играют иммунодиатезы, в том числе ЛД.

Перспектив анализ. Известно, что основными факторами развития ЛД являются как патологическое течение беременности у матери, так и воздействие на организм ребенка в анте- и постнатальном периоде различных инфекционных и неинфекционных (аллергических) агентов. Учитывая эти обстоятельства, мы также изучили формирование и развитие ЛД у обследованных детей в совокупности с клиническими и

лабораторными признаками, на основании анамнестических материалов.

Нами было проведено клинико-иммунологические исследования на протяжении 2018-2020 гг. у 120 детей в возрасте от 7 до 11 лет. Из них: 35 детей с нефротической формой ХГН- *1-группа*; 35 детей с нефротической формой ХГН на фоне ЛД- *2-группа*; 25 детей с ЛД- *3-группа*. *Контрольную группу*: 25 практически здоровых детей того же возраста.

При оценке показателей по выявлению клинико-лабораторных маркеров ЛД у обследованных детей (рис.3.1.1.), обнаружены статистически достоверная большая частота: гипотония и гиподинамия (88,0%; 94,3%), высокий инфекционный индекс (80,0%; 88,5%), пастозность лица (52,0%; 80,0%), диспропорция телосложения (44,0%; 48,5%), тимомегалия (36,0%; 40,0%), брадикардия (36,0%; 45,7%), «фонтанная рвота» (24,0%; 37,1%), лимфоцитоз (88,0%; 84,0%), увеличение СОЭ (55,0%; 67,8%), снижение сывороточного IgA (48,1%; 64,2%) и моноцитоз (53,9%; 63,1%), которые более выражены у детей 2-группы по сравнению с детьми 3-группы ($p < 0,001-0,01$).

Кроме того, такие маркеры ЛД, как увеличение периферических лимфоузлов, патологическое течение беременности и роды у матери, наследственная предрасположенность к иммунодиатезам, патология периода новорожденности, дисфункция эндокринной системы, крупный вес при рождении, «петушинный крик» при плаче, паратрофия, хронический очаг инфекции, предрасположенность к аллергии и эозинофилия составили достоверно большой процент в обеих группах.

На основе вышеперечисленных можно подтвердить, что степени клинико-лабораторных проявлений маркеров иммунодиатеза, в том числе ЛД всегда зависит от тяжести клинического течения и вида сопутствующих патологий, на примере нефротический синдром и ХГН.

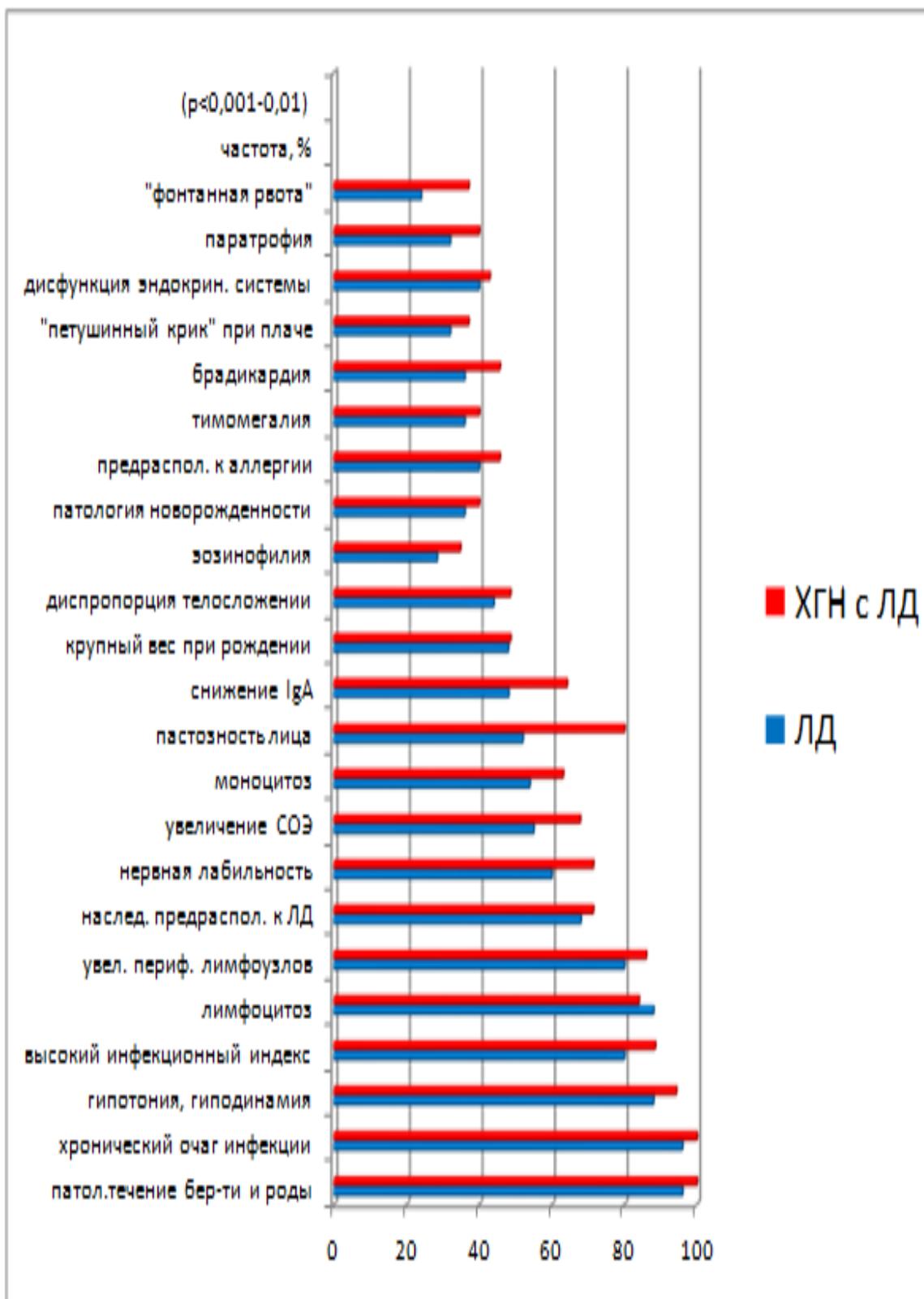


Рис.3.1.1. Клинико-лабораторные маркеры ЛД у детей.

При оценке клинических проявлений НС у группы обследованных детей (табл.3.1.1., рис.3.1.2), при ХГН (1-группа) и ХГН с ЛД (2-группа) обнаружена тенденция к статистически достоверно более высокой

частоте следующих симптомов во 2-й группе по сравнению с 1-й группой: олигоурия (100,0%-100,0%), утомляемость (65,7%-77,1%), «меловая» бледность кожных покровов (62,8%-74,2%), распространенные отеки (57,1%-71,4%), положительный симптом поколачивания (55,0%-72,5%), снижение аппетита (37,1%-44,0%), асцит (57,1%-71,4%), гепатомегалия (28,5%-40,0%) соответственно ($p < 0,05$).

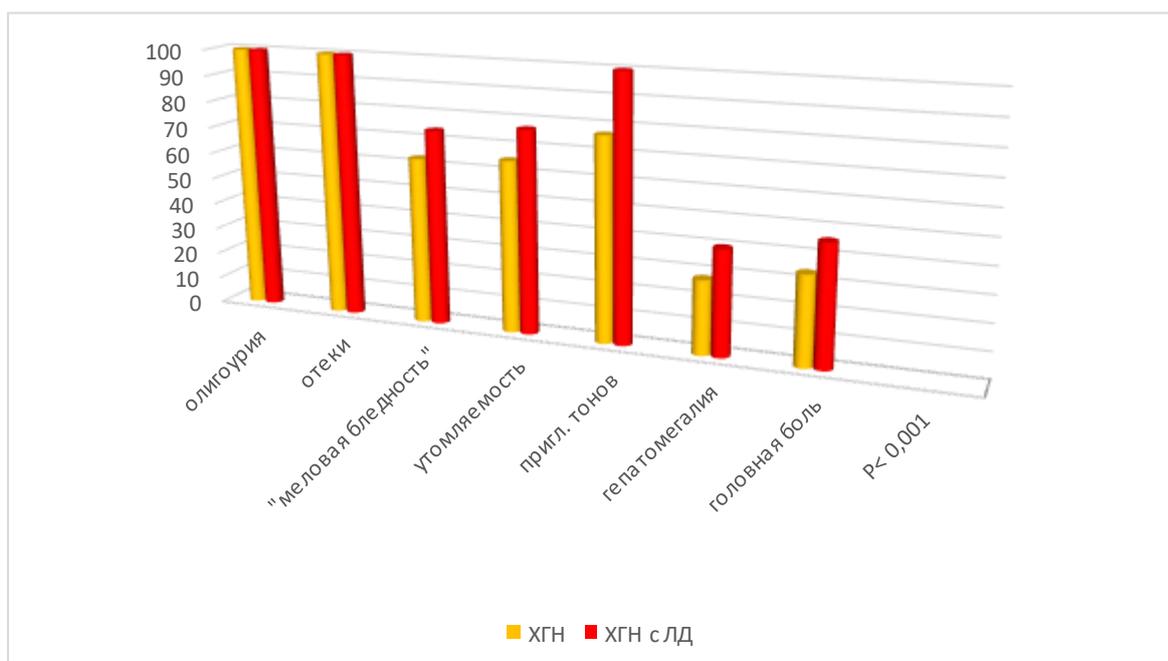


Рис.3.1.2. Клинические симптомы у детей при ХГН, ХГН с ЛД

Основному заболеванию у наблюдаемых детей статистически достоверно ($P < 0,05$) сопутствовали следующие патологии (табл.3.1.2. рис.3.1.3), среди которых некоторые показатели были высокими и характеризовались разновидностью во всех группах, такие как: анемия (100,0%; 100,0%; 76,0%), хронический тонзиллит (57,0%; 83,0%; 76,0%), рецидивирующий бронхит (8,6%; 20,0%; 28,0%), аденоиды (2,9%; 34,2%; 28,0%), пневмония (2,9%; 11,4%; 8,0%), ГЦЖ (8,6%; 26,0%; 32,0%), аллергия (2,9%; 11,4%; 20,0%), соответственно (рис.3.1.3.).

Таблица 3.1.1.

**Клинические симптомы гломерулонефрита у обследованных детей
M±m**

Симптомы	ХГН, n=35, 1-группа	ХГН с ЛД, n=35, 2-группа	χ^2	P
олигоурия	$\frac{35}{100,0}$	$\frac{35}{100,0}$	1,55	>0,05
отеки	$\frac{35}{100,0}$	$\frac{35}{100,0}$	1,78	>0,05
постепенное нарастание симптомов	$\frac{28}{80}$	$\frac{25}{71,4}$	2,05	>0,05
«меловая» бледность	$\frac{22}{62,8}$	$\frac{26}{74,2}$	3,42	>0,05
утомляемость	$\frac{23}{65,7}$	$\frac{27}{77,1}$	0,76	>0,05
снижение аппетита	$\frac{13}{37,1}$	$\frac{16}{45,7}$	0,31	>0,05
анасарка	$\frac{20}{57,1}$	$\frac{25}{71,4}$	3,45	>0,05
гидроторакс	$\frac{3}{8,6}$	$\frac{5}{14,2}$	0,03	>0,05
приглушенность тонов	$\frac{27}{77,1}$	$\frac{35}{100,0}$	1,78	>0,05
брадикардия	$\frac{4}{11,4}$	$\frac{9}{25,7}$	0,65	>0,05
тошнота	$\frac{13}{37,1}$	$\frac{17}{48,6}$	0,87	>0,05
рвота	$\frac{3}{8,6}$	$\frac{7}{20,0}$	1,24	>0,05
асцит	$\frac{20}{57,1}$	$\frac{25}{71,4}$	3,00	>0,05
гепатомегалия	$\frac{10}{28,5}$	$\frac{14}{40,0}$	0,53	>0,05
положительный симптом поколачивания	$\frac{22}{55,0}$	$\frac{29}{72,5}$	0,45	>0,05
анурия	$\frac{2}{5,7}$	$\frac{4}{11,4}$	2,67	>0,05
слабость	$\frac{24}{69,0}$	$\frac{28}{80,0}$	0,49	>0,05
головная боль	$\frac{12}{34,3}$	$\frac{16}{45,7}$	1,56	>0,05

Примечание: в числителе количество; в знаменателе %.

Таблица 3.1.2.

Сопутствующие патология у обследованных детей, М±m

Патология	ХГН, n=35, 1-группа	ХГН с ЛД, n=35, 2-группа	ЛД, n=25, 3-группа	χ^2	P
Анемия: легкая	$\frac{18}{51,4}$	$\frac{13}{37,1}$	$\frac{14}{56,0}$	0,49	>0,05
среднетяжелая	$\frac{15}{43,0}$	$\frac{18}{51,4}$	$\frac{8}{32,0}$	1,45	>0,05
Тяжелая	$\frac{2}{5,7}$	$\frac{4}{11,4}$	=	0,53	>0,05
Иценко-Кушинга	$\frac{1}{2,9}$	$\frac{6}{17,1}$	=	0,44	>0,05
Хронический гепато- холецистит	$\frac{1}{2,9}$	$\frac{3}{8,6}$	$\frac{2}{8,0}$	2,55	>0,05
Пневмония	$\frac{1}{2,9}$	$\frac{4}{11,4}$	$\frac{2}{8,0}$	2,65	>0,05
Рецидивирующий бронхит	$\frac{3}{8,6}$	$\frac{7}{20,0}$	$\frac{7}{28,0}$	0,36	>0,05
Аллергия	$\frac{1}{2,9}$	$\frac{4}{11,4}$	$\frac{5}{20,0}$	2,35	>0,05
ВСД	$\frac{5}{14,2}$	$\frac{9}{26,0}$	$\frac{6}{24,0}$	0,74	>0,05
ГЦЖ	$\frac{3}{8,6}$	$\frac{9}{26,0}$	$\frac{8}{32,0}$	0,94	>0,05
Хронический тонзиллит	$\frac{20}{57,0}$	$\frac{29}{83,0}$	$\frac{19}{76,0}$	0,96	>0,05
Аденоиды	$\frac{1}{2,9}$	$\frac{12}{34,2}$	$\frac{7}{28,0}$	0,34	>0,05
Хронический отит	$\frac{1}{2,9}$	$\frac{3}{8,6}$	$\frac{2}{8,0}$	1,41	>0,05
«Волчья пасть»	=	$\frac{1}{2,9}$	$\frac{1}{2,9}$	0,06	>0,05
Миопия	=	$\frac{3}{8,6}$	$\frac{1}{4,0}$	0,86	>0,05

Примечание: в числителе количество; в знаменателе %.

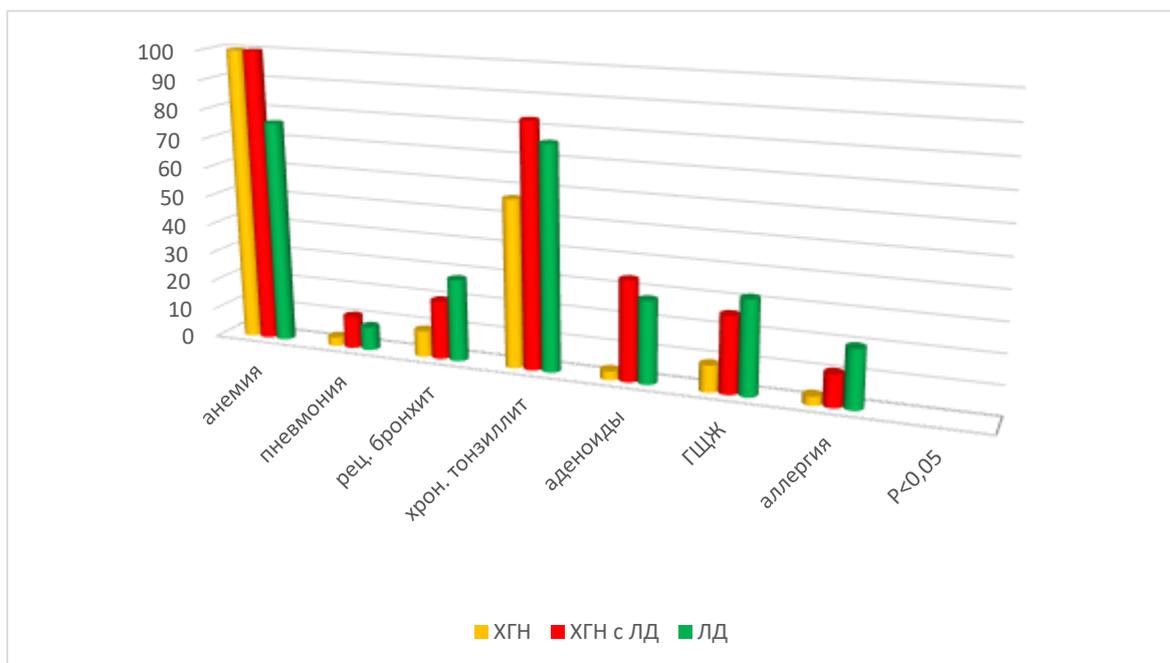


Рис.3.1.3. Показатели сопутствующих патологий у детей при ХГН, ХГН с ЛД и ЛД

При изучении показатели анемии по степеням было выявлено, что при коморбидной течения ХГН с ЛД большой процент составляют среднетяжелая (51,4%) и тяжелая (11,4%) формы заболевания по сравнению с группами при ХГН и ЛД.

Кроме того, подтверждая данных источников, у детей 2-й и 3-й группы было выявлено патология аномалии развития, такие как: «Волчья пасть» (2,9%; 2,9%) и миопия (8,6%; 4,0%), которые чаще регистрируются при ЛД.

У наблюдаемых детей статистически достоверно ($P < 0,05$) также было выявлено синдром Иценко-Кушинга, которой больше регистрировалось у детей 2-й группы по сравнению с 1-й группой. Это подтверждает то, что у детей при прогрессирование ХГН длительное применение стероидов, в том числе преднизолона приводит к развитию стероидтоксичности, которой усугубляется при коморбидной течения ХГН с ЛД (2,9%; 17,1%).

Полученные результаты подтверждают то, что при коморбидной течения ХГН и ЛД проявление клинических признаков имеют свои особенности, так как отмечаются увеличение частоты выявления клинических маркеров ЛД и симптомов ХГН, которые усугубляют друг

друга. Вместе с тем, присоединение сопутствующих патологий также имеют свои особенности, то есть по частоте выявляемости большой процент составляют у детей 2-группы (ХГН с ЛД) по сравнению с детьми 1-й (ХГН) и 3-й группы (ЛД).

§ 3.2. Особенности клинико-лабораторных показателей при хроническом гломерулонефрите у детей с лимфатическим диатезом

В результате исследований регистрировались следующие лабораторные изменения в крови, которые представлены в таблице 3.2.1.

Таблица 3.2.1.

Показатели крови обследованных детей $M \pm m$

Показатели	Всего n=120, возраст 7-11 лет			
	Контроль, n=25	ХГН, n=35 I-группа	ХГН с ЛД, n=35, II-группа	ЛД, n=25, III-группа
Гемоглобин, г/л	119,41±5,03	94,1±1,02*	89,3±1,32*	98,1±1,06*♦
Эритроциты, $10 \times 10^{12}/л$	4,09±0,19	3,1±0,04*	2,7±0,06*#	3,6±0,05*
Лейкоциты, $10^9 /л$	5,97±0,24	8,2±0,34*	9,2±0,22*	6,0±0,25*♦
Лимфоциты, %	37,18±1,65	44,2±0,65*	48,7±0,49*#	40,2±0,69*♦
Моноциты, %	3,1±0,96	5,3±0,25**	9,5±0,64* #	7,0±0,42**
СОЭ, мм/час	4,49±0,41	13,4±0,69*	19,4±1,33*	10,0±0,71*♦

Примечание: *-отражает разность достоверности по сравнению с контрольной группой. *-P<0,001; **-P<0,01; ***-P<0,05; # -отражает разность достоверности между I и II группами; ♦ - отражает разность достоверности между II и III группами (P<0,001; P<0,01; P<0,05).

Анализ результатов лабораторных данных показал, что при ХГН, ХГН с ЛД и ЛД достоверны были ниже нормы показатели эритроцита, гемоглобина, (P<0,001), причем лимфоциты, лейкоциты, моноциты и СОЭ были выше нормы (P<0,001) при сравнении с контрольной группой.

Дифференциальный клинико-лабораторный анализ показал, что некоторые различия гематологических показателей в исследуемых группах пациентов имели свои специфические особенности. У детей 1-й, 2-й и 3-й групп уровень гемоглобина была на 1,25, 1,30 и 1,20 раза ($P < 0,05$) ниже нормальных значений в ХГН, ХГН с ЛД и ЛД соответственно. Отмечено статистически значимое в 1,05 раза ($P < 0,05$) уменьшение гемоглобина в группе ХГН с ЛД по сравнению с группой детей с ХГН, которой также было подтверждено высокой частотой тяжелой анемии у детей при ХГН на фоне вторичного иммунодефицита. В трех группах отмечалось повышение лимфоцитоза на 1,02, 1,52 и 1,02 раза ($P < 0,05$); моноцитоза 1,02, 1,04 и 1,01 раза ($P < 0,05$) соответственно. Во всех группах также отмечено статистически значимое увеличение СОЭ в 1,91, 1,91 и 2,51 раза ($P < 0,01$) соответственно. В 1-й и 2-й группах наблюдалось повышение лейкоцитоза на 1,95 и 1,95 ($P < 0,01$) раза соответственно.

В результате анализа регистрировались следующие биохимические изменения в крови, которые представлены в таблице 3.2.2.

Уровни мочевины и креатинина прогрессивно увеличивались по сравнению с контролем, 1,70 ($P < 0,05$) и 1,80 ($P < 0,05$) в группе детей с ХГН и ХГН с ЛД. Следует отметить, что у детей 2-й группы уровень общего белка был убедительно на 1,70 раза ($P < 0,05$) ниже, чем у детей 1-й и 3-й группы. Это проявилось в значительных сдвигах в спектре белков с относительным снижением уровней альбумина во 2-й группе на 1,30 раза ($P < 0,05$) и гормон кортизола на 1,20 раза ($P < 0,05$). Количество фракции гамма - глобулинов, напротив, увеличилось в 1,02 ($P < 0,05$) и 1,03 ($P < 0,05$) раза в группах ХГН и ХГН с ЛД соответственно по сравнению с контрольными значениями и с группой детей на фоне ЛД.

В группе детей с ХГН на фоне ЛД исследуемые значения были на 1,30 ($P < 0,05$) и 1,40 ($P < 0,05$) соответственно выше, чем у пациентов с ХГН. Выявлено, что по сравнению с показателями контрольной группы

содержание общего кальция снизилось в 1,23 ($P < 0,05$) и 1,31 ($P < 0,05$) раза соответственно для групп. Общий холестерин 1,01 и 1,80 раза ($P < 0,05$); фибриногена 2,35 и 2,66 раза ($P < 0,05$); С-реактивный белок 2,4 и 3,30 раза ($P < 0,05$); АСЛО 1,70, 1,80 раза ($P < 0,05$); соответственно, в которых мы обнаружили их гораздо более высокие значения у детей с ХГН с ЛД.

Таблица 3.2.2.

Биохимические показатели крови обследованных детей $M \pm m$

Показатели	Всего n=120, возраст 7-11 лет			
	Контроль, n=25	ХГН, n=35 I-группа	ХГН с ЛД, n=35, II-группа	ЛД, n=25, III-группа
Общий белок, г/л	72,2±0,64	54,6±1,37*	42,5±0,75*#	62,4±1,24*♦
Альбумин, %	48,4±0,74	32,3±0,77*	25,1±0,82*#	38,5±0,84*♦
гамма-глобулин, %	15,2±0,48	23,4±0,52*	29,3±0,71*#	17,2±0,51#♦
Мочевина в крови, ммоль/л	4,8±0,75	7,5±0,61*	9,2±0,78*	5,4±0,61#♦
Креатинин в крови, ммоль/л	0,06±0,004	0,09±0,002*	0,14±0,003*#	0,07±0,001♦
Общий холестерин, ммоль/л	4,7±0,28	6,8±0,35**	8,5±0,41*#	5,5±0,31***♦
Фибриноген, г/л	234,1±9,82	487,0±22,7*	589,4±25,2*#	245,1±9,4***♦
Кальций, ммоль/л	2,4±0,05	1,9±0,01***	1,6±0,02***#	1,8±0,01***
Кортизол, нмоль/л	200,0 ± 0,27	189,0 ± 0,42**	156,0 ± 0,34*#	173,0 ± 0,28***♦
С-реактивный белок, мг/л	5,0±0,55	12,0±0,47*	18,0±0,74*#	8,0±0,69***♦
АСЛО, ед/мл	250,0 ± 0,54	320,0 ± 0,75*	374,0 ± 1,08*#	294,0 ± 0,76*♦

Примечание: *-отражает разность достоверности по сравнению с контрольной группой. *- $P < 0,001$; **- $P < 0,01$; ***- $P < 0,05$; # -отражает разность достоверности между I и II группами; ♦ - отражает разность достоверности между II и III группами ($P < 0,001$; $P < 0,01$; $P < 0,05$).

Таким образом, при сравнении со здоровыми группами было выявлено, что проявления гематологических показателей у детей при ХГН имеют свои специфические особенности и глубоко различаются по группам. Также отмечено, что в периоде рецидива заболеваний патологические процессы проявляются более глубокими и изолированными у группы детей с ХГН на фоне ЛД (2-группа) по сравнению с ХГН (1-группа) и ЛД (3-группа) (рис.3.2.1.).

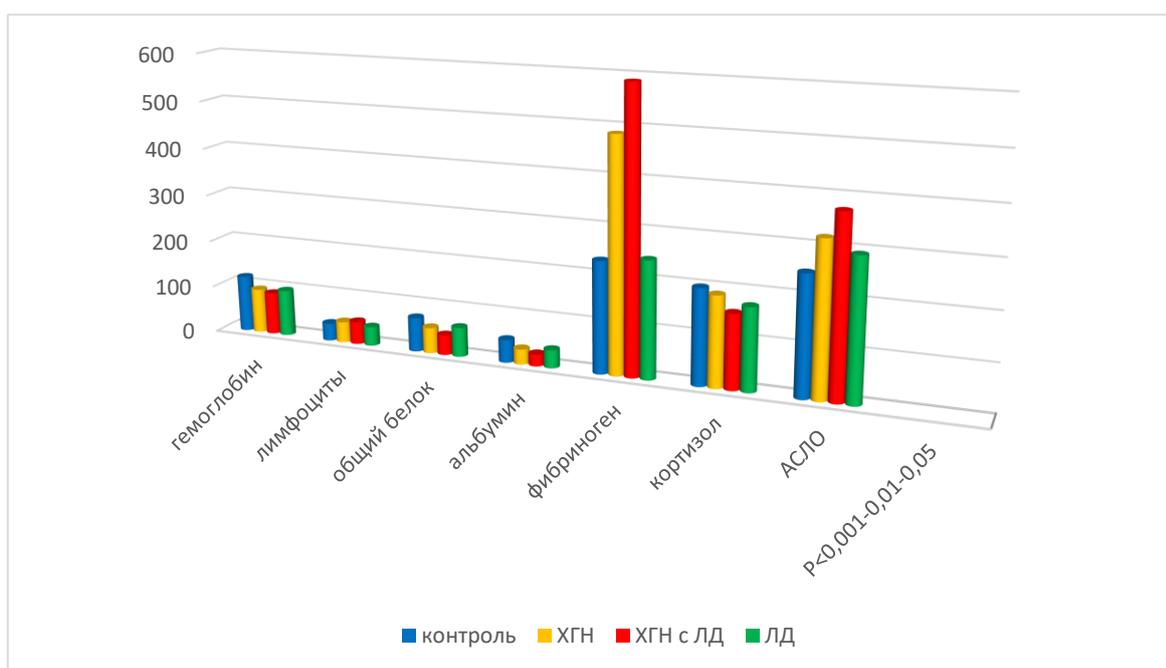


Рис.3.2.1. Показатели крови у детей при ХГН и ХГН с ЛД

В результате ультразвуковой исследования почек у больных было выявлено, что по картине повышенной эхогенности почек у детей с ХГН- I-II степень составила 57,0%, а при ХГН на фоне ЛД- II степень составила 75,0%, которое свидетельствует о глубоком иммунопатологическом поражении паренхимы почек при ХГН с ЛД чем ХГН.

В результате исследований регистрировались следующие лабораторные изменения в моче, которые представлены в (таблице 3.2.3.). Анализ результатов лабораторных исследований мочи показал, что при ХГН и ХГН с ЛД достоверны были ниже нормы показатели относительной плотности мочи и СКФ ($P < 0,001$; $P < 0,01$; $P < 0,05$). При

сравнении I, II и III группы достоверны были выше нормы протеинурия, эритроцитурия, лейкоцитурия ($P<0,001$; $P<0,01$).

Таблица 3.2.3.

Показатели мочи обследованных детей $M\pm m$

Показатели	Всего n=120, возраст 7-11 лет			
	Контроль, n=25	ХГН, n=35 I-группа	ХГН с ЛД, n=35, II-группа	ЛД, n=25, III-группа
Относительная плотность мочи	1014,00±0,12	1024,00±0,3***	1028,0±0,5***#	1018,0±0,3♦
Протеинурия, ‰	0,033±0,07	2,78±0,14***	2,98±0,16***	0,033±0,03♦
Эритроцитурия, /л	2,7±0,24	5,2±0,43**	8,9±0,65***#	2,8±0,67*♦
Лейкоцитурия, /л	5,5±1,67	9,6±1,49*	14,3±1,79***#	5,2±0,49#♦
СКФ, мл/мин/1,73м ²	118,8±7,54	77,6±4,16***	57,0±4,06*** #	117,4±5,79#♦

Примечание: *-отражает разность достоверности по сравнению с контрольной группой. *- $P<0,001$; **- $P<0,01$; ***- $P<0,05$; # -отражает разность достоверности между I и II группами; ♦ - отражает разность достоверности между II и III группами ($P<0,001$; $P<0,01$; $P<0,05$).

При изучении ЭКГ больных было выявлено, что у детей с ХГН как признак анемии нарушение метаболизма миокарда составила 60,8%, при ХГН с ЛД-79,0%, которое диктует о тяжелой степени анемии у детей при ХГН с ЛД чем ХГН.

Таким образом, течение ХГН у детей на фоне ЛД имеют свои клиничко-лабораторные особенности и полученные результаты показателей крови и мочи могут служить как диагностическим тестом при постановке диагноза у таких больных.

§ 3.3. Оценка комбинации клиничко-лабораторных показателей при хроническом гломерулонефрите у детей с лимфатическим диатезом

Для изучения комбинации качественных и количественных признаков у детей при ХГН, ХГН с ЛД и ЛД нами в работе использовался математический метод моделирования-ИНС [39]. Сравнение количественных и качественных признаков осуществлялось

с помощью ряда критериев: частотные характеристики номинальных признаков, определяющие внутриклассовое сходство и межклассовое различие; значение синоптических весов НС для отбора информативных набора признаков. Принцип данного метода является проведение последовательного анализа при сравнении вероятностей проявления симптомов двух патологических состояний и определения диагностической информативности симптомов.

В результате изучения комбинации качественных (клинических) признаков у детей при ХГН, ХГН с ЛД и ЛД, нами были оценены вес номинальных качественных признаков каждого симптома в процессе диагностики конкретного заболевания и доказана высокую информативность выявленных признаков (табл. 3.3.1.).

Таблица 3.3.1.

Информативно-качественные (клинические) показатели обследованных детей

Качественные показатели	Вес номинальных признаков (до лечения)		
	ХГН, n=35	ХГН с ЛД, n=35	ЛД, n=25
Клинические симптомы ХГН			
отеки	1,000	1,000	0,0214
олигоурия	1,000	1,000	0,1345
вялость	0,5631	0,8873	0,8671
«меловая» бледность	0,8951	1,000	0,6691
снижение аппетита	0,9917	0,6154	0,1214
тахикардия	0,6518	0,8752	0,3176
Тошнота	0,5537	0,7538	0,4515
Рвота	0,3581	0,7165	0,4437
гепатомегалия	0,3449	0,5873	0,0224
Анурия	0,6754	0,7983	0,0112
головная боль	0,4612	0,7342	0,5281
Асцит	0,7768	0,9457	0,0111
Клинические маркеры ЛД			
патологическое течение беременности	0,0525	1,000	1,000

крупный вес при рождении	0,3148	0,6582	0,9169
увеличение периферических лимфоузлов	0,5785	1,000	1,000
хронический очаг инфекции	0,5288	1,000	1,000
пастозность лица	0,7243	0,8956	0,8769
диспропорция телосложения	0,1110	0,9672	0,6361
нервная лабильность	0,4443	0,7824	0,9871
высокий инфекционный индекс	0,4754	1,000	0,8736
тимомегалия	0,0138	0,7143	0,7896
«фонтанная рвота»	0,2134	0,8459	0,7341

Примечание:полученные цифры это признаки степени различия между показателями до лечения.

Для выявления степени сравнения качественных показателей методом НС мы проанализировали клинические симптомы больных еще до лечения, разделив их на две группы: I группа - которые должны получить традиционное лечение, II группа - традиционное лечение +СЭТ-вобэнзим. Признаки с очень низким информативным весом, указывают на то, что во всех группах качественные признаки, т.е. клинические симптомы выявлялись почти одинаково, а признаки высоким информативным весом указывали на большую разницу между группами.

При анализе, вычисления информативного веса учитывали частоту и степень выраженности каждого признака Анализ 12 клинических симптомов ХГН и 10 маркеров ЛД, наблюдавшихся обследованных детей, позволил выделить наиболее информативных из них. Выраженную степень значимости, т.е. высокую информативность имели следующие признаки, характерные для ХГН и ЛД: при ХГН – олигоурия (1,000); отеки (1,000), снижение аппетита (0,9917), «меловая» бледность (0,8951), асцит (0,7768); при ХГН с ЛД- «меловая бледность» (1,000), отеки (1,000), олигоурия (1,000), головная боль (0,9657), асцит (0,9457), вялость (0,8873), тахикардия (0,8752); при ЛД- вялость

(0,8671), «меловая бледность» (0,6691), тошнота (0,4515), головная боль (0,5281).

Результаты анализа клинических маркеров ЛД показал высокую информативность следующих признаков: при ХГН – пастозность лица (0,7243); хронический очаг инфекции (0,5288), при ХГН с ЛД – увеличение периферических лимфоузлов (1,000), патологическое течение беременности (1,000); хронический очаг инфекции (1,000), высокий инфекционный индекс (1,000), диспропорция телосложению (0,9672), пастозность лица (0,8956), «фонтанная рвота» (0,8459); при ЛД – увеличение периферических лимфоузлов (1,000), хронический очаг инфекции (1,000), патологическое течение беременности (1,000), нервная лабильность (0,9871), крупный вес при рождении (0,9169), тимомегалия (0,7896).

Выявленные информативные качественные (клинические) показатели на наш взгляд имеют большое значение в практике и могут служить как диагностическими критериями при постановке диагноза.

В результате математического анализа количественных (лабораторных) показателей, (табл.3.3.2.) характерных для ХГН и ЛД имеющих высокий информативный вес необходимо выделить следующие: при ХГН- протеинурия (1,000), общий белок (1,000), фибриноген (0,9075), мочевины (0,8591), альбумин (0,7984), гемоглобин (0,7889); при ХГН+ЛД – общий белок (1,000), протеинурия (1,000), эритроциты (0,8968), мочевины (0,8875), гамма-глобулин (0,8465), общий холестерин (0,6848), эритроцитурия (0,6762), кортизол (0,6673) С-реактив белок (0,8788); при ЛД- лимфоциты (1,000), моноциты (1,000), кортизол (0,6865), кальций в крови (0,6548), С-реактив белок (0,5113).

Таблица 3.3.2.

**Информативно-количественные (лабораторные) показатели
обследованных детей.**

Количественные показатели	Вес номинальных признаков (до лечения)		
	ХГН, n=35, I-группа	ХГН с ЛД, n=35 II-группа	ЛД, n=25, III-группа
Гемоглобин, г/л	0,7889	0,7467	0,5385
Эритроциты, 10 ¹² /л	0,7844	0,8966	0,8121
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	0,3461	0,5995	0,3442
Лимфоциты, %	0,3991	1,000	1,000
Моноцит, %	0,1751	0,5311	1,000
СОЭ, мм/час	0,2965	0,5442	0,3977
Мочевина, ммоль/л	0,8592	0,8872	0,0132
Креатинин, ммоль/л	0,2017	0,4258	0,0121
Общий белок, г/л	1,000	1,000	0,2678
Альбумины, %	0,7984	0,6363	0,2310
Гамма-глобулин, %	0,5499	0,8465	0,0126
Кальций_в_крови ммоль/л	0,3492	0,5768	0,6548
Общ.холестерин ммоль/л	0,3665	0,6848	0,2373
фибриноген г/л	0,9075	0,9865	0,4796
Протеинурия	1,000	1,000	0,0115
Эритроцитурия	0,5875	0,6762	0,0113
Лейкоцитурия	0,4691	0,4872	0,0231
Кортизол, нмоль/л	0,2224	0,6673	0,6865
С-реактивный белок, мг/л	0,5875	0,8788	0,5113
АСЛО, ед/мл	0,7691	0,8872	0,0231

Примечание:полученные цифры это признаки степени различия между показателями до лечения.

Данные объективного исследования больных также подтвердили о более тяжелом течении и значительно выраженных проявлений симптомов нефротического синдрома и маркеров ЛД при ХГН.

На основании полученных клинико-лабораторных результатов можно сказать, что у детей при нефротической форме ХГН, ХГН с ЛД и ЛД клинические симптомы характеризуются полиморфизмом симптомов гломерулонефрита и лимфатического диатеза, коморбидностью и манифестации маркеров заболеваний, частое рецидивирование и укорочение периода ремиссии патологического процесса.

Нами использованный математический метод моделирования- «Нейронных сетей» позволил выявить степень специфичности и значимости отдельных признаков ХГН и ЛД. А также отмечено, что каждый вариант ХГН у данного контингента больных имеет свою особенность, которая по клиническим и лабораторным признакам может подвергаться качественному, количественному анализу и оценке.

На основании полученных значений по оценке информативных весов выявляются качественные и количественные признаки наиболее достоверные и значимые для ХГН и ЛД, которые играют важную роль при постановке диагноза, и раннее выявление и профилактики ХПН.

Приводим клинический пример:

Больной: Р. Возраст: 10 лет 9 мес.

Клинический диагноз: Основной: Нефротический синдром (нефротическая форма хронического гломерулонефрита), стадия обострения. Гормонозависимый. Нарушение функции почек. Осложнения: Хроническая почечная недостаточность 2-стадия. Синдром Иценко-кушинга. Сопутствующий: ЛД. Хронический тонзиллит. Аденоиды I- II ст. Анемия средней степени тяжести.

Жалобы: слабость, усталость, снижение аппетита, отёки по всему телу, уменьшение суточного диуреза до 350 мл, изменение цвета мочи.

Anamnesis morbi: В периоде новорожденности: хроническая гипоксия плода, пневмония. Профилактические прививки: с медицинским отводом, постпрививочный период - осложненная.

Перенесенные заболевания: Тимомегалия II-степень в раннем возрасте (рис.3.3.1).



Рис.3.3.1. Тимомегалия II -степень в раннем возрасте.

Высокий инфекционный индекс: больной с детства часто болеющая (5-6 раз в год), ОРЗ, фарингит, тонзиллит, бронхит. Болен в течении 6-7 лет. Находится на диспансерном учете с диагнозом Нефротический синдром, гормонозависимый тип (хронический гломерулонефрит нефротическая форма) и периодически получает стационарное лечение.

Anamnesis vitae: Возраст матери во время беременности: 25-26 лет. По счету: беременность-III, роды-II. Вторая беременность закончилась самопроизвольным выкидышем в 8 недели. Вес при рождении ребенка: 4600 гр. Вскармливание: смешанное. Патология беременности и родов: токсикозы I и II половины, TORCH-инфекция (герпес, цитомегаловирус), Соматическая патология у матери: анемия тяжелой степени. ГЩЖ- I - II-ст.

Status praesens: Рост - 134 см, вес – 43 кг. Строение туловища - гиперстеник. Диспропорция телосложение – длинные конечности, короткое туловище и шея. Подкожно-жировая клетчатка – развита нормально, гидрофильная, отмечается стрия на животе, ягодице.

Периферические лимфоузлы - увеличены (подчелюстные, околоушные, шейные), миндалины гипертрофированы II-степени.

Костно-суставная система – остаточные проявления рахита («X» образный ног, «разболтанность суставов»). Мышечная система – гипотония. Кожа - бледная, гидрофильная, «мраморность сосудов». Слизистая оболочка – бледная. Лицо- одутловатое, лунообразное (кушингоидное), веки - отечные, пастозные. Дыхательная система: грудная клетка – цилиндрическая, частота дыхания - 28 раза в мин, снижение голосового тембра, в легких везикулярное дыхания, хрипов нет. Сердечно-сосудистая система: частота пульса - 118 в мин, А/Д - 100/70 мм.рт.ст., тоны сердца приглушены, ритмичные, тахикардия. Пищеварительная система: аппетит пониженный, язык слегка обложен белым налётом, живот увеличен в размерах за счет выраженного асцита (рис.3.3.2), стул 1-2 раза в сутки; печень+2,0+2,0см, селезёнка +1,0 см увеличены, безболезненны – гепатоспленомегалия. Симптом асцита.



Рис.3.3.2. Нефротический синдром.

Мочевыделительная система: суточный диурез уменьшен до 350 мл, мочеиспускание безболезненное, мочи- темно-желтая, симптом покалывания положительный с обеих сторон. Эндокринная система:

симптомы синдрома Иценко-кушинга. Нервная система - лабильная, вялая. Очаги хронической инфекции: Хронический тонзиллит. Аденоиды I- II ст.

Общий анализ крови: эритроциты – $2,5 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин – 74,0 г/л, лейкоциты – $12,0 \cdot 10^9/л$, лимфоциты – 46,0%, моноциты- 6,0 %, СОЭ – 22 мм/час. *Общий анализ мочи:* относительная плотность мочи – 1011, протеинурия – 3,2%, эритроциты – 0-3, лейкоциты – 5-8. *Биохимический анализ крови:* мочевины – 9,9 ммоль/л, креатинин – 176,8 ммоль/л, кальций – 1,7 ммоль/л, общий холестерин – 9,2 ммоль/л, фибриноген – 6,5 г/дл, общий белок – 38,0 г/л, альбумин – 20,3%, гамма-глобулин – 34,5%, С-реактивный белок – 17,0 ммоль/л, АСЛ-О – 391,0 ед/мл, СКФ – 43,1 мл/мин.

Гормональный статус: кортизол – 145,0 нмоль/л.

Иммунный статус: СД3 (Т-лимфоциты) – 34,0 %, СД4 (Т-хелперы) – 20,0 %, СД8 (Т-супрессоры) – 10,0 %, АСЛ почек – 7,3 %, АСЛ легких – 5,5 %, ФАН – 31,0 %, ИЛ-2 – 1,4 пг/мл.

ЭКГ – нарушение метаболизма и гипоксия миокарда. *УЗД:* картина нефротического синдрома, ХГН и гепатоспленомегалии. *Консультация эндокринолога:* Синдром Иценко-кушинга. Тимомегалия II степень в раннем возрасте.

Консультация ЛОР: Хронический тонзиллит токсико-аллергическая форма стадия субкомпенсации. Аденоиды I-II ст.

Приведенный пример подтверждает то, что течение ГЗНС с иммунодиатезом, в том числе ЛД у детей имеет своеобразные клинико-лабораторные и иммунологические особенности, которые зависят от частоты рецидивов, развитии гормонорезистентности, гормонозависимости НС и степени тяжести ЛД.

Глава IV. ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ СДВИГОВ ПРИ НЕФРОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ У ДЕТЕЙ С ЛИМФАТИЧЕСКИМ ДИАТЕЗОМ

В наших исследованиях оценка иммунологического статуса включала в себя изучение в динамике состояние клеточного и гуморального звена иммунитета, продукции цитокина (IL-2), а также концентрации C3, C4 компонентов комплемента. Результаты иммунологических исследований больных нами сопоставили с данными 25 здоровых детей те же возраста и нормативными показателями основных параметров иммунной системы у детей, разработанными НИИ Иммунологии АН РУз в возрастном аспекте. В настоящее время в педиатрической практике остается мало изученным значение отдельных иммунных нарушений, играющих важную роль в формировании и развитии нефротического синдрома, также до тех пор не существует общего и единого мнения о дифференцированном подходе по изучению иммунопатогенетического развития нефротического синдрома.

§ 4.1. Показатели иммунитета при хроническом гломерулонефрите у детей с лимфатическим диатезом

При исследовании показателей клеточного и гуморального звена иммунитета у детей до лечения, выявили значительные иммунопатологические нарушения (табл. 4.1.1.).

По результатам анализа показателей клеточного и гуморального звена иммунитета, (рис. 4.1.1) было выявлено, что у детей при ХГН и ЛД по сравнению с контрольной группой регистрировался недостаточность Т-клеточного звена, т. е. отмечалось достоверное снижение Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8), Т-лимфоцитов (CD3), и фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН) ($P < 0,001$).

**Показатели клеточного и гуморального иммунитета у
обследованных детей, М±m**

Показатели иммунитета	Контроль, n=25, 7-11 лет	ХГН, n=35, I-группа	ХГН с ЛД, n=35, II-группа	ЛД, n=25, III-группа
СД3 (Т-лимфоциты), %	54,67±0,94	41,64±0,14*	33,1±1,06*	44,9±0,74*
СД4 (Т-хелперы), %	33,13±0,83	25,6±0,18*	18,6±1,27*	25,7±0,67*
СД8(Т-супрессоры), %	19,90±0,72	15,51±0,09*	11,0± 0,15*	12,1±0,27*
СД19 (В-лимфоциты), %	11,60±0,89	35,5±0,13*	40,1±0,81*	31,5±1,16*
АСЛ крови, %: АСЛ почек, %	-	3,8±0,06*	6,9±0,64*	2,8±0,12*
АСЛ легких, %	-	0,54±0,064**	5,1±0,01***	2,65±0,061**
IgA, г/л	1,45±0,16	0,88±0,064**	0,62±0,15***	0,71±0,063**
ЦИК, ед.опт. пл.	0,002±0,004	0,035±0,003*	0,087±0,001*	0,044±0,006*
ФАН, %	50,50±1,11	37,8±0,62*	31,2±0,22*	42,7±0,64*

Примечание: *-отражает разность достоверности по сравнению с контрольной группой. *-P<0,001; **-P<0,01; ***-P<0,05. АСЛ сравнены с разницей между группами.

Со стороны гуморального звена иммунитета по сравнению с контрольной группой отмечалось достоверное повышение АСЛ почек, АСЛ легких, ЦИК, В-лимфоцитов (СД19), (P<0,001-0,01) и снижение IgA (P<0,001-0,01).

Известно, что в развитии иммунопатогенических нарушений при нефротическом синдроме ведущую роль принадлежит к иммунному комплексу. Так как при отложении иммунных комплексов по классическому пути происходит активация системы комплемента, которая приводит к продукции факторов хемотаксиса. Вследствие чего, активируются циркулирующие провоспалительные клетки, которые повреждают эндотелий капилляров клубочки.

Также в развитии иммунопатологических реакций при нефротическом синдроме пусковую роль играет активация системы комплемента, излишняя продукция и нарушение элиминации циркулирующих иммунных комплексов, которые в дальнейшем накапливаются и депонируются на базальной мембране гломерулярных капилляров и венул и приводят к развитию местных воспалительных процессов в сосудах.

Резюмируя выше изложенное, можно сказать, что у обследованных детей при ХГН и ХГН на фоне ЛД регистрируются иммунопатологические сдвиги в клеточном и в гуморальном звеньях иммунитета.

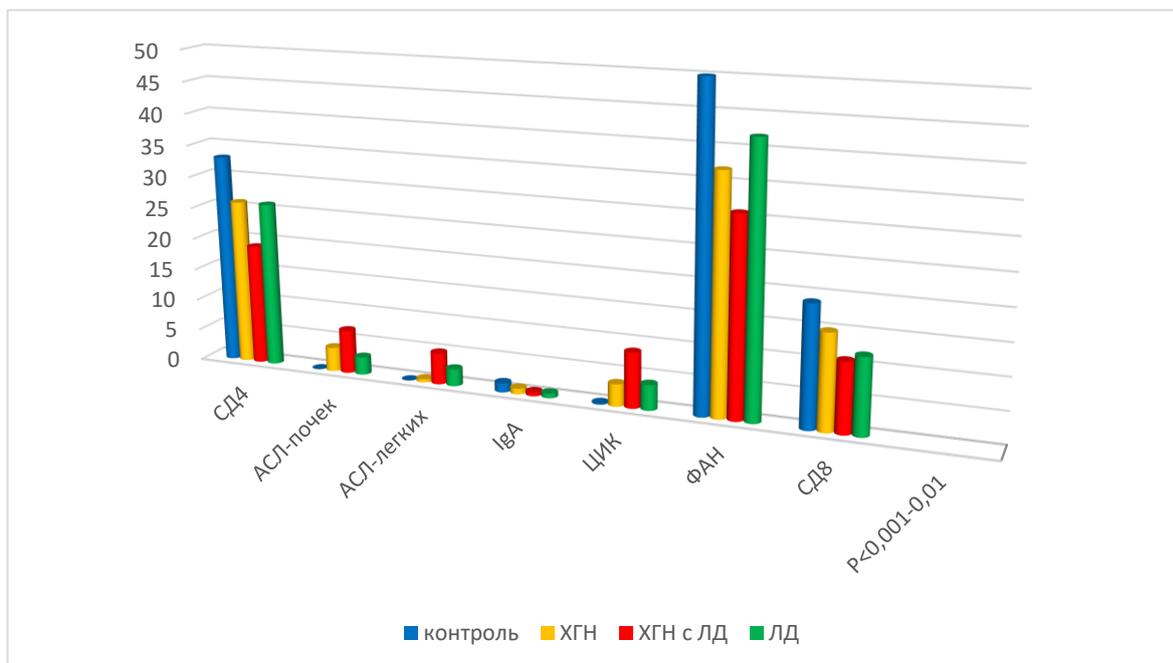


Рис.4.1.1. Показатели иммунитета у обследованных детей.

Полученные нами результаты иммунологических исследований подтверждают то, что в отличие от острого течения нефротического синдрома, при развитии хронической формы заболевания на фоне иммунодиатеза, в том числе ЛД, активация иммунных процессов и иммунопатологических сдвигов имеют более глубокий и устойчивый характер.

На наш взгляд дисбаланс клеточного и гуморального звена иммунитета, усиление выработки антител, АСЛ почек, АСЛ легких и образование иммунных комплексов в конечном итоге приводят к развитию аутоиммунные поражения почек и хронической почечной недостаточности.

В последние годы доказано, что нарушения гуморального и клеточного звена иммунитета, пртекающих с гипо- или гиперпродукцией цитокинов имеет большое значение в развитии иммунопатологических сдвигов и формировании местного воспаления в организме.

Известно, что цитокины играют важную роль в осуществлении гуморальной связи между иммуннокомпетентными и другими клетками организма. В том числе из цитокинов IL-2 – как лимфокин, которой синтезируется ThO-, Th1-клетками, обладает иммунорегуляторное действие, контролирует функцию и пролиферацию T-лимфоцитов. Основным свойствам этого цитокина являются то, что стимулирует цитотоксичную активность CD8-лимфоцитов, препятствует нарушению иммунологической толерантности, предохраняет T-клеток от апоптоза, аутокринно воздействует на Th1-клетки, паракринно воздействует на субпопуляцию Th2-клеток и оказывает влияние на баланс Th1/Th2 и способствует формированию популяции T-клеток. Также с помощью IL-2 происходят нормальную рост, дифференцировки и активации моноцитов, макрофагов.

Из вышеизложенного можно подтвердить, что расстройство продукции цитокина IL-2 является основой развития многих

иммунопатологических процессов в организме, в том числе при нефротическом синдроме и иммунодиатезах, в том числе ЛД.

У наблюдавшихся детей проведено изучение показателей цитокина (IL-2). Уровень IL-2 у обследованных детей до лечения представлен в (табл. 4.1.2., рис.4.1.2). Как видно из данных таблицы (4.1.2.) продукция IL-2 во всех группах было достоверно пониженной по сравнению с контрольной группой ($P < 0,01-0,05$). У детей II -группы уровень IL-2 по сравнению с I и III группой была значительно низким ($P < 0,001$).

Таблица 4.1.2.

Продукция интерлейкина-2 у обследованных детей, $M \pm m$

Нозологии	Цитокин в крови
	IL -2, (пг/мл)
Контроль; n=25	2,8±0,09
ХГН, n=35; I-группа	2,4±0,07**
ХГН+ЛД, n=35; II-группа	1,8±0,09* #
ЛД, n=25; III -группа	2,0±0,03* #

Примечание: *-отражает разность достоверности по сравнению с контрольной группой. *- $P < 0,001$; **- $P < 0,01$; ***- $P < 0,05$. #- достоверность различий между 1 и 2, 3 группой.

Таким образом, в результате проведенных иммунологических исследований можно подтвердить, что выявленные иммунопатологические нарушения в начальном периоде нефротического синдрома, т.е. до лечения заболевания, свидетельствует о дисбалансе иммунных механизмов контроля воспалительной реакции, нарушение или отсутствие адекватной реакции защиты организма, которые являются иммунопатогенетической основой прогрессирования иммуновоспалительного повреждения почечной ткани и формирование хронического течения нефротического синдрома, приводящих к ухудшению прогноза заболевания.

Также можно обосновать, что при нарушении регуляции воспалительного процесса, особенно при аутоиммунных патологиях, направление иммунопатологических сдвигов определяется именно цитокиновым дисбалансом между Th1 и Th2, также дисбалансом в продукции про- и противовоспалительных цитокинов, которые имеют большое иммунопатогенетическое значение в переходе хроническую форму болени.

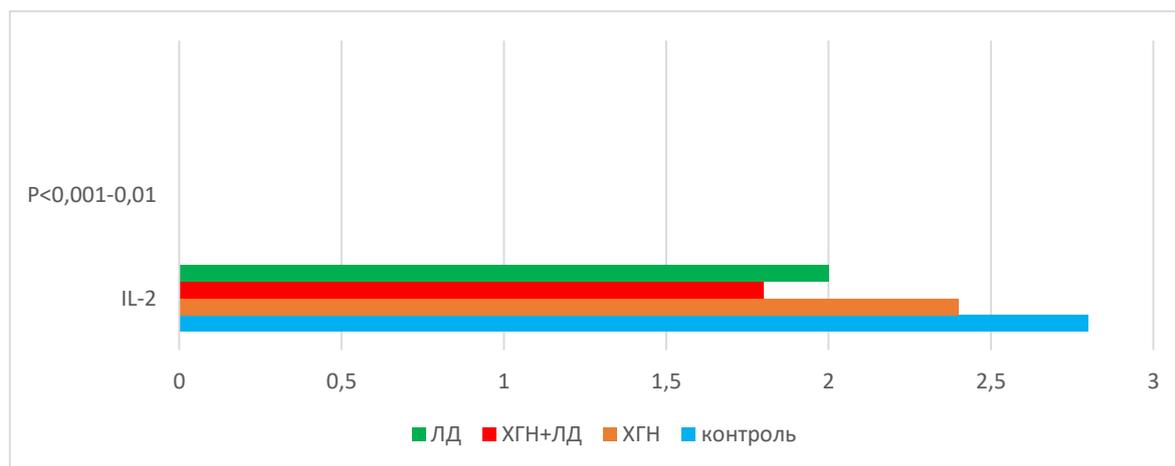


Рис.4.1.2. Уровень продукции IL-2 у обследованных детей.

В настоящее время доказано, что С3 компонент системы комплемента являющийся важнейшей частью защитной системы против инфекций участвует в классическом пути (образование его активируется IgG и IgM) и в альтернативном пути (образование его активируется токсинами, эндотоксинами, IgA) активации системы комплемента. Вследствие активации С3 компонента выделяется гистамин из тучных клеток и тромбоцитов, хемотаксис лейкоцитов и соединение антител с антигеном, поддерживается фагоцитоз, усиливается проницаемость стенок сосудов и сокращение гладкой мускулатуры. Компонент системы комплемента С4 участвует только в классическом пути активации системы комплемента, который поддерживает фагоцитоз, увеличивает проницаемость стенки сосудов, участвует в нейтрализации вирусов.

У наблюдавшихся детей нами изучено показателей С3, С4 компонентов комплемента. Уровень С3, С4 компонентов комплемента у обследованных детей до лечения представлен в (табл. 4.1.3., рис.4.1.3.).

**Уровень С3, С4 компонентов комплемента у обследованных детей,
M±m**

Нозологии	С3, С4 компоненты комплемента в крови	
	С3 компонент, г/л	С4 компонент, г/л
Контроль; n=25	1,8±0,12	0,4±0,13
ХГН, n=35; I-группа	0,92±0,16**	0,2±0,18**
ХГН+ЛД, n=35; II-группа	0,74±0,16* #	0,11±0,16** #
ЛД, n=25; III -группа	1,04±0,16** #	0,3±0,18* #

Примечание: *-отражает разность достоверности по сравнению с контрольной группой. *-P<0,001; **-P<0,01; ***-P<0,05. #- достоверность различий между 1 и 2, 3 группой.

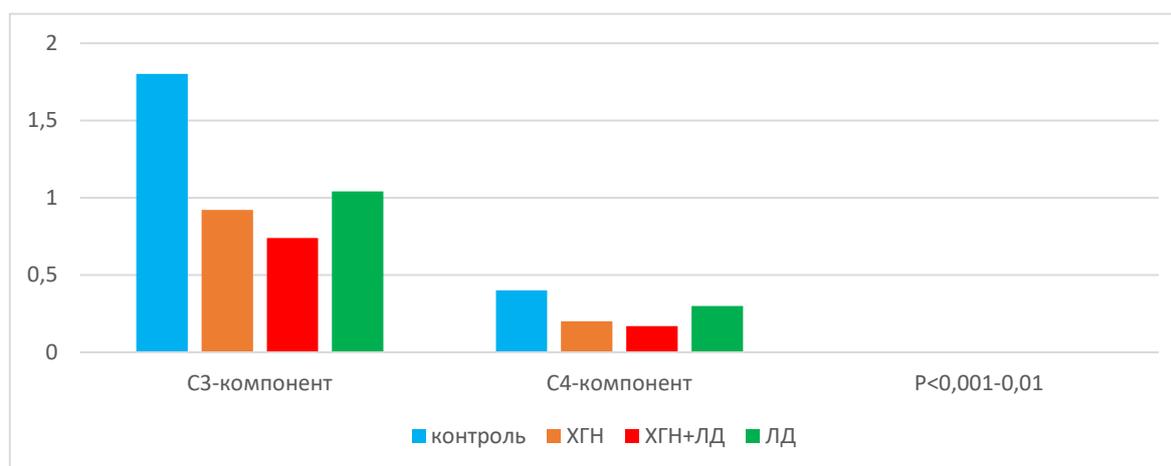


Рис.4.1.3. Уровень С3, С4 компонентов у обследованных детей.

Сравнительная оценка результатов иммунологических исследований с контрольной группой показала достоверное снижение показателя С3, С4 компонентов ($p<0,001-0,01$), которые во II -й группе были выраженными (1,5 раза), чем в I-й и III-й группы детей ($p<0,001-0,01$).

В организме регуляция активации системы комплемента тонко сбалансирована, в таких случаях гломерулярные поражения

характеризуются плотными интрамембранозными депозитами, которые диагностируются только электронно-микроскопическим методом.

Результаты наших исследований показывают то, что в патогенезе С3-гломерулопатии, так и при иммунокомплексных гломерулярных болезнях, играют важную роль нарушение альтернативного пути регуляции комплемента. Поэтому можно подтвердить, что при нефротической форме ХГН у детей с ЛД может формироваться мембранопролиферативный гломерулонефрит в рамках С3-гломерулопатии, в сочетании с низким уровнем сывороточного С3, С4 компонента комплемента.

Таким образом, результаты проведенных иммунологических исследований подтверждают то, что восстановление и развитие иммунной системы в организме зависят от функции лимфоидного аппарата, которой происходят взаимосвязанно. Так как совокупность всех центральных и периферических лимфоидных органов и скоплений лимфоидных клеток занимают основную часть в механизме иммунной защиты организма, который осуществляет специфические процессы иммунологической реактивности и иммунопатологической реакции, проявляющиеся в виде антигенно-структурного гомеостаза.

§ 4.2. Оценка комбинации иммунопатологических сдвигов при хроническом гломерулонефрите у детей с лимфатическим диатезом

Математический анализ (табл.4.2.1.) иммунологических исследований подтверждает высокую информативность количественных признаков.

Из иммунологических показателей, имеющих высокий информативный вес характерно для ХГН и ЛД необходимо выделить следующие: при ХГН - ИЛ -2 (1,000), АСЛ-почек (0,9654), С4 компонент (0,8992), ФАН (0,7965), СД3 (0,7891), СД8 (0,6578), ЦИК (0,4869); при ХГН+ЛД- АСЛ-почек (1,000), АСЛ-легких (1,000), IgA (1,000), СД3 (1,000), СД8 (0,7993), ЦИК (0,6649);

Информативно-иммунологические показатели обследованных детей.

Количественные показатели	Вес номинальных признаков (до лечения)		
	ХГН, n=35	ХГН с ЛД, n=35	ЛД, n=25
СД3 (Т-лимфоциты),%	0,7891	1,000	0,5385
СД4 (Т-хелперы),%	0,7545	0,5961	0,8123
СД8(Т-супрессоры),%	0,6578	0,7993	0,5752
СД19 (В-лимфоциты),%	0,5978	0,7857	0,8778
АСЛ крови, %: АСЛ почек, %	0,9654	1,000	0,1123
АСЛ легких, %	0,2967	1,000	0,6582
IgA, г/л	0,3124	1,000	0,8761
ЦИК,ед.опт.пл.	0,4869	0,6649	0,0120
ФАН,%	0,7965	0,6700	0,7178
IL-2	1,000	0,6363	0,2310
С3 компонент, г/л	0,5499	0,8700	0,8426
С4 компонент, г/л	0,8992	0,6768	0,2948

Примечание: полученные цифры это признаки степени различия показателей I, II, III группы до лечения.

С3 компонент (0,8700); при ЛД- СД19 (0,8778), IgA (0,8761), С3 компонент (0,8426), СД4 (0,8123), ФАН –(0,7178), АСЛ легких (0,6582).

Таким образом, иммунологические сдвиги при нефротической форме ХГН, ХГН с ЛД и ЛД характеризовались много звеньевой иммунологической недостаточностью, т.е. нарушением выработки цитокина IL -2, угнетением клеточного и гуморального звена иммунитета, формированием мембранопролиферативного гломерулонефрита в рамках С3-гломерулопатии также нарушением альтернативного пути регуляции комплемента, в сочетании с низким уровнем сывороточного С3, С4 компонентов комплемента.

С помощью метода НС было выявлено степень специфичности и значимости отдельных количественных иммунологических признаков патологического процесса. А также отмечено, что каждый вариант течения ХГН у данного контингента больных и ЛД имеет свою иммунопатологическую особенность, которая по лабораторным признакам может подвергаться количественному анализу и оценке.

На основании полученных значений информативных весов выявляются иммунологические признаки наиболее достоверные и значимые для данных патологий.

Глава V. ПРИМЕНЕНИЕ СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ ПРИ НЕФРОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ С ЛИМФАТИЧЕСКИМ ДИАТЕЗОМ

На основании проведенных исследований, изложенных в главе 3, 4 можно сказать, что течения НС у детей на фоне ЛД имеют свои клинико-лабораторные и иммунологические особенности. У таких больных сложно определить клинические мышление о иммунопатологических механизмах развития НС. В частности, получены данные об ассоциации НС с дисбалансом функции клеточного и гуморального звена иммунитета, нарушением продукции цитокина IL-2, уровнем C3, C4 компонентов комплемента.

При ЛД также выявляются дисбаланс Th1/Th2-цитокинового профиля, клеточного и гуморального иммунитета, изменение функциональной активности C3 компонентов, Т-лимфоцитов и субпопуляций, повышение пролиферации В-лимфоцитов, которое может быть обусловлена функциональной недостаточностью иммунной системы организма, у таких детей также происходит ряд висцеральных нарушений, и отмечается вовлечение в патологический процесс практически всех органы и системы, в том числе почек.

Это обстоятельство в свою очередь указывает, на необходимость изыскивать и применять новые эффективные методы в терапии таких больных, так как не все иммунокорректирующие препараты положительно действуют на растущую иммунную систему ребенка. Для решения этой проблемы может быть эффективно применение СЭТ, препарата вобэнзим.

Из наблюдаемых больных : 15 детей получали традиционное лечение (I-группа), 20 детей в комплексной терапии получали препарат вобэнзим (II-группа) Из них: 35 детей с ХГН, 35 детей ХГН с ЛД.

Оценку терапии проводили на основании клинических симптомов, длительности ремиссии, изменение маркеров ЛД и восстановления иммунного и лабораторного статуса больных, на основе чего были

разработаны четкие схемы лечения, показания и критерии к применению СЭТ при лечении таких больных.

С целью оценки терапевтической эффективности вобэнзима было проведено клинико-иммунологическое наблюдение 2-хкратно: до лечения и после лечения через 6 месяцев.

§ 5.1. Динамика клинико-лабораторных параметров при включении в комплексную лечение системной энзимотерапии

Результаты проведенной энзимотерапии подтвердил, что у группы больных, получавших вобэнзим отмечалось уменьшение клинических симптомов НС с ЛД и улучшения лабораторных и биохимических параметров.

Традиционную терапию составили 15 детей с ХГН и 15 детей с ХГН+АД, которые получали только базисную терапию, включающие в себя: ГКС (преднизолон), антиагрегант (дипиридамола), антикоагулянт (гепарин), для улучшения реологию почек (ресорбилон), диуретики (фуросемид и верошпирон) и др.

При НС и НС с ЛД вобэнзим использовали: детям с 7-11 лет в обеих группах применяли из расчета на 6 кг массы тела по 1 таблетке в сутки, в течение 1 мес.

В рис.5.1.1. приведены данные динамики клинических симптомов ХГН после традиционной и трад.+вобэнзим терапии. Из клинических симптомов до лечения большей процент составили: олигурия (100,0%), постепенное нарастание симптомов (80,0%), слабость (69,0%), утомляемость (65,70%), отеки (64,7%), «меловая бледность» (62,8%). После проведенной терапии, при сравнении I и II группы отмечалось, что олигурия (40,0%; 15,0%), головная боль (40,0%; 15,0%) слабость (35,0%; 20,0%), сохранились через 6 мес у больных получавших традиционное и трад+вобэнзим терапии.

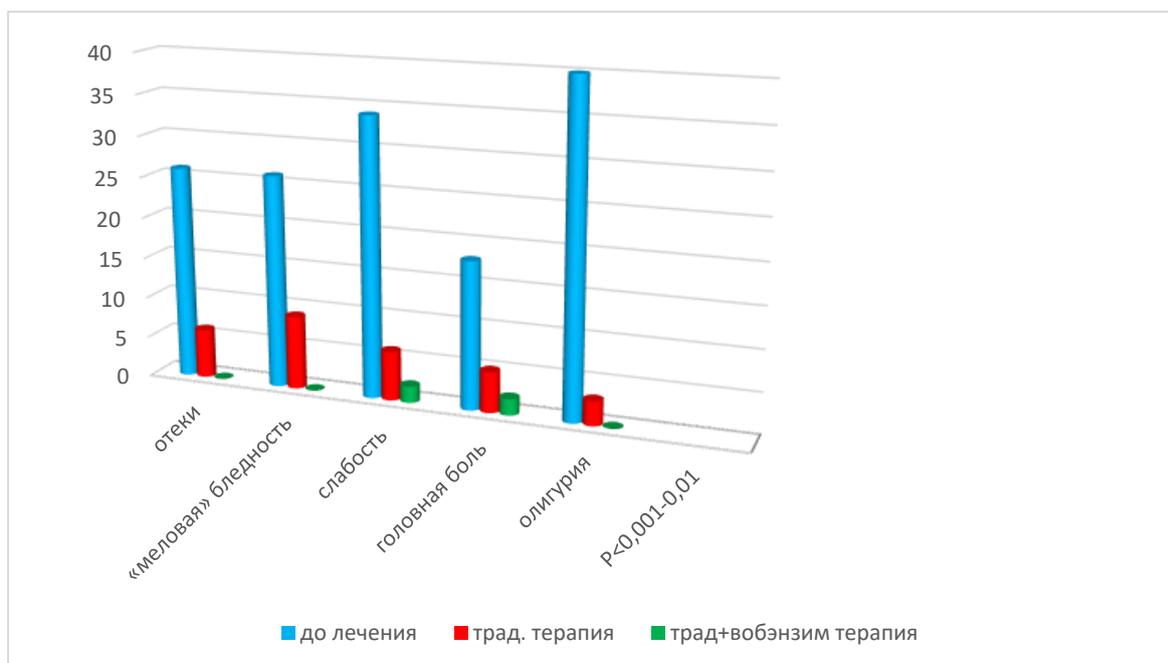


Рис.5.1.1. Динамика клинических симптомов ХГН после традиционной и трад.+ вобэнзим терапии

Тогда как у больных II группы, получавших трад+вобэнзим терапии отмечалось уменьшение показателей клинических симптомов и исчезновение такие как олигурия, отеки, тошнота, «меловая» бледность, рвота, и головная боль через 6 месяцев.

В рис.5.1.2. приведены данные динамики клинических симптомов ХГН с ЛД после традиционной и трад.+вобэнзим терапии. Из клинических симптомов до лечения большой процент составили: олигурия (100%), отеки (100,0%), приглушенность тоны сердца (100,0%), утомляемость (77,0%), «меловая бледность» (74,0%), головная боль (47,0%), снижение аппетита (47,0%), После проведенной терапии, при сравнении I и II группы отмечалось, что утомляемость (50,0%; 20,0%), отеки (40,0%; 25,0%), приглушенность тоны сердца (45,0%; 20,0%) и головная боль (15,0%;10,0%) сохранились через 6 мес у больных получавших традиционное и трад+вобэнзим терапии. При сравнении ХГН с ХГН+АД, получавших трад+вобэнзим терапии отмечалось увеличение показателей клинических симптомов и исчезновение такие как отеки, олигурия, «меловая» бледность, рвота и тошнота через 6 месяцев.

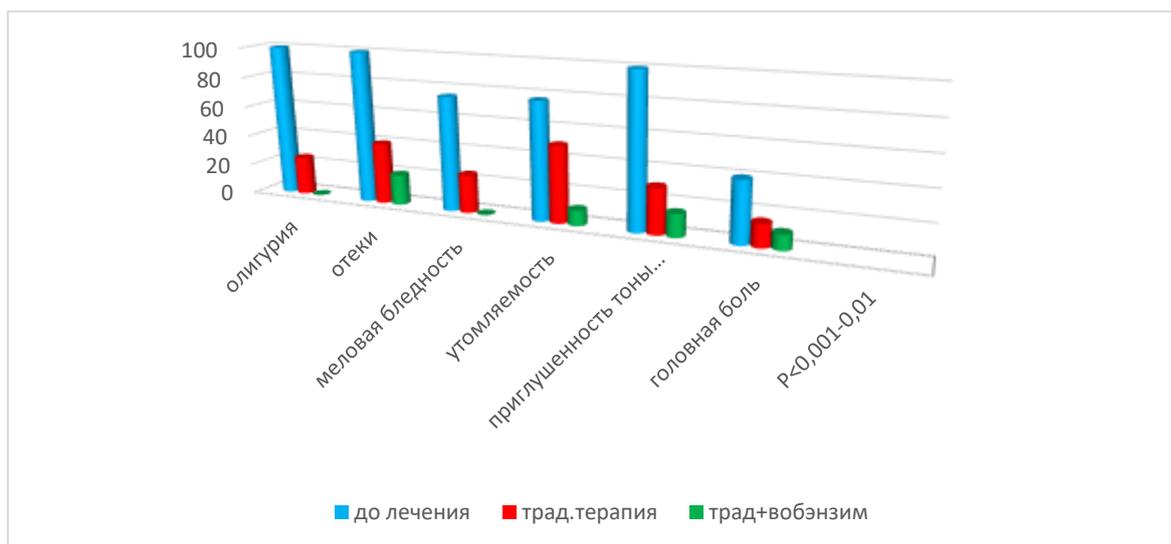


Рис.5.1.2. Динамика клинических симптомов ХГН с ЛД после традиционной и трад.+вобэнзим терапии

Положительные клинические изменения связано с основным терапевтическим эффектом вобэнзима. Патогенетическое действия препарата заключается в удалении циркулирующие в крови и фиксированные в тканях иммунные комплексы, индуцировании или ингибировании цитокинов, нормализации иммуногемеостаза, повышении цитотоксическую активность макрофагов, оптимизации воспаления, противоотечное действие, действие на функцию С3, С4 компонентов комплемента.

Эффективность системной энзимотерапии, в том числе вобэнзима подтверждается тем, что препарат снижает коагуляционный потенциал и активирует систему фибринолиза, способствует нормализации агрегационной активности тромбоцитов.

Иммуномодулирующее влияние протеолитических энзимов, в том числе вобэнзима, заключается в оптимизации уровня активности разных участников иммунологических реакций, таких как: моноциты-макрофаги, сосудистый эндотелий, тромбоциты, иммунокомпетентные клетки и др. Иммунокорректирующие свойства препарата проявляются в их влиянии на экспрессию и элиминацию цитокинов, то есть вобэнзим контролирует генерацию цитокинов, что обеспечивает адекватность воспалительной реакции.

У больных первой группы, НС коморбидности с ЛД, после проведенной традиционной терапии, несмотря на улучшение почечной функции, клинико-клинических симптомов, лабораторных, функциональных параметров, в динамике вновь возрастали клинико-лабораторные симптоматики, а у 6 (40,0%) больных сохранялись периодическое появление умеренная протеинурия и отеков. Нормализация клинических симптомов НС, такие как утомляемость, отеки, «меловая» бледность кожных покровов, снижение аппетита, олигоурия, асцит, выявлена у 7 (46,7%) больных.

При изучении динамики показателей крови и мочи при ХГН и ХГН с ЛД после традиционной и трад.+вобэнзим терапии получены следующие результаты, которые представлены в рис.5.1.3, рис.5.1.4.

Сравнительный анализ полученных данных показал, что у детей II группы, получавших трад.+вобэнзим терапии, через 6 мес отмечалась достоверное повышение показателей эритроцитов, гемоглобина, альбумина и общего белка в крови, также СКФ ($P < 0,001$; $P < 0,01$); достоверное снижение и нормализации показателей лимфоцитов, СОЭ, лейкоцитов, мочевины, креатинина, протеинурии, фибриногена, γ -глобулина, эритроцитурии и лейкоцитурии ($P < 0,001-0,01$). У 75,0% больных принимавших вобэнзим, отмечалось полное удлинение ремиссии, тогда как у 25,0% больных сохранялись рецидивирующее течение болезни.

Сравнительный анализ полученных результатов у детей при ХГН с ЛД свидетельствуют, что у детей II группы, получавших трад.+вобэнзим терапии, через 6 мес отмечалась достоверное повышение показателей крови такие как гемоглобина, эритроцитов, общего белка, альбумина и др. ($P < 0,001$; $P < 0,01$); достоверное снижение показателей лимфоцитов, СОЭ, лейкоцитов, мочевины, креатинина, фибриногена, γ -глобулина, протеинурии, эритроцитурии и лейкоцитурии ($P < 0,001$; $P < 0,01$).

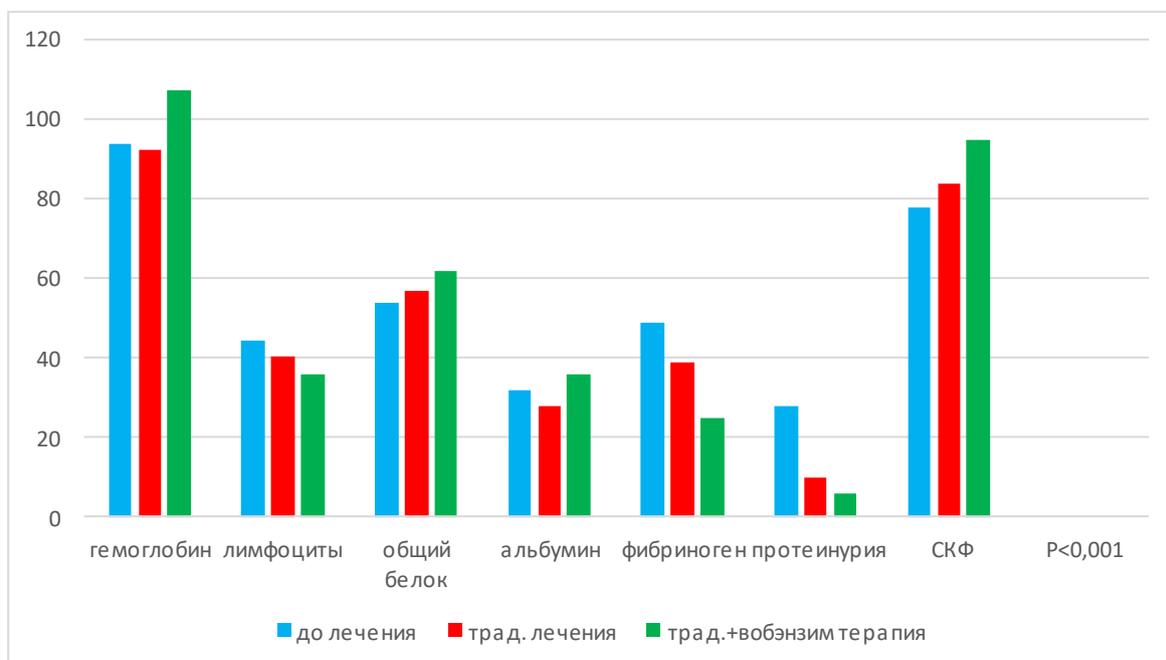


Рис.5.1.3. Динамика показателей крови и мочи при ХГН после традиционной и трад.+ вобэнзим терапии

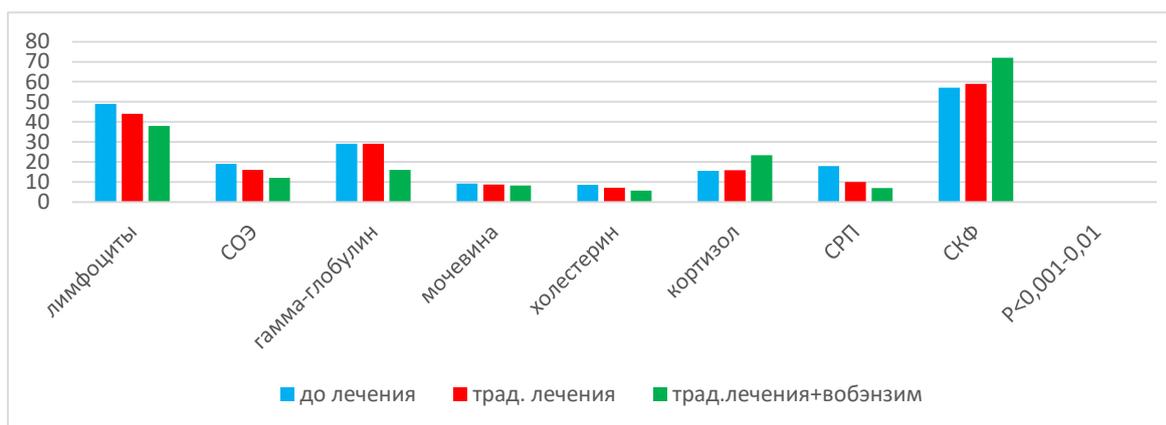


Рис.5.1.4. Динамика показателей крови и мочи при ХГН с ЛД после традиционной и трад.+ вобэнзим терапии

При сравнении результатов у детей ХГН и ХГН с ЛД было выявлено глубокие различие между показателями. У 79,0% больных принимавших вобэнзим, отмечалось полное удлинение ремиссии, тогда как у 21,0% больных сохранялись рецидивирующее течение болезни.

§ 5.2. Динамика иммунопатологических сдвигов при включении в комплексную терапию вобэнзима

В клинической практике часто возникают затруднения в своевременном назначении активной патогенетической терапии из-за неопределенности клинического варианта ГН в связи с отсутствием предикторов развития конкретных вариантов заболевания, в том числе ГН протекающий вторичными иммунодефицитными состояниями, которой требует изыскать более эффективный метод терапии.

В настоящее время лечение НСа, в том числе нефротическая форма ХГН включает в себя этиотропной (антибиотики), симптоматической (диуретики, гипотензивные препараты) и патогенетической терапии с применением кортикостероидов и цитостатиков.

При изучении динамики иммунологических показателей при ХГН после традиционной и трад.+вобэнзим терапии получены следующие результаты, которые представлены в табл.5.2.1.

По результатам исследований можно сказать, что включение в комплексную лечение СЭТ, в том числе препарат вобэнзим положительно влияет на нормализацию иммунного статуса у детей при нефротической форме ХГН с ЛД. Так как у 80,0% наблюдаемых больных, получавших в комплексной терапии вобэнзим, было выявлено достоверное повышение по сравнению с контрольной группой содержания Т-хелперов (СД4), Т-супрессоров (СД8), Т-лимфоцитов (СД3), ФАН, IgA, С3, С4 компонентов, IL-2 ($p < 0,001-0,01-0,05$); уменьшение АСЛ почек, АСЛ легких и ЦИК в крови ($p < 0,001$), причем более частое и существенное улучшение наблюдалось уже через три месяца в отличии от традиционной терапии.

Таблица 5.2.1.

Динамика иммунологических показателей при ХГН после традиционной и trad.+ вобэнзим терапии M±m

Всего-35, нефротическая форма ХГН					
Показатели	Здоровые дети (n=25)	Традиционная терапия, (n=15) (1-группа) p ¹	Традиционная терапия+вобэнзим, (n=20), (2-группа), p ²	p ¹	p ²
СД3, %	54,67±0,92	39,31±1,4	56,67±1,1	p<0,001	p<0,001
СД4 %	33,13±0,81	21,32±1,4	28,85±1,1	p<0,001	p<0,001
СД8, %	19,90±0,75	12,51±1,1	17,25±1,5	p<0,001	p<0,01
СД19, %	11,60±0,87	14,34±0,73	13,57±0,65	-	-
АСЛ крови, %	-	6,3±0,61	2,0±0,35	-	p<0,001
АСЛ почек					
АСЛ легких, %	-	3,5±0,54	2,4±0,47	-	p<0,001
IgA, г/л	1,45±0,16	0,62±0,15	0,83±0,16	p<0,01	p<0,05
ЦИК, ед. опт. пл.	0,002±0,003	0,065±0,003	0,019±0,006	p<0,001	p<0,001
ФАН, %	50,50±1,11	36,09±0,37	47,83±0,22	p<0,001	p<0,001
IL-2	2,8±0,09	2,3±0,08	2,5±0,09	p<0,01	p<0,01
С3 компонент, г/л	1,8±0,12	0,92±0,13	1,3±0,15	p<0,001	p<0,01
С4 компонент, г/л	0,4±0,13	0,24±0,18	0,39±0,18	p<0,01	p<0,05

Примечание: P¹-достоверность различий по сравнению с группой здоровых детей. P²- достоверность различий по сравнению между 1 и 2 группой.

Содержание В-лимфоцитов (СД19) достоверно мало отличалось от показателя здоровых детей.

При изучении динамики иммунологических показателей, продукции IL-2 и уровня С3, С4 компонентов комплемента при ХГН с ЛД после традиционной и trad.+вобэнзим терапии получены следующие результаты, которые представлены в табл.5.2.2., и рис.5.2.1.

Таблица 5.2.2.

Динамика иммунологических показателей при ХГН с ЛД после традиционной и трад.+ вобэнзим терапии М±m

Всего-35, нефротическая форма ХГН с ЛД					
Показатели	Здоровые дети (n=25)	Традиционная терапия, (n=15) (1-группа) P ¹	Традиционная терапия+вобэнзим, (n=20), (2-группа), P ²	P ¹	P ²
СД3, %	54,67±0,94	35,56±1,5	48,67±1,5	p<0,001	p<0,001
СД4 %	33,13±0,83	20,76±1,3	25,99±1,3	p<0,001	p<0,001
СД8, %	19,90±0,72	12,69±1,2	16,31±1,4	p<0,001	p<0,01
СД19, %	11,60±0,89	14,57±0,84	14,48±0,58	-	-
АСЛ крови, % АСЛ почек	-	6,0±0,78	3,2±0,17	-	p<0,001
АСЛ легких, %	-	4,0±0,72	2,8±0,52	-	p<0,001
IgA, г/л	1,45±0,16	0,59±0,19	0,79±0,33	p<0,01	p<0,05
ЦИК, ед. опт. пл.	0,002±0,003	0,054±0,001	0,022±0,001	p<0,001	p<0,001
ФАН, %	50,50±1,12	33,07±0,43	43,54±0,24	p<0,001	p<0,001
IL-2	2,8±0,09	2,0±0,06	2,3±0,08	p<0,01	p<0,01
С3 компонент, г/л	1,8±0,12	0,85±0,17	1,1 ±0,15	p<0,001	p<0,01
С4 компонент, г/л	0,4±0,13	0,21±0,16	0,35±0,17	p<0,01	p<0,05

Примечание: P¹-достоверность различий по сравнению с группой здоровых детей. P²- достоверность различий по сравнению между 1 и 2 группой.

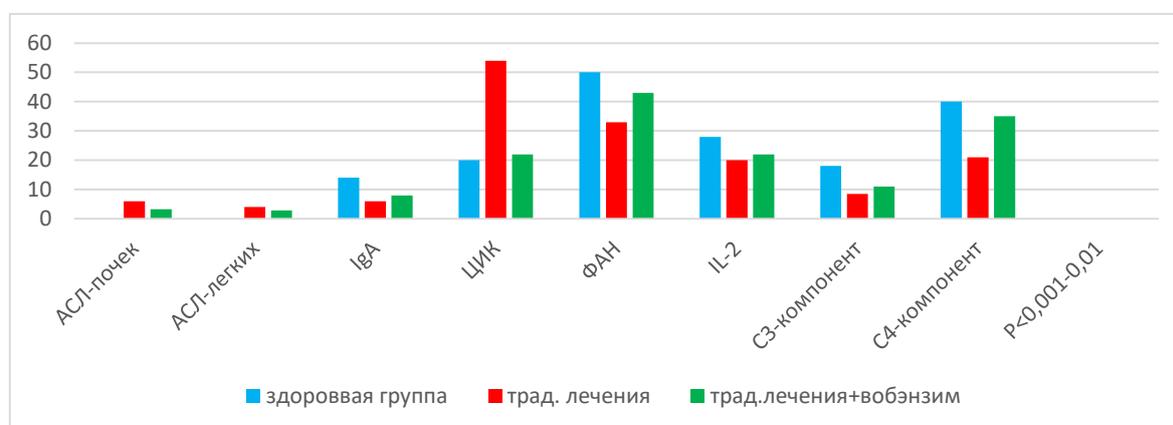


Рис.5.2.1. Динамика показателей крови и мочи при ХГН с ЛД после традиционной и трад.+ вобэнзим терапии

Сравнительный анализ полученных результатов при ХГН с ЛД между I и II группы показал, что у детей II группы, получавших вобэнзим через 6 мес терапевтический эффект препарата отмечано в уменьшении дисбаланса Т-клеточной субпопуляций CD4 и CD8, показателей АСЛ почек АСЛ легких, т.е. отмечалось достоверное увеличение показателей CD4, CD8, CD3, и ФАН ($P<0,001$; $P<0,05$).

Наряду с этим отмечалось положительное влияние препарата на гуморальный иммунитет, уровня С3, С4 компонентов комплемента, продукции цитокина IL-2, с достоверным уменьшением ЦИК, увеличением IgA ($P<0,001$; $P<0,05$).

Отмечается более выраженное иммунопатологические сдвиги при коморбидности нефротической формы ХГН с ЛД, чем при ХГН. Кроме того, было выявлено, что нарушение иммунитета, продукция IL-2 и снижение уровня С3, С4 компонентов комплемента при нефротической форме ХГН и ХГН с ЛД остается сохраненным и в периоде ремиссии.

§ 5.3. Математический анализ эффективности системной энзимотерапии при хроническом гломерулонефрите у детей с лимфатическим диатезом

При проведении сравнительного анализа комбинации клинических симптомов после традиционной и трад.+вобэнзим терапии при ХГН у детей (рис.5.3.1.) имела высокую информативность отеки при комбинации со следующими клиническими симптомами: «меловая бледность» (1,000), олигоурия (0,9202), снижение аппетита (0,8769), приглушенность тонов сердца (0,6679), асцит (0,4892), слабость (0,5761).



Рис. 5.3.1 Комбинация клинических симптомов традиционной и трад.+вобэнзим терапии при ХГН

протеинурия имел высокую информативность при комбинации со следующими лабораторными показателями: общий белок (1,000), гемоглобин (0,9397), альбумин (0,7764), фибриноген (0,5835), мочеви́на (0,5631).

При проведении сравнительного анализа комбинации иммунологических показателей после традиционной и трад.+вобэнзим терапии при **ХГН** у детей (рис.5.3.3.) **IL-2** имел высокую информативность при комбинации со следующими иммунологическими показателями: АСЛ-почек (0,9761), С4 компонент комплемента (0,8147), СД3 (0,7569), СД8 (0,6345), ЦИК (0,4774).

При проведении сравнительного анализа комбинации клинических симптомов после традиционной и трад.+вобэнзим терапии при **ХГН с ЛД** у детей (рис.5.3.4.) **олигурия** имела высокую информативность при комбинации со следующими качественными признаками (клиническими симптомами): увеличение лимфоузлов (1,000), «меловая» бледность (1,000), хронический очаг инфекции (1,000), пастозность лица (0,8556), вялость (0,7965), гепатомегалия (0,7455), головная боль (0,5224).

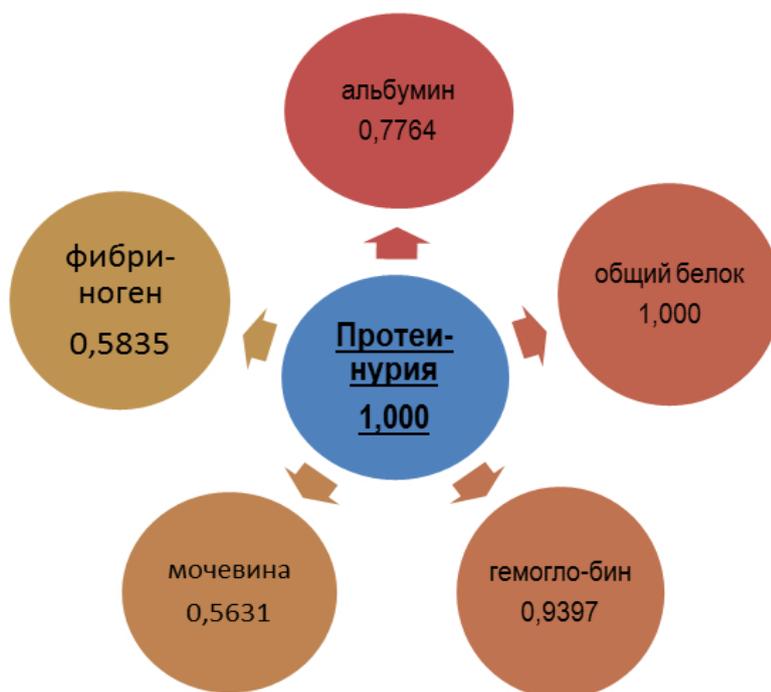


Рис. 5.3.2. Комбинация количественных показателей традиционной и трад.+вобэнзим терапии при ХГН

При проведении сравнительного анализа комбинации количественных показателей после традиционной и трад.+вобэнзим терапии при ХГН у детей (рис.5.3.2.)

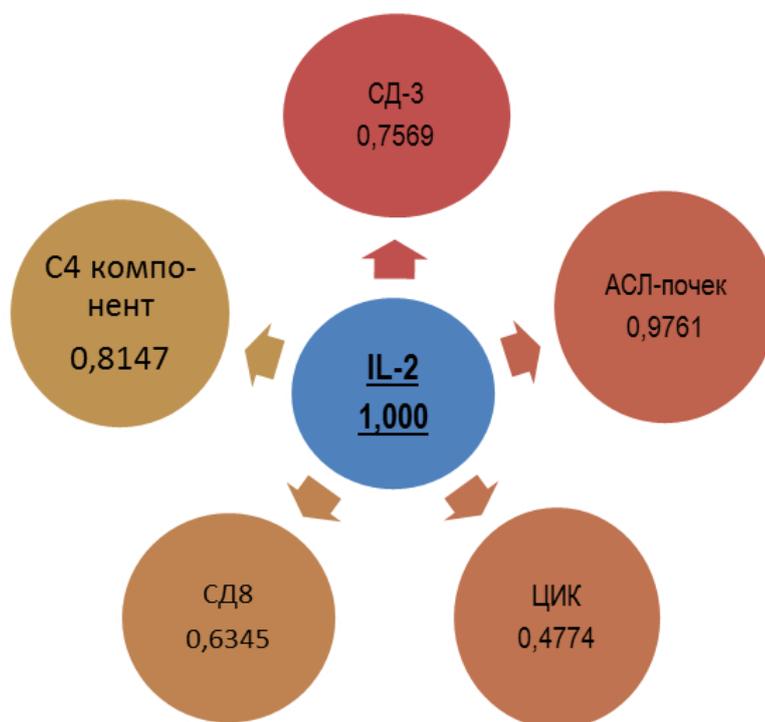


Рис. 5.3.3. Комбинация иммунологических показателей традиционной и трад.+вобэнзим терапии при ХГН

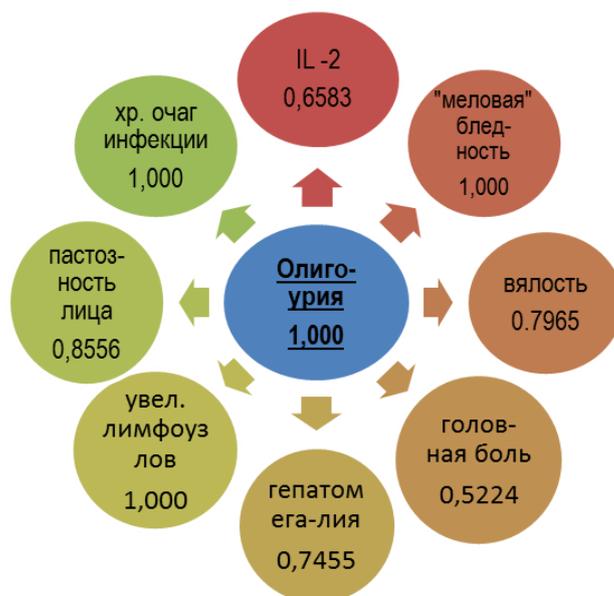


Рис. 5.3.4. Комбинация клинических симптомов традиционной и trad.+вобэнзим терапии при ХГН с ЛД

При проведении сравнительного анализа комбинации количественных показателей после традиционной и trad.+вобэнзим терапии при ХГН с ЛД у детей (рис.5.3.5.) **протеинурия** имел высокую информативность при комбинации со следующими количественными признаками (лабораторными показателями): лимфоциты (1,000), эритроциты (0,8762), гамма-глобулин (0,8467), кортизол (0,6192), холестерин (0,6173), С-реактив протеин (0,5824).

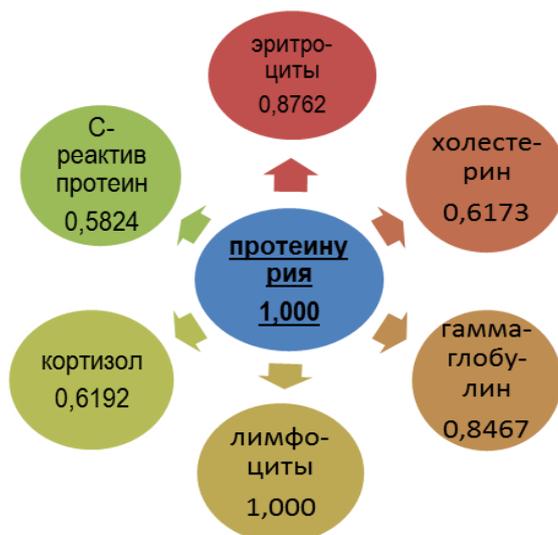


Рис. 5.3.5. Комбинация количественных показателей традиционной и trad.+вобэнзим терапии при ХГН с ЛД

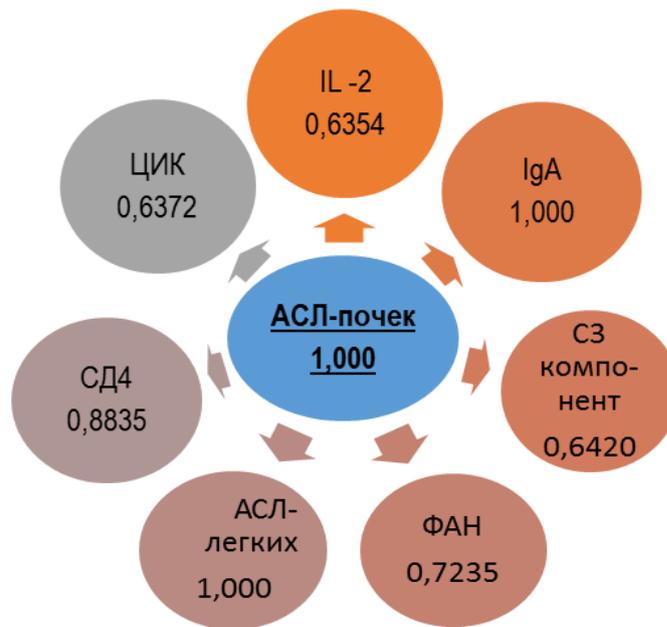


Рис. 5.3.6. Комбинация иммунологических показателей традиционной и trad.+вобэнзим терапии при ХГН с ЛД

При проведении сравнительного анализа комбинации количественных иммунологических показателей после традиционной и trad.+вобэнзим терапии при ХГН с ЛД у детей (рис.5.3.6.) АСЛ-почки имел высокую информативность при комбинации со следующими иммунологическими показателями: АСЛ-легких (1,000), IgA (1,000), СД4 (0,8835), СЗ компонент (0,8420), ФАН (0,7235), ЦИК (0,6372), IL-2 (0,6354).

при ХГН с ЛД: удлинение ремиссии trad. леч.+вобэнзим- 15 (75,0%); trad.леч.-7 (46,6%); частый рецидив- trad.леч.+вобэнзим- 5 (25,0%); trad.леч.-9 (60,0%); нарушение почечных функций trad.леч.+вобэнзим- 2 (10,0%); trad.леч.-7 (46,0%);

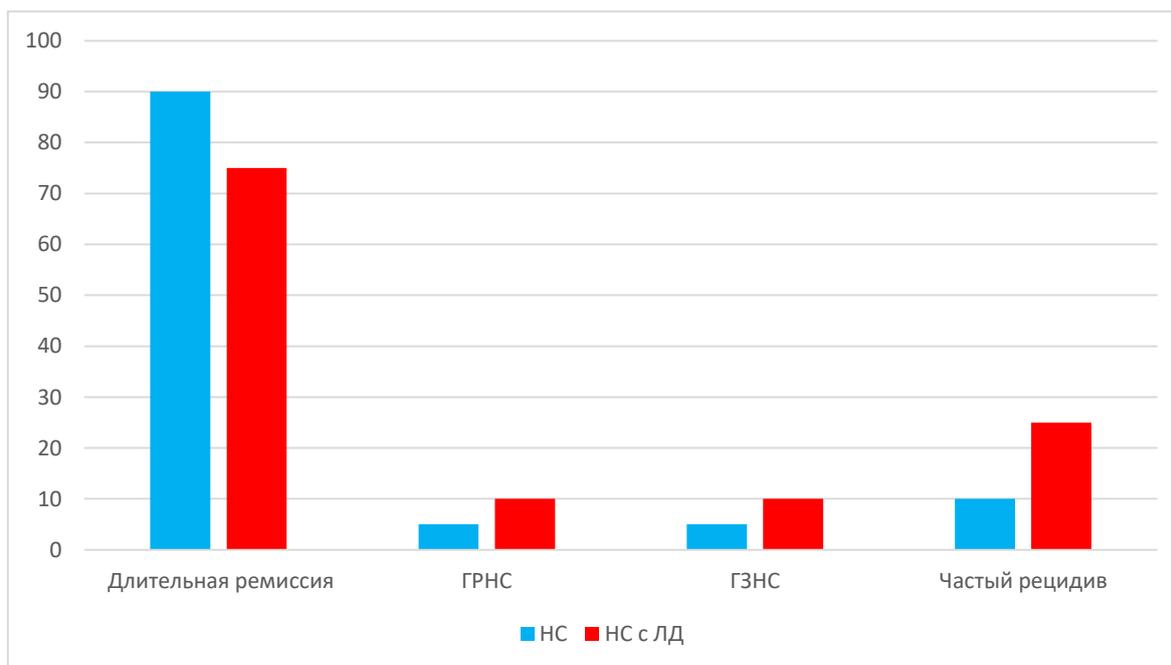


Рис. 5.3.7. Эффективность вобэнзима при НС и НС с ЛД у детей

ГРНС trad.леч.+вобэнзим -2 (10,0%); trad.леч.-5 (33,3%); ГЗНС trad.леч.+вобэнзим- 2 (10,0%); trad.леч.- 6 (40,0%); **при ХГН:** удлинение ремиссии trad. леч.+вобэнзим 18 (90,0%); trad.леч.-9 (60,0%); частый рецидив- trad. леч.+вобэнзим- 2 (10,0%); trad.леч.-7 (47,0%); нарушение почечных функций trad.леч.+вобэнзим- 1 (5,0%); trad. леч.-5 (33,3%); ГРНС trad. леч.+вобэнзим- 1 (5,0%); trad. леч.-4 (26,0%); ГЗНС trad.леч.+вобэнзим- 1 (5,0%); trad.леч.-4 (26,6%);

Полученные результаты клинических, лабораторных и иммунологических показателей в динамике, а также нами использованный метод логической прозрачности НС позволил выявить степень специфичности и значимости отдельных качественных и количественных признаков ХГН и ЛД.

При изучении терапевтической эффективности вобэнзима по методике ИНС степени различия по исходам ХГН были следующими: при ХГН: частый рецидив (0,6844), нарушение почечных функций (0,3564); при ХГН+ЛД: частый рецидив (0,7493), нарушение почечных функций (0,3784). При анализе терапевтической эффективности вобэнзима по исходам ХГН получены следующие результаты (рис.5.3.7., рис.5.3.8.):

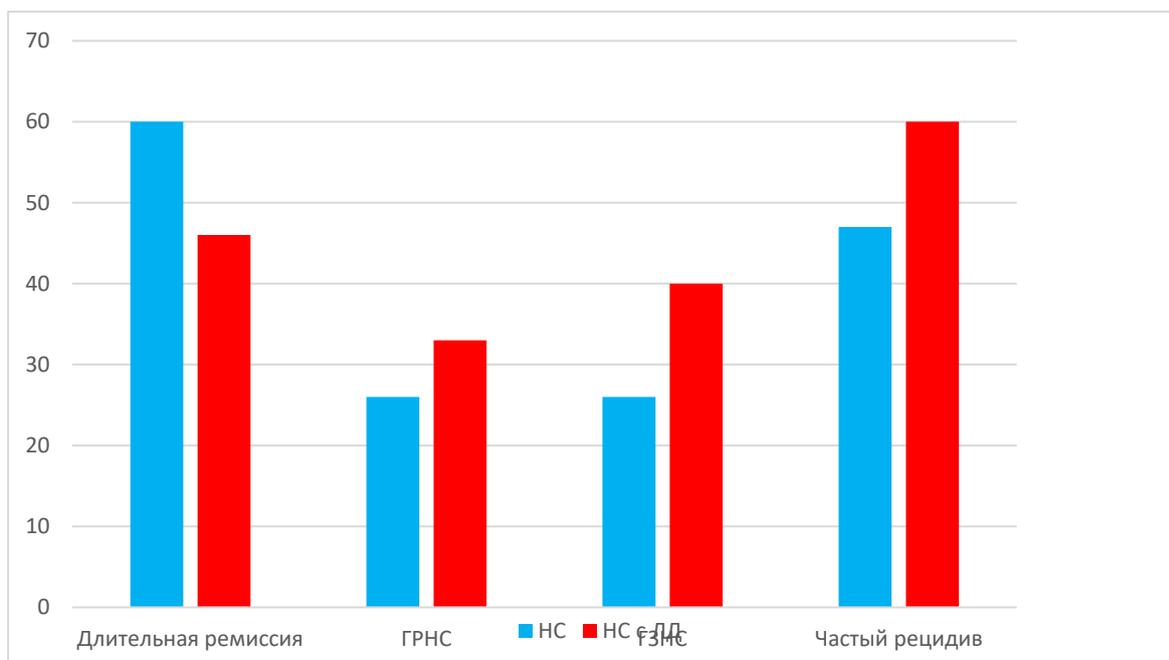


Рис. 5.3.8. Эффективность традиционной терапии при НС и НС с ЛД у детей

В каждом варианте ХГН у данного контингента больных были выявлены **комбинации этих признаков**, которые имели свои специфические особенности. Полученные результаты комбинаций по качественным и количественным показателям ХГН и ХГН с ЛД являются критериями диагностики и основой для разработки специфического метода терапии при ХГН и ХГНс ЛД у детей.

В результате использования предложенного метода СЭТ отмечалось удлинение периода ремиссии заболеваний у больных с ХГН на 85,0%, а при ХГН с ЛД на 78,0%. Экономический эффект выражался в сокращении сроков лечения на 3 койко-дней и в уменьшении расходов в год.

Таким образом, полученные результаты клинических, лабораторных и иммунологических показателей в динамике, а также нами использованный метод лечения СЭТ имеет высокую эффективность, которые являются критериями диагностики и основой для разработки специфического метода терапии при ХГН и ХГН с ЛД у детей.

На основании полученных результатов вследствие сравнительного анализа комбинаций качественных и количественных показателей для

практического здравоохранения нами разработан прогностический алгоритм (Рис. 5.2.11.).



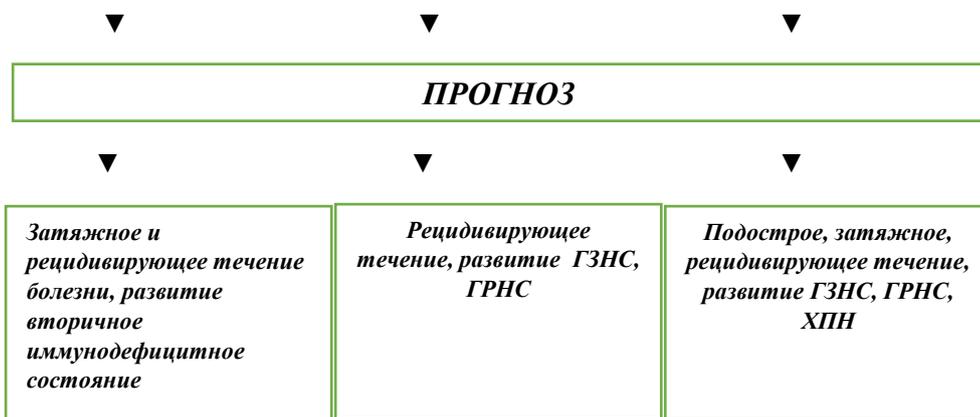


Рис. 5.2.11. Алгоритм прогнозирования ЛД, НС (ХГН) и НС (ХГН) с ЛД у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что в мире отмечается неуклонный рост нефропатии среди детского населения и при этом особое место принадлежит гломерулонефриту (ГН) с нефротическим синдромом (НС), в связи с тяжестью его течения, сложностью лечения, неоднозначностью прогноза и неуклонным прогрессированием в сторону хронической почечной недостаточности (ХПН), приводящим к инвалидизации больных.

За последние годы эволюция нефротический синдром, в том числе нефротическая форма гломерулонефрита у детей произошла в сторону увеличения частоты латентных и первично хронических форм заболевания, протекающих с более ранним снижением почечных функций. Такая форма заболевания характеризуется дисбалансом регуляторных механизмов иммунокомпетентных клеток, клеток эндотелия почечного клубочка, вовлечением в патологический процесс других компонентов почечной ткани и диффузным пролиферативно-экссудативным поражением клубочкового аппарата почек.

В результате проведенных ряда научных исследований в настоящее время доказано иммунологические механизмы поражения почек при ХГН. В процессе развития ХПН отмечается усиление различных иммунопатологических реакций в организме, в том числе нарушение функций клеточного, гуморального звена иммунитета, продукцию цитокинов, образование ЦИК, аутоиммунные поражения клубочкового аппарата почек и параллельно к этому в конечном итоге развитие гломерулосклероза.

Однако значение отдельных иммунных нарушений в формировании ГН с НС, особенно у детей остается мало изученным, нет единого мнения о дифференцированных механизмах иммунопатогенеза острого и хронического гломерулонефритов. В этом плане занимает определенное место ГН с НС у детей, страдающих вторичными иммунодефицитными состояниями, такие как фоновые патологии:

иммунодиатезы, анемия, рахит, белково-энергетическая недостаточность, полигиповитаминоз и др.

Лимфатический диатез, как разновидность иммунодиатеза характеризуется такими клиническими симптомами, как бледность, вялость, «аденоидный вид», стойким увеличением лимфатических узлов даже при отсутствии признаков инфекции, своеобразным хабитусом ребенка, слабо развитой мускулатурой, паратрофия, дисфункция эндокринной системы (гипо, дисфункции вилочковой железы, надпочечников и симпат-адреналовой системы, дисплазия щитовидной железы) сниженная адаптация к воздействию внешних факторов.

ЛД на 1,5-2,0 раза больше встречается у мальчиков чем у девочек, в 70-80% случаев наблюдается тимомегалия и патология беременности и родов у матери. Среди этиологических факторов в развитии ЛД играют важную роль наследственная предрасположенность к развитию иммунодиатеза и различные экзогенные факторы. Так как у родителей, детей с иммунодиатезом, в том числе ЛД чаще выявляется хронический очаг инфекции, высокая алергизация и наследственная предрасположенность к эндокринным патологиям.

В настоящее время с научной точки зрения проблему ХГН с НС можно считать решенной, но сохраняется актуальность лишь часто рецидивирующих, гормонорезистентных и гормонозависимых форм, а также поиск лекарственных средств и методы лечения, ускоряющих темп функционального восстановления почек. Кроме того уделяет серьезное внимание коморбидность нефротической формы ХГН с фоновыми патологиями, в том числе ЛД.

Известно, что цитокины осуществляют гуморальную связь между клетками иммунной системы и другими клетками организма.

Цитокиновый дисбаланс между Th1 и Th2 определяет направление нарушений иммунного ответа и может иметь патогенетическое значение при разрегулированном воспалении и аутоиммунной патологии. Это обстоятельство в свою очередь указывает, на

необходимость изыскивать и применять новые эффективные методы в терапии таких больных, так как не все иммуносупрессивные препараты положительно действуют на растущую иммунную систему ребенка.

Необходимо отметить, среди нерешенных вопросов в проблеме ХГН, ЛД и ХГН на фоне ЛД у детей имеют большое значение вопросы клинико-лабораторных особенностей их течения, эндокринный статус, иммунологические механизмы патологического процесса, особенности продукции цитокина IL-2, уровень С3, С4 компонентов комплемента и совершенствование лечение данного контингента больных.

Учитывая вышесказанное, нами была поставлена следующая **цель:** изучить особенности течения нефротической формы хронического гломерулонефрита у детей с лимфатическим диатезом и совершенствование лечения.

В результате ретроспективного анализа было выявлено, что частота среднетяжелой и тяжелой формы анемии, сопутствующих заболеваний, нарушения функции почек, переход в ХПН, развитие ГРНС, ГЗНС у детей при коморбидной течения нефротической формы ХГН с ЛД составили большой процент, чем у детей ХГН без ЛД. Это обстоятельство подтверждает то, что в формировании и развитии ближайшего и отдаленного прогноза нефротической формы ХГН определенную роль играют вторичная иммунологическая недостаточность, в том числе ЛД.

Основными факторами развития иммунодиатеза ЛД являются как патологическое течение беременности у матери, так и воздействие на организм ребенка в ante- и постнатальном периоде различных инфекционных и неинфекционных (аллергических) агентов, который требует изучить формирование ЛД в совокупности с клиническими и лабораторными признаками, на основании анамнестических материалов.

Клиническое обследование предусматривало сбор анамнестических данных, включающий выяснение вес при рождении ребенка, перенесенные заболевания, высокий инфекционный

индекс, сроков и характера начала заболевания, наследственная предрасположенность, оценку общего состояния, телосложение, кожных покровов, периферических лимфатических узлов, изменений со стороны мочевыделительной, сердечно-сосудистой, дыхательной, нейро-эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта и установления степени их поражения, а также выявления клинических маркеров ЛД, длительность и частоты заболеваемости детей в течении года.

У наблюдаемых детей проводилось комплексное лабораторное и инструментальное обследование, которое включили клинические, лабораторные, иммунологические, функциональные методы исследования.

При оценке показателей по выявлению клинико-лабораторных маркеров ЛД у обследованных детей, обнаружены большая частота: гипотония и гиподинамия (88,0%; 94,3%), высокий инфекционный индекс (80,0%; 88,5%), лимфоцитоз (88,0%; 84,0%), нервная лабильность (60,0%; 71,4%), диспропорция телосложения (44,0%; 48,5%), увеличение СОЭ (55,0%; 67,8%), пастозность лица (52,0%; 80,0%), тимомегалия (36,0%; 40,0%), брадикардия (36,0%; 45,7%), «фонтанная рвота» (24,0%; 37,1%), снижение сывороточного IgA (48,1%; 64,2%) и моноцитоз (53,9%; 63,1%), которые более выражены у детей при НС с ЛД чем ЛД.

При оценке тяжести, характера течения и исходов ХГН учитывали выраженность НС, нарушение функции почек, переход в ХПН, развитие ГРНС и ГЗНС, удлинение периода ремиссии, частота рецидивов заболеваний, а также манифестации ЛД, что у детей II группы показатели были высокими. Отбор больных проводили с учетом сопоставимости по возрасту, тяжести, состоянию преморбидного фона по ЛД и характеру течения болезни в целом. При оценке клинических проявлений НС у группы обследованных детей, при ХБП и ХБП с ЛД обнаружена тенденция к более высокой частоте следующих симптомов во 2-й группе по сравнению с 1-й группой: олигоурия (100,0%-100,0%),

«меловая» бледность кожных покровов (62,8%-74,2%), утомляемость (65,7%-77,1%), распространенные отеки (57,1%-71,4%), снижение аппетита (37,1%-44,0%), положительный симптом поколачивания (55,0%-72,5%), асцит (57,1%-71,4%), гепатомегалия (28,5%-40,0%).

Основному заболеванию у наблюдаемых детей сопутствовали следующие патологии, среди которых некоторые показатели были высокими и характеризовались разнообразностью во всех группах, такие как: анемия (100,0%; 100,0%; 76,0%), пневмония (2,9%; 11,4%; 8,0%), рецидивирующий бронхит (8,6%; 20,0%; 28,0%), хронический тонзиллит (57,0%; 83,0%; 76,0%), аденоиды (2,9%; 34,2%; 28,0%), ГЩЖ (8,6%; 26,0%; 32,0%), аллергия (2,9%; 11,4%; 20,0%).

Подтверждая данных источников, у детей 2-й и 3-й группы было выявлено патология аномалии развития, такие как: «Волчья пасть» (2,9%; 2,9%) и миопия (8,6%; 4,0%), которые чаще регистрируются при ЛД.

Полученные результаты исследований подтверждают то, что при коморбидной течения ХГН и ЛД проявление клинических признаков имеют свои особенности, так как отмечаются увеличение частоты выявления клинических маркеров ЛД и симптомов ХГН, которые усугубляют друг друга. Вместе с тем, присоединение сопутствующих патологий также имеют свои особенности, то есть по частоте выявляемости большой процент составляют у детей 2-й группы (ХГН с ЛД) по сравнению с детьми 1-й (ХГН) и 3-й группы (ЛД).

Дифференциальный клинико-лабораторный анализ показал, что некоторые различия гематологических показателей в исследуемых группах пациентов имели свои специфические особенности. У детей 1-й, 2-й и 3-й групп уровень гемоглобина была на 1,25, 1,30 и 1,20 раза ниже нормальных значений в ХГН, ХГН с ЛД и ЛД соответственно. Отмечено в 1,05 раза уменьшение гемоглобина в группе ХГН с ЛД по сравнению с группой детей с ХГН, которой также было подтверждено высокой частотой тяжелой анемии у детей при ХГН на фоне вторичного иммунодефицита.

Анализ результатов лабораторных данных показал, что при ХГН, ХГН с ЛД и ЛД достоверны были ниже нормы показатели гемоглобина, эритроцита, причем лейкоциты, лимфоциты, моноциты и СОЭ были выше нормы при сравнении с контрольной группой.

Таким образом, при сравнении со здоровыми группами было выявлено, что проявления гематологических показателей у детей при ХГН имеют свои специфические особенности и глубоко различаются по группам. Также отмечено, что в периоде рецидива заболеваний патологические процессы проявляются более глубокими и изолированными у группы детей с ХГН на фоне ЛД по сравнению с ХГН и ЛД.

Анализ результатов лабораторных исследований мочи показал, что при ХГН и ХГН с ЛД были ниже нормы показатели относительной плотности мочи и СКФ. При сравнении I, II и III группы были выше нормы протеинурия, эритроцитурия, лейкоцитурия.

В результате ультразвуковой исследовании почек у больных было выявлено, что по картине повышенной эхогенности почек у детей с ХГН- I-II степень составила 57,0%, а при ХГН на фоне ЛД- II степень составила 75,0%, которое свидетельствует о глубоком иммунопатологическом поражении паренхимы почек при ХГН с ЛД чем ХГН.

При изучении ЭКГ больных было выявлено, что у детей с ХГН как признак анемии нарушение метаболизма миокарда составила 60,8%, при ХГН с ЛД-79,0%, которое диктует о тяжелой степени анемии у детей при ХГН с ЛД чем ХГН.

На основании полученных клинико-лабораторных результатов можно сказать, что у детей при нефротической форме ХГН, ХГН с ЛД и ЛД клинические симптомы характеризуются полиморфизмом симптомов гломерулонефрита и лимфатического диатеза, коморбидностью и манифестации маркеров заболеваний, частое рецидивирование и укорочение периода ремиссии патологического процесса.

Данные объективного исследования больных также подтвердили о более тяжелом течении и значительно выраженных проявлений симптомов нефротического синдрома и маркеров ЛД при ХГН.

Отмечено, что каждый вариант ХГН у данного контингента больных имеет свою особенность, которая по клиническим и лабораторным признакам может подвергаться качественному, количественному анализу и оценке. Нами использованный математический метод моделирования- «Нейронных сетей» позволил выявить степень специфичности и значимости отдельных признаков ХГН и ЛД. На основании полученных значений по оценке информативных весов выявляются качественные и количественные признаки наиболее достоверные и значимые для ХГН и ЛД, которые играют важную роль при постановке диагноза, и раннее выявление и профилактики ХПН.

В настоящее время в педиатрической практике остается мало изученным значение отдельных иммунных нарушений, играющих важную роль в формировании и развитии гломерулонефрита, также нет единого мнения о дифференцированных механизмах иммунопатогенеза острого и хронического нефротического синдрома.

В наших исследованиях оценка иммунологического статуса включала в себя изучение в динамике состояние клеточного и гуморального иммунитета, продукции цитокина (IL-2), а также концентрации С3, С4 компонентов комплемента.

Известно, что гиперпродукция и нарушение элиминации циркулирующих иммунных комплексов, активация системы комплемента, накопление их на базальной мембране гломерулярных сосудов вызывает развитие локальной воспалительной реакции, которой является основной в развитии иммунопатологического процесса при НС.

У обследованных нами детей при нефротической форме ХГН и ХГН на фоне ЛД регистрируются иммунопатологические сдвиги в клеточном и в гуморальном звеньях иммунитета. Известно, что

отложения иммунный комплекс (ИК) активируют систему комплемента по классическому пути, что в свою очередь, приводит к продукции хемотаксических факторов. Последние привлекают циркулирующие провоспалительные клетки, повреждающие клубочки. Полученные нами результаты иммунологических исследований подтверждают то, что в отличие от острого гломерулонефрита при формировании хронического течения заболевания активация иммунной системы характеризуется более глубокими и устойчивыми изменениями.

На наш взгляд дисбаланс клеточного и гуморального звена иммунитета, усиление выработку антител, АСЛ почек, АСЛ легких и образование иммунных комплексов в конечном итоге приводят к развитию аутоиммунные поражения почек и хронической почечной недостаточности.

Таким образом, выявленные иммунопатологические сдвиги в начальном периоде нефротического синдрома, т.е. до лечения заболевания, могут свидетельствовать о дисбалансе механизмов контроля воспалительной реакции, отсутствии адекватной реакции системы противовоспалительной защиты организма, которой является патогенетической основой формирования хронического течения нефротического синдрома, прогрессирования иммуновоспалительного повреждения, в том числе и в почечной ткани и, в конечном итоге приводить к ухудшению прогноза заболевания.

В настоящее время доказано, что цитокины осуществляют гуморальную связь между клетками иммунной системы и другими клетками организма. Из них большой интерес представляют интерлейкины (ИЛ), в том числе ИЛ-2, которой обладает ключевым иммунорегуляторным действием, контролируя пролиферацию и функции Т-лимфоцитов. В последние годы доказано немаловажное значение как в формировании местного воспаления, так и иммунопатологических сдвигов в организме в целом играет активация гуморального и клеточного звена иммунитета с нарушением продукции цитокинов. ИЛ-2 также влияет на дифференцировку и активацию

моноцитов, макрофагов. Поэтому расстройство продукции ИЛ-2 может явиться основой развития многих патологических процессов, в том числе при НС и ЛД у детей.

На основании проведенных исследований, изложенных в главе 3, 4 можно сказать, что течения нефротической формы ХГН у детей на фоне ЛД имеют свои клинико-лабораторные и иммунологические особенности. У таких детей сложились определенные представления о механизмах развития НС, связанного с непролиферативными формами ГН. В частности, получены данные об ассоциации НС с дисбалансом функции клеточного и гуморального звена иммунитета, нарушением продукции цитокина ИЛ-2, уровнем С3, С4 компонентов комплемента.

Это обстоятельство в свою очередь указывает, на необходимость изыскивать и применять новые эффективные методы в терапии таких больных, так как не все иммунокорректирующие препараты положительно действуют на растущую иммунную систему ребенка. Для решения этой проблемы может быть эффективно применение СЭТ, препарата вобэнзим.

Кроме того, при иммунодиатезах, в том числе при ЛД также выявляются дисбаланс клеточного и гуморального иммунитета, Th1/Th2-цитокинового профиля, изменение функциональной активности Т-лимфоцитов и субпопуляций, С3 компонентов, повышение пролиферации В-лимфоцитов, которое может быть обусловлена функциональной недостаточностью иммунной системы организма, у таких детей также происходит ряд висцеральных нарушений, и отмечается вовлечение в патологический процесс практически всех органы и системы, в том числе почек.

С целью оценки терапевтической эффективности вобэнзима было проведено клинико-иммунологическое наблюдение 2-хкратно: до лечения и после лечения через 6 месяцев. Оценку терапии проводили на основании клинических симптомов, длительности ремиссии, изменение маркеров ЛД и восстановления иммунного и лабораторного статуса

больных, на основе чего были разработаны четкие схемы лечения, показания и критерии к применению СЭТ при лечении таких больных.

После проведенной системной энзимотерапии у 80,0% наблюдаемых больных, было выявлено улучшение иммунного статуса, то есть достоверное повышение по сравнению с контрольной группой содержания Т-супрессоров (СД8), Т-лимфоцитов (СД3), Т-хелперов (СД4), IgA, ФАН, IL-2, С3, С4 компонентов, ($p < 0,001-0,01-0,05$); уменьшение ЦИК, АСЛ почек, АСЛ легких и в крови ($p < 0,001$), причем более частое и существенное улучшение наблюдалось уже через три месяца в отличии от традиционной терапии.

На основании вышеизложенного можно сказать, что системная энзимотерапия, в том числе препарат вобэнзим положительно влияет на нормализацию иммунного статуса у детей при нефротической форме ХГН с ЛД.

При анализе терапевтической эффективности вобэнзима по исходам ХГН получены следующие результаты (рис.5.2.9., 5.2.10.): **при ХГН с ЛД:** удлинение ремиссии трад. леч.+вобэнзим- 15 (75,0%); трад.леч.-7 (46,6%); частый рецидив- трад.леч.+вобэнзим- 5 (25,0%); трад.леч.-9 (60,0%); нарушение почечных функций трад.леч.+вобэнзим- 2 (10,0%); трад.леч.-7 (46,0%); ГРНС трад.леч.+вобэнзим -2 (10,0%); трад.леч.-5 (33,3%); ГЗНС трад.леч.+вобэнзим- 2 (10,0%); трад.леч.- 6 (40,0%); **при ХГН:** удлинение ремиссии трад. леч.+вобэнзим 18 (90,0%); трад.леч.-9 (60,0%); частый рецидив- трад. леч.+вобэнзим- 2 (10,0%); трад.леч.-7 (47,0%); нарушение почечных функций трад.леч.+вобэнзим- 1 (5,0%); трад. леч.-5 (33,3%); ГРНС трад. леч.+вобэнзим- 1 (5,0%); трад. леч.-4 (26,0%); ГЗНС трад.леч.+вобэнзим- 1 (5,0%); трад.леч.-4 (26,6%).

При изучении терапевтической эффективности вобэнзима по методике ИНС степени различия по исходам ХГН были следующими: при ХГН: частый рецидив (0,6844), нарушение почечных функций (0,3564); при ХГН+ЛД: частый рецидив (0,7493), нарушение почечных функций (0,3784).

В каждом варианте НС у данного контингента больных были выявлены **комбинации этих признаков**, которые имели специфические особенности в каждом варианте. Полученные результаты комбинаций по качественным и количественным показателями НС, НС с ЛД и ЛД являются критериями диагностики и основой для совершенствование терапии у детей при НС, НС с ЛД и ЛД.

Таким образом, полученные результаты клинических, лабораторных и иммунологических показателей в динамике, а также нами использованный метод логической прозрачности НС позволил выявить степень специфичности и значимости отдельных качественных и количественных признаков НС и ЛД.

На основе проведенных исследований можно сделать следующее *заключение*:

-Коморбидное течение нефротической формы хронического гломерулонефрита у детей с лимфатическим диатезом способствует усилению олигурии (100,0%), отеков (100,0%), слабости (75,0%), «мелевой» бледности (67,2%) и в клинической симптоматике основного заболевания; приводит к снижению уровня гемоглобина (97,5%), эритроцита (88,9%), кортизола (58,0%), усилению протеинурии (100%), гипергаммаглобулинемии (85,5%), лимфоцитоза (78,4 %), повышение содержания фибриногена (87,0%), гиперхолестеринемии (55,0%), которые способствуют развитию часто рецидивирующих, гормонозависимых, гормонорезистентных форм заболевания.

-Для нефротической формы хронического гломерулонефрита у детей с лимфатическим диатезом характерно развитие многозвеньевой иммунологической недостаточности (клеточной, гуморальной и нарушение выработки ИЛ-2, С3, С4 компонентов комплемента) в виде увеличения содержания АСЛ-почек (в 7,0 раза), АСЛ-легких (в 5,0 раза), ЦИК (в 4,8 раза), ИЛ-2 (в 2,8 раза), снижение IgA (2,8 раза), С3, С4 компонентов комплемента (2,6 раза) которая сохраняется и в период ремиссии.

-Математический метод моделирования нейронной сети позволил оценить комбинации качественных (клинических) и количественных (лабораторных, иммунологических) признаков нефротической формы хронического гломерулонефрита, протекающего на фоне вторичного иммунодефицитного состояния, в том числе иммунодиатеза.

-Высокая информативность качественных и количественных признаков была выражена следующими показателями: **качественные:** **при ХГН** – олигоурия (1,000); отеки (1,000), снижение аппетита (0,9917); **при ХГН с ЛД-** «меловая бледность» (1,000), отеки (1,000), олигоурия (1,000), вялость (0,8873); **при ЛД-** вялость (0,8671), тошнота (0,4515), головная боль (0,5281); **количественные:** **при ХГН-** протеинурия (1,000), фибриноген (0,9075), общий белок (1,000); **при ХГН с ЛД** – эритроциты (0,8968), мочевины (0,8875), С-реактив белок (0,8788), кортизол (0,6673) ; **при ЛД-** лимфоциты (1,000), кортизол (0,6865), С-реактив белок (0,5113); **иммунологические:** **при ХГН** - IL - 2 (1,000), АСЛ-почек (0,9654), СДЗ (0,7891), ФАН (0,7965), **при ХГН с ЛД-** АСЛ-почек (1,000), АСЛ-легких (1,000), СДЗ (1,000), СД8 (0,7993), IgA (1,000), ЦИК (0,6649); С3 компонент (0,8700); **при ЛД-** СД4 (0,8123), АСЛ легких (0,6582), IgA (0,8761), С3 компонент (0,8426);

-Применение системной энзимотерапии в комплексном лечении нефротической формы ХГН и ХГН с ЛД выражено значительным снижением клинко-лабораторных и иммунологических показателей, улучшением функции почек, сокращением продолжительности острого периода заболевания, продлением периода ремиссии, уменьшением частоты рецидивов (в 2,5 раза), а также, снижением гормонорезистентных и гормонозависимых форм ХГН.

В качестве диагностического критерия при нефротическом синдроме (нефротическая форма хронического гломерулонефрита) у детей с лимфатическим диатезом для практического здравоохранения служат маркеры лимфатического диатеза, иммунопатологические сдвиги в клеточном и гуморальном звене иммунитета, нарушение

продукции цитокина IL-2, концентрации C3, C4 компонентов комплемента а также разработанный прогностический алгоритм.

В лечении нефротического синдрома (нефротическая форма хронического гломерулонефрита) у детей с лимфатическим диатезом в качестве иммунокоррекции рекомендуется включение в комплексное лечение препараты системной энзимотерапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годах» от 7 февраля 2017 года.

2. Аверьянов А.П., Болотова Н.В. Нейровегетативные нарушения у детей с ожирением в период пубертата и их коррекция. Педиатрия. 2009; 87:3.47-53.

3. Автономова О.И. Цитокин-опосредованные механизмы патогенеза клинических вариантов гломерулонефрита // Дисс. канд. мед. наук. Чебоксары. 2016. 183 с.

4. Алманова А.Ш., Акбарова Д.С., Яхьяева К.З., Орипов О.И. Эффективность иммуносупрессивной терапии при стероидрезистентном гломерулонефрите у детей. // Инфекция, иммунитет, фармакология. №2. 2016. С.342-345.

5. Андрианова Е.Н., Снегирева Н.Ю., Рывкин А.И. Дисбиоз верхнего отдела респираторного тракта и изменения функционального состояния органов дыхания у часто болеющих детей. Педиатрия. 2009.; 87:2.34-39.

6. Базранова Ю.Ю. Нефротический синдром у детей: оптимизация лечения на разных этапах наблюдения (стационар, поликлиника). Дисс. канд. мед. наук. г. Самара. 2007.

7. Батурина Т.В. Уровни интерлейкина-1 и интерлейкина-2 при первичном хроническом гломерулонефрите у детей / Т.В. Батурина. Т.В. Сергеева. А.Н. Н.Н., Т.Б. Сенцова // Тез. докладов II съезда педнатров-нефрологов России. М. 2000. - С. 70-73.

8. Белокриницкий Д.Б. Методы клинической иммунологии. В кн: Лабораторные методы исследования в клинике. Под ред. Меньшикова В.В.-М: Медицина, 1987. –С.277-310.

9. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2007 гг. (Аналитический отчет по данным Российского регистра. Нефрология и диализ. 2009; 11(3): 144-233.

10. Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В., Рамеев В.В. и др. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронического гломерулонефрита. Современные возможности ее коррекции. Тер. архив. 2005; 6:92-96.

11. Бобомуратов Т.А, Рахманова Л.К, Самадов А.А. Роль helicobacter pylori в коморбидности нефротического синдрома и гастроинтестинальной патологии у детей. Re-health journal. 2022;3(15):11-15.

12. Брянцева, И.И. Прогностическое значение некоторых клинико-лабораторных показателей на отдаленные последствия нефритического синдрома у детей / И.И. Брянцева, В.А. Афанасьев, Г.М. Сычева // Фундаментальные исследования. - 2007. - № 4. - С. 57.

13. Бумагина Т.К. Определение фагоцитарной активности нейтрофилов при помощи латекса // Иммунология.-1981.-№2.-С.44-45.

14. Буряк В.Н., Журавлева Н.С., Покусаева О.С.. Особенности исходного вегетативного тонуса и вегетативной реактивности при вегетососудистой дисфункции по гипотензивному типу в детском возрасте. Педиатр.2018; 9: 2. 41-49.

15. Вашурина Т.В. "Цитокины и адгезивные молекулы в патогенезе первичного хронического гломерулонефрита у детей" дисс. канд.мед.наук. 2002.

16. Влагов Г.С. Метод иммуноферментного анализа применением набора реагентов, выпускаемых ЗАО «Вектор-бест». -Новосибирск, 1991.

17. Возгомент О.В., Возгомент О.В. О роли лимфатико-гипопластического диатеза в фатальном развитии патологических процессов у детей и критериях его диагностики. Трудный пациент, 2014; 12 (5): 26-30.

18. Вопросы диагностики хронической болезни почек у детей / А.А. Вялкова, И.В. Зорин, Л.М. Гордиенко [и др.] // Практическая медицина. — 2013. — № 6 (75). — С.72—77.

19. Вялкова А.А. Современные представления тубулоинтерстициальных нефропатиях и концепция хронической болезни почек в педиатрической нефрологии. Педиатрия 2008;87(3): 129-131.

20. Ганиева М.Ш., Болтабоева М.М., Убайдуллаева С.Ф. Болалардаги турли хил гломерулонефритларнинг кечиш хусусиятлари ва замонавий даволашга ёндошиш /Терапевтический вестник Узбекистана. №3, 2015.-С. 134-136.

21. Гариб Ф.Ю. и др. Способ определения лимфоцитов // Расмий ахборотнома. -1995. -№1. -С Гариб Ф.Ю. и др. Клиническая ценность определения АСЛ у больных брюшным тифом и другими заболеваниями. Метод. Рек. Ташкент. 1988..90.

22. Гейниц О.А., Калюжин В.В., Пак Ю.Д. Цитокиновый статус у пациентов с хронической почечной недостаточностью // Сборник трудов XII ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара.- Санкт-Петербург, 2004.- С.33.

23. Гельман В.Я. Медицинская информатика: Практикум. -СПб: Питер, 2002.- Гл. 5.6.2: Методы непараметрической статистики.-С.246-247.

24. Геппе Н.А., Озерская И.В., Колосова Н.Г. Новые возможности профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей. Местные факторы защиты слизистой оболочки дыхательных путей. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2019; 64: 5. 14-21.

25. Даминов Б.Т., Шарапов О.Н. Сердечно-сосудистые осложнения у больных с хронической болезнью почек, получающих программный гемодиализ. «Актуальные вопросы нефрологии» // Материалы Международной научно-практической конференции. –Ташкент.-2019.- С.40-41.

26. Демин Д.Б., Поскотинова Л.В. Тиреоидный статус и физическое развитие детей, проживающих на различных географических широтах Европейского Севера. Педиатрия.2009;87:2.144-147.

27. Детская нефрология: практ. руководство / под ред. Э. Лойманна, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. — М.: Литтерра, 2010. — 400 с.

28. Длин В.В., Игнатова М.С. Нефропатии, связанные с патологией комплимента. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2016; 61: 6. 21-31.

29. Дядык А.И., Багрий А.Э., Яровая Н.Ф., Дядык Е.А., Паниотова Г.П., Гнилицкая В.Б., Острый постинфекционный гломерулонефрит // Нефрология-2009 (тематический номер).-С. 101.

30. Есаян А.М. Тканевая ренин-ангиотензиновая система почки. Новая стратегия нефропротекции. Нефрология. 2008; 6(3): 8-16.

31. Железнякова Г.Ф. Инфекция и иммунитет: стратегия обеих сторон / Г.Ф. Железнякова // Мед. Иммунология. - 2006. - Т. 1. - № 8. - С. 597 - 614.

32. Земченков, А.Ю. «K/DOQI» обращается к истокам хронической почечной недостаточности / А.Ю. Земченков, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. — 2004. — № 6 (3). — С.204—220.

33. Жизневская, И.И. Клинико-лабораторные особенности гломерулопатий в детском возрасте / И.И. Жизневская, И.Г. Хмелевская // Врач-аспирант. - 2012. - Т. 52, № 4. - С. 76-84.

34. Жизневская, И.И. Прогностические критерии хронизации гломерулопатий в детском возрасте / И.И. Жизневская, И.Г. Хмелевская // Фундаментальные исследования - 2012. - Т. 2, № 7. - С. 319-323.

35. Жизневская, И.И. Клинико-прогностическое значение субпопуляционного состава лимфоцитов крови при гломерулонефритах у детей / И.И. Жизневская, И.Г. Хмелевская // Здоровье и медицина для всех возрастов: материалы междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 70-летию победы в Курской битве и 30-летию каф. поликлинической терапии КГМУ. - Курск, 2013. -С. 375-379.

36. Жизневская, И.И. Особенности цитокинового профиля в периоде манифестации при гломерулопатиях у детей / И.И. Жизневская, И.Г. Хмелевская // Актуальные проблемы педиатрии: сб. материалов XVII съезда педиатров России (Москва, 14-17 февр. 2013 г.). - М., 2013. - С. 219.

37. Избыточная масса тела и другие компоненты метаболического синдрома в подростковой популяции Сибири. Завьялова Л.Г., Симонова Г.И., Денисова Д.В., Рагино Ю.И. Потеряева О.Н. Педиатрия. 2009; 87:2.147-151

38. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Клиническая иммунология. М., -Медицина. 2005. 320 с.

39. Игнатьев Н.А., Мадрахимов Ш.Ф. О некоторых способах повышения прозрачности нейронных сетей // Вычислительные технологии. –Новосибирск. 2003., Т.8. -№6.-С.31-37.

40. Игнатьев Н.А. Интеллектуальный анализ данных на базе непараметрических методов классификации и разделения выборок объектов поверхностями.- Ташкент, 2008.- 108с.

41. Игнатова М.С. Длин В.В. Нефротический синдром: прошлое, настоящее и будущее Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2017; 62 (6): 29-43.

42. Игнатова М.С. О хронических болезнях почек и тубулоинтерстициальных нефропатиях. Педиатрия 2008;87(3): 128-129.

43. Игнатова М.С. Диагностика и лечение нефропатий у детей. Руководство для врачей М.С. Игнатова. Н.А. Коровина 7- М., 2007. - 332 с.

44. Игнатова МС, Шатохина ОВ. Диагностика и лечение нефротического синдрома у детей. Руководство для врачей. М: ООО «Медицинское информационное агенство», 2009; 300.

45. Игнатова М.С. Полезность дискуссии о хронической болезнях почек. Педиатрия 2009; 87(3):128-135.

46. Игнатова М.С. Гломерулопатии у детей // Педиатрия. – 2011. – Том 90, № 3. – С. 125-127.

47. Игнатова, М.С. Актуальные проблемы нефрологии детского возраста в начале XXI века / М.С. Игнатова // Педиатрия. — 2007. — Т. 86, № 6. — С.6—14.

48. Игнатова М.С. Детская нефрология. Руководство для врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2011. - С. 696.

49. Иллек Я.Ю., Рахманова Л.К., Алимжанов И.И. Функция почек и иммунопатологические сдвиги при ревматоидном артрите у детей. Тер. вестник Узбекистана 2015; 3:185-188.

50. Казакова К.Е., Кондратьева Е.И. Распространенность патологии органов мочевой системы у детей, проживающих в условиях промышленного города. Педиатрия 2009; 87(3):132-135.

51. Картамышева Н.Н., Чумакова О.В., Кучеренко А.Г., Сергеева Т.В. Прогрессирование хронического гломерулонефрита: клинико-морфологические взаимосвязи // Нефрология и диализ. -2003.-т.5,№4.-С. 395-398.

52. Каримова У.Н. Проявления почечной энцефалопатии у детей с хроническим гломерулонефритом//Мед журнал Узбекистана – 2014; 4: 17-20.

53. Каримжанов И.А., Рахманова Л.К. Некоторые аспекты течения и лечения хронической болезни почек у детей// Сбор. матер. Конгресса

с международным участием «Здоровые дети-будущее страны». Санкт-Петербург. 2018.стр. 144-145.

54. Карпова Е.П., Тулупов Д.А. Особенности антибактериальной терапии острого риносинусита у детей с хроническим аденоидитом. Педиатрия.2009.;87:2.116-120.

55. Каюков И.Г., Смирнов А.В., Добронравов В.А. Рентгеноконтрастная нефропатия. Нефрология. 2007; 11(3): 93-101.

56. Кетлинский С.А. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета /С.А. Кетлинский. Н.М. Кашнина // Иммунология. - 1995. - №3. - С. 3044.

57. Кладова О.В., Фомина В.Л., Фельдрик Л.И., Учайкин В.Ф. Современные методы иммунореабилитации часто болеющих детей с острым обструктивным ларингитом. Педиатрия.2009.; 87:2. 72-78.

58. Кожин А.А., Ватюшин М.М. Артериальная гипертензия и клиничко-морфологические риски прогрессирования хронического нефрита у детей и подростков. Педиатрия 2009;87(3):13-18.

59. Козлов И.Г., Тимаков М.А. Иммунотерапия: вчера, сегодня завтра. Педиатрия 2009; 87(4): 140-150.

60. Комарова О.В., Матвеева М.В., Цыгин А.Н. и соавт. Эффективность и безопасность пролонгированной терапии циклоспорином детей с фокально-сегментарным гломерулосклерозом // Вопросы современной педиатрии. -2010. Т.9. - №.4. - С.1-4.

61. Котышева Е.Н., Дзюндзя Н.А., Болотская М.Ю. Анализ антропометрических показателей физического развития детей 5-7 лет в условиях промышленного города. Педиатрия.2008;87:2.140-143.

62. Кулакова Е.Н. Нефротический синдром у детей: пути оптимизации терапии и вторичной профилактики дисс.канд.мед. наук 2009.

63. Кутырина И.М. Применение ингибитора ангиотензин-превращающего фермента при первичных поражениях почек и диабетической нефропатии //Consilium Medicum.-2002.-Т.7,№4.-С. 331-333.

64. Лоскутова С.А., Чупрова А.В., Мовчан Е.А., Дуничева О.В. Прогноз хронического гломерулонефрита, дебютировавшего в детском возрасте // Нефрология и диализ 2003.- № 5(2).- С. 22 – 32.

65. Лучанинова В.Н. К дискуссии о хронической болезни почек и тубулоинтерстициальных нефропатиях педиатрической нефрологии. Педиатрия 2008; 87(3): 131-134.

66. Макарова Т.П., Самойлова Н.В., Солдатова Е.Е., Ахмадуллина Л.И. Быстро прогрессирующий гломерулонефрит у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2019; 64: 5. 241-246.

67. Маковецкая Г.А., Мазур Л.И. Актуальные вопросы амбулаторной нефрологии. Педиатрия 2008;87(3): 6-13.

68. Маковецкая Г.А. К вопросу хронической болезни почек у детей. Педиатрия 2008;87(3): 134-137.

69. Маковецкая Г.А., Мазур Л.И., Валашова Е.А. Особенности формирования анемии при хронической болезни почек у детей. Педиатрия 2009;87(3): 6-13.

70. Милованова А.М., Ананьин П.В., Пушков А.А., Цыгин А.Н. Дефект нуклеопорина

71. 93 как фактор быстрого прогрессирования хронической болезни почек. Нефрология и диализ. 2020, Т22, №4, 565-566.

72. Моисеева О.В., Ковалевская Т.Ш., Пермьякова А.Н. Случай лимфатико-гипопластического диатеза у ребенка 7 лет. Детские инфекции. 2010; 2. 68-70.

73. Мухин Н. А. Круглый стол «Быстро прогрессирующий гломерулонефрит». Председатель: академик РАМН Н.А. Мухин // Нефрология и диализ 2005 — Т. 7, № 2.- С. 68 - 72.

74. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. А. В. Смирнов, Е. М. Шилов, В. А. Добронравов, И. Г. Каюков, И. Н. Бобкова, М. Ю. Швецов, А. Н. Цыгин, А. М. Шутов. Архив журнала. 2012; 4:24-32.

75. Нефрология. Национальное руководство. Под ред. Н.А. Мухина. ГЭОТАР- Медиа. М., 2009, 720 с.

76. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание /Под ред. Н.А.Мухина-М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014. - 608 с.

77. Нефротический синдром у детей. Клинические рекомендации. Союз педиатров России. 2016. 30с.

78. Нормативные показатели основных параметров иммунной системы у детей в возрастном аспекте. Арипова Т.У., Умарова А.А., Петрова Т.А., Нуриева Э.И. Метод. рекомендации. Ташкент. 2004. 16 с.

79. Огородова Л.М., Пашков В.К., Нагаева Т.А., Русак Ю.Э., Филиппов Г.П. Атопический дерматит у детей: клиническая характеристика и этапное лечение. Томск: Изд-во ТГУ, 2001:104 с.

80. Олисова О.Ю., Александрова Н.М. Биомиметические технологии в контроле состоятельности эпидермального барьера. Практическая медицина. 2013; 73 (1–4): 3–7.

81. Орлова Г.М., Матвеев В.Н., Козина О.А. Анализ регистра больных с хронической почечной недостаточностью в Прибайкалье // Нефрология и диализ.- 2005.- №3, Т. 7.- С. 203 209.

82. Особенности сосудодвигательной функции эндотелия у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом. Бекезин В.В., Козлова Л.В., Козлова И.С., Милягин В.А., Алексеенкова М.В. Педиатрия. 2008; 87:2.32-37.

83. Острый гломерулонефрит все ли вопросы решены. Редакционная статья. // Клиническая нефрология.- 2009 - №2- С. 4 - 9.

84. Пак Ю.Д., Гейниц О.А., Калюжин В.В., Цитокиновый статус у пациентов с хронической почечной недостаточностью // Сборник трудов XII ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара.- Санкт-Петербург, 2004.- С.33.

85. Петренко В.М. Типы конституции иммунопротективной системы. Международный журнал экспериментального образования. 2014; 11 (1): 7-8.

86. Практические рекомендации KDIGO по диагностике, профилактике и лечению минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек (ХБП-МКН). Краткое изложение рекомендаций. Нефрология. 2011; 15(1): 88-95.

87. Применение ингибиторов АПФ с целью коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов на разной стадии хронической болезни почек А.Н. Федосеев, А.С. Кудрякова, В.В. Смирнов, Т.А. Крутова, К.В. Овсянников. Архив журнала /2012; 4:24-28.

88. Приходина Л.С., Длин В., Турпитко О.Ю. и соавт. Первый опыт использования мофетила микофенолата в лечении гломерулонефрита у детей. Нефрология и диализ. 2006;8 (1):55–59.

89. Рахманова Л.К., Рахманов А.М. Региональные особенности коморбидной течения нефротического синдрома с фоновой патологией у подростков. Вестник ТМА. Спецвыпуск. 2022. –С.209-212.

90. Рахманова Л.К., Даминов Б.Т., Каримова У.Н. Хронический гломерулонефрит у детей //Научно-методическое пособие. Ташкент. 2017. 50с.

91. Савенкова Н.Д. Совершенствование классификаций острого повреждения почек и хронической болезни почек в педиатрической нефрологии. Нефрология. 2018; 22(3):11-17.

92. Савенкова Н.Д. Наследственный нефротический синдром у педиатрических и взрослых пациентов. Нефрология. 2020;24(3):15-27.

93. Савенкова М.С.Современные аспекты этиопатогенезаи тактика ведения детей с острым стенозирующим ларингитом. Педиатрия. 2008;87:1.133-139.

94. Савенкова Н.Д., Папаян А.В. Клиническая нефрология детского возраста .СПб. педиатрический университет 2008. 240с.

95. Савенкова Н.Д, Папаян АВ, Батракова ИВ. Нефротический синдром с минимальными изменениями у детей. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. Левша.Санкт-Петербург, СПб., 2008; 279-302.

96. Саломова Ф.И. Социально-гигиенические условия проживания детей школьного возраста г. Ташкента. Педиатрия.2008;87:2.137-140.

97. Сафина, А.И. Острая почечная недостаточность у новорожденных // А.И. Сафина, М.А. Даминава // Практическая медицина. — 2011. — № 5 (53). — С.43—50.

98. Сергеева Т.В., Цыгин А.Н., Чумакова О.А. и др. Факторы прогрессирования гломерулонефрита у детей// Рос.педиатр.журнал.-2000.-№5.-С.20-22.

99. Сердобинцев К.В. Система комплемента. Патология, диагностика, лечение. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2016; 3: 46. 33-40

100. Сергеева Т.В. Концепция хронической болезни почек и тубулоинтерстициальных нефропатии в педиатрической нефрологии. Педиатрия 2008;87(3): 137-138.

101. Сивцева Е.М. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронических заболеваний почек у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011;1:47-52.

102. Симбирцев А.С. Цитокины - новая система регуляции защитных реакций организма. //Цитокины и воспаление. - 2002.-Т.1.-№1.-С.9-16.

103. Сиротина О.Б. Ультразвуковое исследование тимуса у детей в норме, при некоторых заболеваниях и состояниях: Дис...докт.мед.наук. Хабаровск. Дальневост. гос. мед.универ. 2012; 193.

104. Смирнов, А.В. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А.В. Смирнов, Е.М. Шилов, В.А. Добронравова [и др.]. — СПб.: Левша, 2013. — 51 с.

105. Смирнов А.В., Борзова Н.Ю., Сотникова Н.Ю., Малышкина А.И. Здоровья детей рожденных от матерей, перенесших угрозу прерывания беременности. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019;64:5.27-33.

106. Стернин Ю.И., Михайлов И.Б. Системная энзимотерапия у детей и подростков. Педиатр.2013; 4:2. 37-44.

107. Тихомирова И.А. Синдром затруднения носового дыхания у детей. Педиатрия.2008;87:2.107-111.

108. Тур И.И., Савенкова Н.Д., Назаров П.Г. и др. Сравнительное исследование IgE-антител, IFN-у и IL-4 у детей с нефротическим синдромом с минимальными изменениями и атопическим дерматитом // Нефрология. — 2007.-№4.-С. 69-74.

109. Умаров Р.Х., Рахимбаева Г.С., Каримова У.Н. Частота энцефалопатии у детей с хроническим гломерулонефритом // Вестник Ташкентской медицинской академии. - 2012. - №1.- С. 98-102. (14.00.00, №13).

110. Утц И.А., Костина М.Л. Концепция хронической болезни почек и тубулоинтерстициальных нефропатии в педиатрической нефрологии. Педиатрия 2008;87(1):146-150.

111. Факторы риска хронизации гломерулонефрита у детей/ Л.Р. Имаева, З.М. Еникеева, Э.Н. Ахмадеева, Т.А. Сираева. Мед. вестн. Башкортостана.2011; 6 (5): 67-70.

112. Федичева Н.А., Ханферян Р.А. Особенности цитокиновой регуляции при обострении хронического нефрита у больных с благоприятным и неблагоприятным исходом лечения / Кубанский научный медицинский вестник. -2009-№ 5.-С. 121-126.

113. Фомина С.П., Багдасарова И.В., Павленко Т. Стероид-резистентный нефротический синдром у детей: данные работы одного центра. Архив журнала. 2011; 3: 56-61.

114. Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции // Иммунология. - 2001. - № 5. - С. 4-7.

115. Хенеган К., Баденоч Д. Доказательная медицина: Пер. с англ. под ред. акад. РАМН. Петрова В.И. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 123 с.

116. Цыгин АН. Нефротический синдром. Детская нефрология. Под ред Э.Лоймана, А.Н.Цыгина, А.А.Саркисяна. Литтерра, М., 2010; 123-140.

117. Чикулаева У.В., Мельникова В.Ф., Насыров Р.А. Поражение слизистой оболочки желудка, вызванное хламидиями, у детей на фоне хронического гломерулонефрита. Педиатр.2017; 8:3. 51-57.

118. Шабалов Н.П., Арсентьев В.Г., Иванова Н.А. Возрастно-специфические аномалии конституции и диатезы. Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.). 2016; 2: 82-85.

119. Щербак В.А., Хамина Н.А., Щербак Н.М. Диатезы и аномалии конституции у детей. Сибирское медицинское образование. 2014; 3: 75-79.

120. Шин Е.В., Насырова С.З., Скосырева О.В. Сравнительная иммуносупрессивная активность мебавина в комплексном лечении больных хроническим гломерулонефритом. Вестник ТМА.2014;3; 138-142.

121. Шулутко Б.И. Нефропатия как сосудистая патология // Нефрология.-2003.- т.7,№4.- С, 21-28.104.

122. Akira S. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity IS. Akira. K_ Takeda. T. Kaisho // Nature Immunology - 2001. - Vol. 2. - № 8.-P. 675-680.

123. Arterial hypertension in children with chronic kidney diseases. / Karimdzhanov I., Rakhmanova L., Iskanova G., Israilova N., Yusupova G., Karimova U. // American journal pediatrics.2020. 6 (2) 109-116.

124. Bagga A. Nephrotic syndrome in children /A. Bagga. M. Mantan //Indian J. Med. Res. - 2005. - Vol. 122. - P. 13-28.

125. Banerjee S, Pahari A, Sengupta J, Patnaik S. Outcome of severe steroid-dependent nephrotic syndrome treated with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2013; 28:93-97.

126. Bobomuratov T.A., Rakhmanova L.K., Samadov A.A. Effect of *Helicobacter Pylori* in Children with Nephrotic Syndrome to the Dysfunction of Stomach and Duodenum. *Acta Scientific Gastrointestinal Disorders* 5.10 (2022): 21-24.

127. Chen S. Significance of Histological Crescent Formation in Patients with Diffuse Proliferative Lupus Nephritis /S. Chen. Z. Tang. Y. Zhang et al. // *Am. J. Nephrol.* - 2013. - Vol. 38 - P. 445-452.

128. Chesney R. The changing face of childhood nephrotic syndrome in children. *Kidney Int.* 2004;6:1294–1302.

129. Chrul S., Zochniak K., Zochniak J. et al. CD3-CD25 lymphocyte population and blood serum IL-2R in children with liponephrosis. // *Pol. Merkuriusz. Lek.*-2000.-Vol.8.-№46.-P.214-215. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis /J. Cohen // *Nature.* - 2002. - Vol. 420. - P. 6917. - P. 885-891.

130. Cohen Y.C., Djulbegovic B., Shamai-Lubovitz o. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts/ *Arch.Int.Med.*2000; 160:1630-1638.

131. Couser W.G. Basic and Translational Concepts of Immun-Mediated Glomerular Diseases /W.G. Couser *Hi. Am. Soc. Nephrol.* - 2012. - Vol. 23. - №3. - P. 381-399.

132. De Mello V.R, Rodrigues M.T., Mastrocinque T.H. et al. Mycophenolate mofetil in children with steroid/cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25:453–460.

133. Diagnostic value of ceruloplasmin in nephrotic syndrome in children. / Ilkhamdzhan Karimdzhanov, Lola Rakhmanova, Alovkhon Suleymanov, Anvar Tursunboyev Dilorom Atayeva // *International Journal of Pharmaceutical Research.*2020;12(03): 1793-1796.

134. De Groot D. Direct stimulation of cytokines (IL-1 beta, TNF-alpha, IL-6, IL-2, IFN-gamma and GM-CSF) in whole blood. I. Comparison with isolated PBMC stimulation / D. De Groot, P.F. Zangerle, Y. Gevaert et al. // *Cytokine.* - 1992. - Vol. 4. - №3.-P. 239-248.

135. Dorresteijn E.M., Kist-van Holthe J.E., Levtchenko E.N. et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:2013–2020.

136. Ehrich J.H.H., Geerlings C., Zivicnjak M. et al. Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22:2183–2193.

137. Fogo A. Renal Pathology. In *Pediatric Nephrology*. Senior Editor E. Avner. IPNA. Springer-Verlag 2009; Vol 1: 565-598.

138. Elke Wuhl, Franz Schaefer. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23 (5): 705-716.

139. Epidemiology of chronic kidney disease in children / J. Harambat, K.J van Stralen, J.J. Kim, E.J. Tizard // *Pediatr. Nephrol.* — 2012. — Vol. 27. — P.363—373.

140. Fouque D., Pelletier S., Mafra D., Chauveau P. Nutrition and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 80(4):348-357.

141. Futrakul N., Butthep P., Patumraj S. et al. Enhanced tumor necrosis factor in the serum and renal hypoperfusion in nephrosis associated with focal segmental glomerulosclerosis. // *Ren. Fail.*-2000.-Vol.22.-№2.-P.213-217.

142. Jankowski M., Dacza-roszak P., Trautmann A., Milovanova A., Balasz-chmielewska I., Grenda R., Zieg J., Jankauskiene A., Simkova E., Drożdż D., Szymanik-grzelak H., Żurowska A., Tsygin A., Ziętkiewicz E., Schaefer F., Lipskaziętkiewicz B. Clinical delineation of the NUP93 glomerulopathy prevalent in Central and Eastern Europe. *Pediatr Nephrol.* 2021. 36:3285–3491.

143. Jones L.K. IL-1R1 deficiency ameliorates early experimental renal interstitial fibrosis /L.K. Jones. K.M. O'Sullivan. T. Semple et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. - Vol. 24. - P. 3024-3032.

144. Garber J.R. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. /J.R. Garber. R.H. Cobin. H. Guarib et al. // *Endocr. Pract.* -2012. - Vol. 18. - P. 989-1028.

145. Garin E.H. Circulating mediators of proteinuria in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. // *Pediatr. Nephrol.* -2000. -Vol.14. №8-9. -P.872-878.

146. Garlanda C. The interleukin-1 family: back to the future / C. Garlanda, C.A. Dinarello, A. Mantovani // *Immunity* - 2013. - Vol. 39.-JM. - P. 1003-1018.

147. Gbadegesin R. and Smoyer W. Nephrotic Syndrome. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Editors D.Geary, F. Schaefer. MOSBY 2008; 205-218.

148. Gellerman J., Querfeld U. Frequently relapsing nephrotic syndrome: treatment with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol*. 2004;19:101–104.

149. Glassock R.J. The pathogenesis of membranous nephropathy: Evolution and revolution /R.J. Glassock // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* - 2012. - Vol. 21. - P. 235-242.

150. Habashy D., Hodson E.M., Craig J.C. Interventions for steroid-resistant nephrotic syndrome: a systematic review. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:906–912.

151. Hodson E, Alexander S, and Graf N. Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome/ In *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Editors D.Geary, F. Schaefer. MOSBY 2008; 239-256.

152. Hogg, R.J. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification and stratification / R.J. Hogg, S. Furth, K.V. Lemeley // *Pediatrics*. — 2003. — Vol. 3 (6). — P.1416—1421.

153. Holt R.C. Heparanase activity is dysregulated in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome /R.C. Holt, N.J. Webb, S. Ralph et al. // *Kidney Int.* - 2005.-Vol. 67- P. 122-Huang H.Y. Interleukin (IL)-1p regulation of IL-1p and IL-1 receptor antagonist expression in cultured human endometrial stromal cells / H.Y.Huang // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2001. - Vol. 86. - P. 1387-1393.

154. S, von Mutius E, Lau S, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2004; 113: 925–931.

155. Ito Y. IL-1 as a target in inflammation /Y. Ito, N. Kaneko, T. Iwasaki et al. // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. -2015. - Vol. 15. - JM3. - P. 206-211.

156. Jacobs D., De Mott W., Oxley D. Laboratory test handbook, Lexi-comp. 2004, pp. 328-329.

157. Kambham N. Postinfectious glomerulonephritis /N. Kambham //Adv. Anat. Pathol.-2012.-Vol. 19.-Л» 5. - P. 338-347.

158. Kang H, Yu J, Koo V, et al. Coincidence of atopy profile in terms of monosensitization in children and their parents. Allergy. 2005; 60: 1029–1033.

159. Karimova U.N., Iskanova. Ch., Sodiqova N.B. Clinical-neurological manifestations of the pathology of the nervous system in chronic glomerulonephritis in children «East West» Association for Advanced Studies and Higher Education GmbH, Vienna, Austria Vienna 2015: 52-57.

160. К/DOQI: клинические практические рекомендации по хроническому заболеванию почек: оценка, классификация и стратификация. — URL: <http://www.dialysis.ru/standard/doqi-ckd/g7.htm>

161. Kim J.S., Bellew C.A., Silverstein D.M. et al. High incidence of initial and late steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. Kidney Int. 2005; 68:1275–1281.

162. Kopp E.B. The Toll-receptor family and control of innate immunity / E.B. Kopp. R. Mcdzhitov //Current Opinion in Immunology. - 1999. - Vol. 11. - № 1. - P. 13-18.

163. Kopple J.D., Feroze U. The effect of obesity on chronic kidney disease. J Ren Nutr 2011; 1(1):66-71.

164. Lazarus A.N., Crow A.R. Mechanism of action of IVIG and anti-D in ITP. Transfus. Apher. Sci. 2003; 28:662-671. O'Callaghan. D. Ranganathan //Indian Journal of Nephrology. - 2016. - Vol. 26. - Л»2. - P. 86-96.

165. Lamkanfi M. Mechanisms and functions of inflammasomes /M. Lamkanfi, V.M. Dixit //Cell. - 2014. - Vol. 157. - P. 1013-1022.

166. Lane J.C. Pediatric Nephrotic Syndrome. 2016. <http://emedicine.medscape.com/article/982920>

167. Levey A.S., de Jong P.E., Coresh J. et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. Kidney Int 2010; <http://www.kidney-international.org>.

168. Liu Q. The molecular mechanisms of TLR-signaling cooperation in cytokine regulation / Q. Liu. J.L. Ding // *Immunol. Cell. Biol.* - 2016. - Vol. 94. - №6. - P. 538-542.

169. Lopez-Novoa J.M., Rodriguez-Pena A.B., Ortiz A. et al. Etiopathology of chronic tubular, glomerular and renovascular nephropathies: clinical implications. *J Transl Med* 2011; 9:13. Published online 2011 Jan 20. doi: 10.1186/1479-5876-9-13.

170. Luchaninova A.N. Results of follow-up of children who had glomerulonephritis. *Pediatriya*. 2009; 87(3): 39-42.

171. Mak, R.H. Chronic kidney disease in children state of the art / R.H. Mak // *Pediatr. Nephrol.* — 2007. — Vol. 22 (10). — P.1687—1688.

172. Makovetska G.A, Mazur L.I, Balashov E. Peculiarities of anemia in chronic kidney disease in children. *Pediatriya*. 2009; 87(3):6-13.

173. Mandelin JM, Rubins A, Remitz A. Long-term efficacy and tolerability of tacrolimus 0,03% ointment in infants: a two-year open-label study. *Int.J.Dermatol.* 2012;(1): 104–110.

174. Milovanova A.M., Ananin P.V., Vashurina T.V., Zrobok O.I., Ryaposova A.B., Dmitrienko S.V., Komarova O.V., Tsygin A.N. Perspectives of calcineurin inhibitors treatment in hereditary steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney international reports*. 2021, №6, S199.

175. Morgan D. Selective in vitro growth of T- lymphocytes from normal human bone marrows / D. Morgan // *Science.* - 1987. - V. 193. - P. 114-116.

176. Meyers K.E. Evaluation of hematuria in children // *Urol. Clin. North Am* — 2004. - 31(3). - P. 559-73.

177. Nakashima H. Th1/Th2 balance of SLE patients with lupus nephritis / H. Nakashima. M. Akahoshi. K. Masutani // *Rinsho Byori.* - 2006. - Vol. 54. - №7. P. 706-713.

178. Nakac S. The Role of IL-1 in the Immune System / S. Nakac. R. Horai. Y. Komiyama et al. - Totowa. N.J.: Humana Press, 2003.

179. Nangaku M. Mechanisms of immune-deposit formation and the mediation of immune renal injury / M. Nangaku. W.G. Couser. *Hi. Clin. Exp. Nephrol.* - 2005. - Vol. 9. - P. 183-191.

180. Narita I., Goto S., Saito N. et al. Genetic polymorphism of NPHS1 Modifies the Clinical Manifestations of IgA nephropathy // *Lab Inv.* - 2003. - Vol. 83. - P. 1193-1200.

181. Nesargikar P. N., Spiller B., Chavez R. The complement system: history, pathways, cascade and inhibitors. (англ.) // European Journal Of Microbiology & Immunology. — 2012. — June (vol. 2, no. 2).

182. Nikolayev A.Y, Ermolenko V.M, Zakharov E.V. Problems of immunosuppressive therapy of glomerulonephritis. Nephrology and Dialysis. 2008; 1: 24-30.

183. Novak N, Simon D. Atopic dermatitis—from new pathophysiologic insights to individualized therapy. Allergy. 2011; 66 (7): 830–839.

184. Okamoto A. Kidney-infiltrating CD4+ T-cell clones promote nephritis in lupus-prone mice / A. Okamoto. K. Fujio, N.H. // Kidney Int. - 2012. - Vol. 82. - №9. - P. 969-979.

185. Packard K.A. Effects of histamine on Th1/Th2 cytokine balance Int. / K.A. Packard. M.M. Khan // Immunopharmacology 3 (2003). P. 909-920.

186. Rakhmanova L.K, Rakhmanov A.M. Assessment of immunopathological developments in children with nephrotic syndrome with background pathology. International Journal of Scientific Pediatrics. 2022;08 (03):16-22.

187. Rakhmanova L.K. Suleymanov A.S., Dadajanov Sh.N. Features of interleukin-2 production and efficiency of polioxidonium in the treatment of glomerulonephritis in children. Вестник ТМА. 2014;3; 83-85.

188. Rakhmanova L.K. Suleymanov A.S., Karimova U.N., Yachyaeva K.Z. The features of interleukin-2 production in children with chronic glomerulonephritis. East-West Association for Advanced Studies and Higher Education GmbH, Vienna, Austria, Vienna 2015; 85-89.

189. Rio M., Kaskel F. Evaluation and management of steroid-unresponsive nephrotic syndrome. Current Opinion in Pediatrics 2008; 20: 151–156

190. Ritz E. Hypertension and kidney disease. Clin Nephrol 2010;74 [Suppl 1]: S39-43.

191. Rinko Osawa, Masashi Akiyama, Hiroshi Schimizu. Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders. Allergology International. 2011; 66: 1–9.

192. Robinson D.S. Th-2 cytokines in allergic disease / D.S. Robinson // Br. Med. Bull. - 2000. - Vol. 56. - № 4. - P. 956-968.

193. Ronco P. Advances in membranous nephropathy: Success stories of a long journey /P. Ronco. H. Dabic //Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. - 2011. - Vol. 38 - P. 460-466.

194. Shimada M, Araya C, Rivald C et al. Minimal change disease: a «two-hit» podocyte immune disorder. *Pediatr Nephrol* 2011;26:645-649.

195. Sinico R.A. Immunology of membranous nephropathy: from animal models to humans /R.A. Sinico. N. Mazzino. B. Truzzi et al. //Clin. Exp. Immunol. - 2016. - Vol. 183.-№2. - P. 157-165.

196. Stachowski J.S., Barth C., Michalkiewicz J. et al. Th1/Th2 balance and CD45-positive T cell subsets in primary nephrotic syndrome.// *Pediatr. Nephrol.* -2000. -Vol.14. -№8-9. -P. 779-785.

197. Schwartz CJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Nov; 4 (11): 1832 - 43.

198. Syrjanen J., Hurme M., Lehtimäki T. et al. Polymorphisms genes cytokine and IgA-nephropatie //Nephron Int.- 2002.-Vol.61,- P. 1079-1085.

199. Tendron A, Gouyon J, Decramer S. In utero exposure to immunosuppressive drugs: experimental and clinical studies *Pediatr Nephro.* 2002; 17(2): 121-130.

200. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report / A.S. Levey, P.E. De Jong, J. Coresh [et al.] // *Kidney Int.* — 2010. — URL:

201. Thomas M. Specific management of IgA nephropathy: role of triple therapy and cytotoxic therapy. *Nephrology.* 2006; 11(1): 141-145.

202. Troyanov S., Wall C.A., Miller J.A. et al. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:1061–1068.

203. Ulinski T., Dubourg L., Sand M.H. et al. Switch from cyclosporine A to mycophenolate mofetil in nephrotic children. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20:482–485.

204. Uwaezuokc S.N. Steroid-sensitive nephrotic syndrome in children: triggers of relapse and evolving hypotheses on pathogenesis /S.N.Uwaezuokc // *Ital. J. Pediatr.* - 2015.-Vol. 41.-P.19.

205. Van Den Berg J.G. Interleukin-1 and interleukin-13 act on glomerular visceral epithelial cells / J.G. van Den Berg. J. Atcn. M.A. Chand et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2000. - Vol. 11. - P. 413-422.

206. Van Den Berg J.G. Role of the immune system in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome / J.G. van Den Berg. J.J. Weening //Clin. Sci. (Lond). - 2004. - Vol. 107. - P. 125-136.

207. Van Husen M, Kemper MJ. New therapies in steroidsensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 881-892. Warady B.A, Chadcha V. Chronic kidney disease in children the global perspective. *Pediatric nephrology*. 2010; 22.: 1999-2009.

208. Warady B.A, Chadcha V. Chronic kidney disease in children the global perspective. *Pediatric nephrology*. 2010; 22.:P, 1999-2009.

209. Weening J.J. Advances in the pathology of glomerular diseases /J.J. Weening. P. Ronco.G. Rcmuzzi//Contrib Nephrol.-2013.-Vol. 181.-P. 12-21.

210. Weber M.A., Pryce J.W., Ashworth M.T. Malone M., Sebire N.J. Histological examination in sudden unexpected death in infancy: evidence base for histological sampling. *J Clin. Pathol*. 2012; 65: 58-63.

211. Wehnter J., Morrel C.N., Reynolds T. Antibody and complement in transplant vasculopathy// *Circulat. Res*. -2007. –Vol. 5, N2/-P.191-203.

212. Wolf M., Ransberger K. Enzymtherapie. Maudrich, Wien 1970.

213. Zahran M., Nessim L. ICAM-1 in pediatric renal disease.// *Pediatr. Nephrol*. -2000. Vol.14. -№6. -P. 48 (abstract).

214. Zhang C., Zhang W., Chen H.M., Liu C., Wu J., Shi S., Liu Z.H. Plasma microRNA-186 and proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis. *Am. J. Kidney Dis*. 2015; 65: 223-232; DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.07.0133.

Рахманова Л.К., Искандарова И.Р., Каримджанов И.А.

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ИММУНОДИАТЕЗЫ У ДЕТЕЙ

Монография

*Бош мухаррир О. Козлова
Бадий мухаррир Ж. Хамдамов
Компьютерда саҳифаловчи С. Султанова*

NASH.lits. AA № 8798

«TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI» MЧЖ

Toshkent shahri, Olmazor tumani, Shifokorlar, 21



TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI

Объем – 5,1 а.л. Тираж – 20. Формат 60x84. 1/16. Заказ № 2636-2023.
Отпечатано «TIBBIYOTNASHRIYOTIMATBAAUYI» MЧЖ
100109. Ул. Шифокорлар 21, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru
№ СВИДЕТЕЛЬСТВА: 7716