

АЗЕРБАЙДЖАНСКАЯ РЕСПУБЛИКА

На правах рукописи

**ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ**

Специальность:3220.01 - педиатрия

Отрасль науки :Медицина

Соискатель: **Рауф Орудж оглы Бегляров**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора наук

Баку –2021

Диссертационная работа выполнена на кафедре терапевтической и педиатрической пропедевтики, Азербайджанского Медицинского Университета Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики.

Официальные оппоненты: Заслуженный деятель науки,
доктор медицинских наук, профессор
Амалия Абдулла гызы Эюбова

Доктор медицинских наук, профессор
Кямал Мудафа оглы Гаджиев

Доктор медицинских наук, профессор
Нурали Зоирович Зокиров

Доктор медицинских наук, доцент
Раксана Юсиф гызы Мамедова

Диссертационный совет ВЕД 3.01 Высшей Аттестационной Комиссии при Президенте Азербайджанской Республики, действующий на базе Научно-Исследовательского Института Педиатрии имени К.Я.Фараджевой.

Председатель диссертационного совета:

Заслуженный деятель науки,
доктор медицинских наук, профессор
Насиб Джафар оглы Гулиев

Ученый секретарь диссертационного совета:

Доктор медицинских наук, доцент
Наиля Джалил гызы Рагимова

Председатель научного семинара:

Доктор медицинских наук, доцент
Адила Сабир гызы Гаджиева

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Из года в год растет интерес к проблеме гломерулонефрита (ГН) у детей, так как учащается распространенность и прогрессирование этого заболевания. По разным данным частота ГН в детской популяции колеблется от 5 до 50%, причем в 90% случаев отмечается хроническое течение заболевания^{1,2,3}.

В настоящее время проводятся исследования процессов свободнорадикального окисления в детской нефрологии, в частности при ГН. Существует мнение, что повышение концентрации параметров ПОЛ можно считать предиктором прогрессирования заболеваний почек⁴. Изучение иммуновоспалительных и молекулярных механизмов остается актуальным и перспективным направлением. Выявлено, что у детей при формировании ХГН имеет место нарушение равновесия про- и противовоспалительных цитокинов⁵. Однако роль отдельных иммунных нарушений в формировании ГН, особенно у детей, остается мало изученной,

¹Игнатова, М.С. Проблемы нефрологии детского возраста на современном этапе развития медицины (Лекция) // Нефрология и диализ, - 2011, Том 13, №2, - с.66-75.

²Ингелфингер, Д. Сосредоточим внимание на детстве, предотвратим последствия болезней почек / Д. Ингелфингер, К. Калантар-Заде, Ф. Шефер [и др.] // Нефрология и диализ, - Москва: - 2016, Том 18, №1, - с. 10-18.

³Alwahaibi, N.Y. Al Issaei, H.K., Al Dhahli, B.S. Incidence of pediatric glomerular diseases in Arab world: A systematic review // Saudi J Kidney Dis Transpl., - 2019, 30. – p. 15-23.

⁴Конюх, Е.А., Гуляй, И.Э. Прооксидантно-антиоксидантное состояние на фоне стандартной терапии гломерулонефрита у детей // Сборник материалов Международной научно-практической конференции «Кислород и свободные радикалы», - Гродно: ГрГМУ, - 2016, - с. 81-83.

⁵Жизневская, И.И. Диагностическая значимость цитокинового профиля при острых и хронических гломерулонефритах у детей / И.И.Жизневская, И.Г.Хмелевская, Н.С.Разиноква [и др.] // Матер.межд. научно-практ. конф. «Университетская наука: Взгляд в будущее» посвящен. 81-летию Курского государственного медицинского университета и 50-летию фармацевтического факультета. – Курск: - 4 - 6 февраля, 2016 - с. 67-70.

нет единого мнения о дифференцированных механизмах иммунопатогенеза острого и хронического ГН. Поэтому в детском возрасте крайне важное значение имеет изучение этиологии и патогенеза ХГН как для понимания сущности иммунных реакций, протекающих в организме и в почечной ткани, так и для выяснения механизма развития этого заболевания. Учитывая значение иммунных нарушений в патогенезе ГН, дальнейший прогноз уже в дебюте заболевания способна определить иммунодиагностика. Однако к настоящему времени не выяснена роль циркулирующих в крови цитокинов в формировании различных клинических вариантов ГН.

Вместе с иммунным механизмом при ГН большое внимание уделяется роли антимикробных пептидов (АМП) в патогенезе этого заболевания, которые считаются вторичными патогенетическими факторами⁶. До настоящего времени имеются единичные сообщения об уровне АМП у детей с ХГН, свидетельствующие об определенной роли нарушений в системе АМП в, частности трипсиноподобных и химотрипсиноподобных, в патогенезе ГН функционально компенсированной стадии⁷.

С целью понимания патогенетических механизмов формирования ГН и улучшения превентивных мер актуально изучение клинико-генетических особенностей ХГН⁸. Генетические исследования могут стать основой для персонализации заболеваний почек.

Исследований, посвященных молекулярно-генетическим аспектам ХГН в Азербайджане, мы не встретили, тогда как за рубежом представлены работы, где достаточно подробно описана роль полиморфизмов генов-кандидатов в возникновении и тече-

⁶Becknell, B. Amplifying renal immunity: the role of antimicrobial peptides in pyelonephritis / B.Becknell, A.Schwaderer, D.S.Hains [et al.] // Nature Reviews Nephrology, - 2015, 11, - p. 642–655.

⁷Чумакова, О.В. Активность эндогенных протеиназ при гломерулонефрите у детей / О.В.Чумакова, А.В.Кузнецова, Г.Н. Руденская // Вопросы медицинской химии, - 1998, Том 44, Выпуск 3, - с.305-311.

⁸Roy, R.R., Laila, K. Acute Post-Streptococcal Glomerulonephritis in Children // Bangladesh J Child Health, - 2014, 38 (1), - p. 32-39.

нии этого заболевания. При этом переносить результаты зарубежных исследователей на население Азербайджана возможно лишь в ориентировочном или сравнительном аспекте, так как каждый этнос, в том числе и азербайджанский, имеет свою присущую только ему структуру генофонда, в частности, по генам-кандидатам полифакториальных заболеваний, отличающихся от генетических характеристик других народов.

Учитывая роль хронического воспаления и аутоиммунных реакций в формировании и прогрессировании гломерулярной патологии можно полагать, что важное значение в своевременной диагностике будет иметь выявление иммуногенетических предикторов хронического течения заболевания.

В комплексной диагностике ГН, в совершенствовании диагностических критериев ключевую роль играет морфологическое исследование почек.

Таким образом, на современном этапе комплексный подход в оценке клинического и иммуногенетического статуса, состояния ПОЛ и АОС представляется актуальным не только с позиции своевременной диагностики, но и возможности прогнозирования характера течения ГН.

Цель и задачи исследования

Изучить состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, иммунного и цитокинового профиля, антимикробных пептидов, полиморфизма генов нефрина и подоцина, морфологические особенности и оценить их патогенетическую значимость для хронического гломерулонефрита у детей и подростков.

Задачи:

1. Определить клинические особенности течения и прогрессирования на современном этапе различных клинических форм хронического гломерулонефрита у детей и подростков.

2. Исследовать состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у детей и подростков с хроническим гломерулонефритом.

3. Оценить клеточный, гуморальный звенья иммунитета и

цитокиновый статус у детей и подростков с хроническим гломерулонефритом.

4. Определить роль антимикробных пептидов в патогенезе хронического гломерулонефрита у детей.

5. Изучить полиморфизм генов нефрина и подоцина у детей и подростков с ХГН азербайджанской национальности.

6. Оценить результаты гистологического анализа нефробиптатов у детей и подростков с ХГН и провести параллели с показателями оксидативного стресса.

7. Разработать диагностические критерии хронического гломерулонефрита и программу обследования, учитывающую оксидативный стресс и роль иммунных и молекулярных механизмов.

Методы исследования.

При проведении исследования собран анамнез обследуемых детей и их матерей. Использованы клинические, общелабораторные, инструментальные (УЗИ, компьютерная томография, экскреторная урография, нефросцинтиграфия с ^{99}Tc DMSA), биохимические, оптические (спектрофотометрия), иммунные (ИФА), генетические (ПЦР), гистологические, статистические методы. Применялась классификация гломерулонефрита Сперанского Г.Н. и соавт. (1966), с дополнениями М.С. Игнатовой и Ю.Е. Вельтищева (1989). Скорость клубочковой фильтрации рассчитана по формуле Шварца.

Основные положения, выносимые на защиту:

– Определены прогностические параметры дальнейшего развития ХГН у детей и подростков - скорость клубочковой фильтрации, протеинурия, гиперхолестеринемия и гиперкреатининемия;

– ХГН у детей и подростков сопровождается изменениями прооксидантной системы и антиоксидантной защиты, выраженная существенным снижением ферментами глутатионовой-редокс-системы;

– Гиперреактивность иммунитета и преобладание провоспалительных цитокинов ассоциируют с компонентами прооксидантной и антиоксидантной системой;

– Частым генотипом гена нефрина (NPHS1), ассоциированным с нефротическим синдромом у детей и подростков в азербайджанской выборке является гетерозиготный генотип GA, гена подоцина (NPHS2) - генотипы A>G и C>T;

– Выявление специфической гистопатологической картины повреждения клубочков при биопсии почки является важным для определения причины гломерулонефрита;

– Составлена оптимальная программа обследования детей с ХГН.

Научная новизна исследования.

Впервые в Азербайджане у детей с различными формами и в различные стадии активности ХГН:

– определена роль оксидативного стресса в патогенезе

– выявлены изменения иммунологической реактивности у детей с различными вариантами нефротического синдрома.

– рассчитаны цитокиновые индексы и оценена доля каждого провоспалительного цитокина в общем числе цитокинов; определена чувствительность (Se), специфичность (Sp) и эффективность цитокинов

– исследован уровень в крови антимикробных протеинов

– изучена взаимосвязь между медиаторами воспаления и окислительного стресса

– изучен полиморфизм генов нефрина и подоцина у детей с различными вариантами нефротического синдрома

– изучены морфологические характеристики

– выявлены взаимодействия Т-лимфоцитов, цитокинов, маркеров ОС и определены различия цитокинового профиля и ферментов глутатионового цикла, а также морфологические варианты у детей с разными формами ХГН.

– выделены значимые факторы в патогенезе ХГН

Теоретическая и практическая значимость исследования.

Проведен анализ клинического течения различных форм ХГН и выделены показатели прогрессирования заболевания. На основании комплексной оценки состояния ПОЛ и АОС, а также показателей клеточного, гуморального иммунитета и цитокиново-

го статуса определены статистически значимые предикторы, позволяющие прогнозировать характер течения ХГН у детей.

Результаты работы внесут вклад в расшифровку механизмов патогенеза ХГН, формирование представлений о молекулярно-генетических основах заболевания у азербайджанских детей. Определены генетические маркеры вариантов нефротического синдрома. Проведение молекулярно-генетического тестирования больных ХГН создало предпосылки для формирования групп риска неблагоприятного течения заболевания.

Апробация и внедрение. Апробация работы проведена 24 июня 2019 года на заседании Ученого Совета.

Основные положения диссертации доложены на:

- XX Конгресс педиатров России Москва 16-18 февраля 2018 года;

- III-IV Международной конференции Прикаспийских государств г. Астрахань 2018-2019 года;

- 51 Международный конгресс Европейского общества педиатров-нефрологов Турция 3-6 октября 2018 года;

- XVII Международный конгресс Авразии г. Баку сентябрь 2019 года;

- Республиканского общества нефрологов г. Баку 2017-2019 год;

- I Международной конференции аллергологов-иммунологов и иммунодефицитных состояний г. Баку май 2019 год;

- I Международная научно-практическая конференция по генетике человека и генетических заболеваниях г. Баку 30-31 мая 2020 года.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс.

Диссертация выполнена в Азербайджанском Медицинском Университете.

Публикации. Фрагменты диссертации нашли свое отражение в печатных работах, из которых 21 статья и 7 тезисов.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена текстом – 372.190 символами, содержит 43 таблицы, 53 графиков, 7 рисунков, 16 микрофото; включает введение (11.294 символов), обзор литературы (66.974 сим-

волов), главу материал и методы (27.458 символов), 5 глав собственных исследований (199.594 символов), обсуждение (63.513 символов), выводы (3.357 символов), практические рекомендации, список использованной литературы, содержащий 349 источников и списка сокращений и условных обозначений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в Азербайджанском Медицинском Университете в рамках плана научных работ. Клинико-лабораторные исследования проводились в Азербайджанском Медицинском Университете (Баку) на кафедре биохимии, Больнице №3, Республиканской детской больнице, Детской поликлинике №1. Молекулярно-генетические исследования выполнены в Генетическом диагностическом центре «AFGEN» (Биологическая медицина, Баку), в медицинском факультете Эгейского Медицинского Университета (Измир, Турция).

Исследования проведены в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом всех участвующих учреждений. На участие в исследовании было получено информированное согласие родителей, а также детей старшего возраста.

В исследование включено 288 детей с ХГН. При включении в исследование придерживались следующих критериев: возраст менее 16 лет, морфологически подтвержденный ХГН. Детей с генетическими синдромами, хромосомными aberrациями, болезнями соединительной ткани, васкулитами в исследование не включали. Обследовано 186 (64,6%) мальчиков и 102 (35,4%) девочек, средний возраст - $10,63 \pm 3,88$ лет. Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей идентичного возраста - средний возраст - $10,7 \pm 5,11$ лет, мальчиков было 19 (63,3%), девочек - 11 (36,7%).

По форме ХГН пациенты были разделены на группы. В I группу включены 104 детей с нефротической формой ХГН, которая характеризуется нарушением клубочковой фильтрации и, в результате чего, белок проходит через фильтрационный барьер

ер, что приводит к протеинурии тяжелой степени. Во II группу вошли 96 пациентов с гематурической формой ХГН, для которой характерна рецидивирующая изолированная (без отека и АГ) макро- или микрогематурия в сочетании с протеинурией менее 1 г / сут. В III группу включены 88 пациентов со смешанной формой ХГН, которая отличается сочетанием НС с гематурией и/или АГ. Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей сопоставимого возраста.

Применены клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования (УЗИ, компьютерная томография, экскреторная урография, нефросцинтиграфия с $^{99}\text{Tc DMSA}$).

У всех обследованных детей был собран анамнез настоящего заболевания. Учитывались сроки начала заболевания, начальные симптомы почечной патологии и данные о перенесенных заболеваниях, уточнялись генеалогический анамнез, наследственная отягощенность по заболеваниям почек и сердечно-сосудистой патологии, особенности течения беременности и родов у матери.

Использована классификация гломерулонефрита Сперанского Г.Н. и соавт. (1966), с дополнениями М.С. Игнатовой и Ю.Е. Вельтищева (1989). По степени активности НС дети распределялись согласно модифицированной классификации активности (Ehrich J.H.H., Drukker A. 2000).

Выраженность гематурии определяли проведением пробы по Нечипоренко. Скорость клубочковой фильтрации рассчитана по формуле Шварца. Определение ДК проводили в гексановых экстрактах сыворотки крови с помощью спектрофотометрии, МДА - в тесте с тиобарбитуровой кислотой.

В плазме крови и эритроцитах активность каталазы определяли по образованию перекиси водорода (H_2O_2) с молибдатом аммония; восстановленного глутатиона (GSH) - по методу Ellman (1989) в модификации Anderson M.E.; глутатионпероксидазы-по методу А.Р. Гавриловой, глутатионредуктазы-по методу I.Carlborg и B.Maimervik.

Анализ показателей клеточного звена иммунитета (CD3^+ , CD4^+ , CD8^+ , CD16/56^+ , CD19^+ , CD95^+) проводили методом точной цитофлюорометрии на аппарате FACSCalibur фирмы

Becton Dickinson (США) с помощью моноклональных антител фирм Becton Dickinson, Beckman Coulter (Франция).

Концентрацию иммуноглобулинов (IgA, M, G) и цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α , γ -ИФН, ИЛ-10, ИЛ-4) определяли методом иммуноферментного анализа с помощью соответствующих иммуноферментных тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест»(Россия). Рассчитан индекс цитокинов (ИЦ) и индекс интерлейкинов (ИЛ), а также коэффициент соотношения про- и противовоспалительных цитокинов. Определение функциональной активности нейтрофилов проводили при постановке НСТ-теста (спонтанный и стимулированный липополисахаридом) латексом. Фагоцитарный индекс (ФИ) рассчитывали, как среднее количество частиц латекса, поглощенное одним фагоцитом и фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) определяли по методу Потаповой С.Г. и соавт. (1977), используя частицы латекса в качестве фагоцитируемого объекта.

Концентрацию лактоферрина в крови выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью диагностических наборов «Лактоферрин-ИФА-Бест», D-4156, РУ № ФС 012a2005/2960-06, ЗАО «Вектор-Бест» (Россия), дефенсинов и 3-нитротирозина - методом ИФА используя тест-систему «Nucultbiotechnology» (Нидерланды).

Полиморфизм генов NPHS1 и NPHS2 оценен с помощью амплификации рефрактерной мутационной системы – полимеразная цепная реакция (ПЦР). Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из лейкоцитов после взятия из вены 200 μ l крови выполняли с помощью набора реагентов DNA Prep 200 DIAtom™.

Почечный биоптат, полученный при чрескожной пункционной биопсии после гистологического анализа, был исследован морфологически с использованием световой, электронной и иммунофлуоресцентной микроскопии.

Статистическую обработку результатов осуществляли путем использования стандартных пакетов программы Statisticaversion 6,0 (США) в Excel. Рассчитывали среднее значение (M), стандартную ошибку (m) и стандартное отклонение (δ). Средние

значения представлены в виде $M \pm m$. Используются параметрический критерий признаков t Стьюдента и непараметрический – U -критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался $p < 0,05$. Определены чувствительность (Se) и специфичность (Sp). Рассчитаны корреляционная связь по Пирсону (r) и коэффициент детерминации (R^2).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клиническая характеристика пациентов с различными формами хронического гломерулонефрита и анализ прогрессирования заболевания у детей

С нефротической формой ХГН обследовано 104 пациента (I группа). Мальчиков было 67 (64,4%), девочек - 37 (35,6%). Возраст детей варьировался от 5 до 16 лет (средний возраст - $10,18 \pm 2,92$ лет). ХГН с нефротическим синдромом часто встречается в возрасте от 7 до 11 лет, причем у детей обоего пола. Из вариантов НС доминирует НС с минимальными изменениями, о чем свидетельствует его частота, которая выше в 1,5 раза ($p < 0,05$) стероидрезистентного НС и в 12,0 раза ($p < 0,001$) - врожденного НС. Наследственная отягощенность чаще отмечалась со стороны матери - в 3,0 раза ($p < 0,01$) чаще, чем по линии отца и в 1,3 раза чаще, чем по линии ближайших родственников. Из почечных заболеваний у родителей и ближайших родственников наиболее часто встречались мочекаменная болезнь и почечнокаменная болезнь – 62,1% (18), а также пиелонефрит – 31,0%, в единичных случаях отмечался гидронефроз (3,4%) и нефроптоз (3,4%). У 15 (14,4%) детей родители, а у 67 (64,4%) детей ближайшие родственники страдали артериальной гипертензией. Помимо этого, у 35 (33,6%) пациентов выявлен отягощенный аллергологический анамнез по линии ближайших родственников. Начало заболевания чаще было в возрасте 4-х лет. Детей в большинстве случаев беспокоили отек, плохое самочувствие и беспокойство. Превалировало типичное течение заболевания. Наряду с этим следует отметить, гипопроотеинемию (100%), гипоальбуминемию (84,6%), гиперхолестеринемию

(55,8%), лимфопению (74,0%), нейтрофилез (54,8%), протеинурию (89,4%), лейкоцитурию (83,6%), эритроцитурию (78,8%). Дети с нефротической формой ХГН отличались уплотненной паренхимой почек. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составила в среднем $72,6 \pm 9,69$ (55,7; 91,4) мл/мин/1,73 м², (в контрольной группе - $94,2$ (82,6; 101,7) мл/мин/1,73 м²). Анализируя признаки прогрессирования нефротической формы ХГН у обследуемых пациентов можно отметить более выраженные изменения у детей в возрасте 5-6 лет. В тоже время у пациентов всех возрастных групп отмечалась выраженная гипопропротеинемия (100%). В возрастной группе детей 5-6 лет случаи с гиперкреатинемией в сравнении с возрастной группой 7-11 лет и 12-15 лет, наблюдались чаще соответственно в 1,5 раза ($p < 0,05$) и в 1,3 раза. Также в этой группе частота случаев с низким уровнем СКФ превышала аналогичный показатель в возрастной группе 7-11 лет в 5,2 раза ($p < 0,01$). Протеинурия у детей в возрасте 5-6 лет отмечалась у всех, что в 1,6 раза ($p < 0,05$) было чаще, чем в возрастной группе 12-15 лет. В группе детей 7-11 лет наиболее часто наблюдались случаи гипоальбунемии (90,5%), протеинурии (95,2%), гиперхолестеринемии (66,7%). В подростковой группе следует отметить частоту гиперхолестеринемии (91,7%), высокого уровня креатинина (66,7%), протеинурии (62,5%), гипоальбунемии (58,3%). В группе пациентов 5-6 лет сочетание 4-х предикторов прогрессирования течения (гипопропротеинемия, гипоальбуминемия, гиперкреатинемия, протеинурия) встречалось в 78,9% случаев (30 пациентов). В группе детей 7-11 лет сочетание 5-ти предикторов (гипопропротеинемия, гипоальбуминемия, гиперкреатинемия, протеинурия, гиперхолестеринемия) встречалось в 57,1% случаев (24 пациента), а в группе детей 12-15 лет – в 58,3% случаев (14 пациентов). Таким образом, неблагоприятными лабораторными показателями могут быть гипопропротеинемия, гипоальбуминемия, гиперкреатинемия, протеинурия, гиперхолестеринемия.

Обследовано 96 детей с гематурической формой ХГН (II группа). Из обследованных детей с ХГН мальчиков было 58 (60,4%), девочек - 38 (39,6%). Возраст детей колебался от 7 до

15 лет, средний возраст - $12,06 \pm 2,36$ лет. Длительность заболевания в среднем составила $4,12 \pm 1,77$ лет. Изучение генеалогического анамнеза выявило наследственную отягощенность по заболеваниям почек почти у 52 (54,2%) детей. Наследственная отягощенность с одинаковой частотой выявлялась по отцовской и материнской линии. Часто встречалась мочекаменная болезнь (15,6%), воспалительные заболевания органов мочевой системы (17,7%), пиелонефрит (9,4%), реже отмечалась артериальная гипертензия (5,2%), сахарный диабет (6,2%). Из воспалительных заболеваний стоит отметить цистит – 10,4%, простатит - 5,2%, уретрит – 2,1%. Изучение антенатального периода показало, что у большинства детей этот период сопровождался осложнениями беременности. По данным анамнеза дети часто болели ОРВИ (60,4%), ангиной (28,1%), гриппом (11,5%). У 34 (35,4%) пациентов ХГН сопровождалась аллергическими заболеваниями, у 18 (18,8%) - заболеваниями желудочно-кишечного тракта, у 10 (10,4%) - глистными инвазиями.

Дети с обострением гематурической формы ХГН на момент обследования отмечали боли в животе (20,8%) и в пояснице (19,8%), макрогематурию (32,3%), астению (36,4%). Среди больных в стадии ремиссии жалобы были на боли в животе (16,7%) и пояснице (10,4%). На момент исследования АГ отмечалась у 26 (27,1%) пациентов, отечный синдром – у 7 (7,3%) пациентов. В общем анализе крови статистически значимыми изменениями были: лейкоцитоз, нейтрофилез, ускоренное СОЭ, в общем анализе мочи – протеинурия, лейкоцитурия, эритроцитурия, цилиндрурия и кристаллурия. У пациентов с гематурической формой ХГН чаще наблюдалась нормальная эхографическая картина.

Обследовано 88 детей со смешанной формой ХГН (III группа), из которых 61 (69,3%) мальчики, 27 (30,7%) девочки. Возраст детей колебался от 11 до 15 лет, средний возраст составил $13,84 \pm 0,88$ лет. По данным анамнеза, у родителей и других родственников детей с ХГН в 23,9% случаев отмечались заболевания почек (пиелонефрит, почечнокаменная болезнь, гидронефроз), в 25,0% случаев - АГ и в 17,0% случаев (15) – другие сер-

дечно-сосудистые заболевания (ревмокардит, стенокардия, ИБС). Наследственная отягощенность часто выявлялась со стороны матери. На момент исследования общее состояние у большинства больных было средней тяжести, кожные покровы и видимые слизистые бледные у 53,4% пациентов, высыпаний не наблюдалось, отмечались отеки разной степени выраженности, уменьшающиеся к вечеру. У 63 детей имелись хронические инфекционные очаги. У пациентов определялись лейкоцитоз, относительный нейтрофилез, абсолютный лимфоцитоз, высокое СОЭ, АД, статистически значимо высокая концентрация общего холестерина, повышенный уровень креатинина и мочевины в крови, протеинурия, лейкоцитурия, эритроцитурия, цилиндрурия. При оценке СКФ выявлена широкая варьированность – от 42,4 до 88,7 мл/мин, что в среднем составило $64,2 \pm 7,90$ мл/мин (контроль 94,2 мл/мин - 82,6; 101,7). На эхограмме с одинаковой частотой отмечались неровный контур почек, гиперэхогенность и истонченность паренхимы.

Показатели интенсивности про- и антиоксидантной системы у детей и подростков с ХГН

У детей I группы по сравнению с контрольными показателями средний уровень ДК в плазме крови был выше на 17,5%, в эритроцитах - на 48,9% ($p < 0,01$). Концентрация МДА у детей с ХГН относительно контрольных величин была выше, как в плазме, так и в эритроцитах, соответственно на 34,4% ($p < 0,05$) и 42,8% ($p < 0,05$). Во II группе содержание ДКв плазме крови и в эритроцитах практически не отличалось от контрольного. Концентрация МДА в плазме и в эритроцитах превышала контрольный уровень в среднем на 43,5% ($p < 0,01$) и 36,8% ($p < 0,05$) соответственно. У детей III группы выявлено увеличение ДК в эритроцитах на 46,9% ($p < 0,01$), МДА в плазме крови и эритроцитах соответственно на 40,3% ($p < 0,05$) и на 45,5% ($p < 0,01$). В III группе максимальные величины ДК в плазме и эритроцитах отмечались у детей с высоким уровнем САД (152 мм рт.ст.) и ДАД (98 мм рт. ст.) - 0,97 мкмоль/мл и 1,37 мкмоль/мл соответственно.

Величина ДК у пациентов I и III группы была выше, чем во II группе - в плазме соответственно на 14,4% и 9,8%; в эритроцитах - на 45,9% ($p<0,01$) и 43,8% ($p<0,05$). В содержании МДА в плазме и в эритроцитах крови у пациентов с разными формами ХГН статистически значимой разницы не отмечалось. Содержание ДК в эритроцитах при всех степенях активности НС было достоверно выше контрольного ($p<0,05$) и также, как в плазме, увеличивалось с утяжелением НС. Концентрация МДА в плазме крови детей со смешанной формой ХГН в стадии ремиссии и при обострении превышала контрольную величину на 37,3% ($p<0,05$) и 40,8% ($p<0,05$), в эритроцитах - на 42,2% ($p<0,05$) и 46,5% ($p<0,05$) соответственно.

Активность каталазы в плазме крови у детей I группы в сравнении с контрольной величиной была снижена на 19,8%, в эритроцитах - на 34,9% ($p<0,05$). Количество GSH в плазме крови больных детей было снижено незначительно (на 10,4%), в эритроцитах разница составила 66,7% ($p<0,01$). Ферментативная активность системы глутатиона при ХГН также была снижена. Разница уровня ГПО у детей с ХГН и здоровых детей составила в плазме крови - 19,8%, в эритроцитах - 80,2% ($p<0,01$).

В плазме крови у детей I группы концентрация ГР в сравнении с контрольной группой была снижена на 50,0% ($p<0,05$), в эритроцитах - на 96,3% ($p<0,01$).

У пациентов II группы активность каталазы снижена в плазме на 8,6%, в эритроцитах - на 67,8% ($p<0,01$). Активность ГР в плазме в среднем была снижена на 75,0% ($p<0,01$), в эритроцитах - на 92,7% ($p<0,01$). Активность ГПО снижена в плазме и в эритроцитах в среднем на 48,1% ($p<0,05$) и на 47,2% ($p<0,05$) соответственно. Уровень GSH в сравнении с контрольным показателем был ниже на 36,1% ($p<0,05$) и на 78,2% ($p<0,01$) соответственно в плазме и в эритроцитах.

У пациентов III группы все показатели АОС были ниже контрольных. Активность каталазы в плазме и эритроцитах в среднем была ниже контрольной соответственно на 24,1% и 35,4% ($p<0,05$). Восстановленный глутатион (GSH) в плазме снижен на 20,7% в эритроцитах - на 72,2% ($p<0,01$). Низкая интенсивность

ГПО и ГР определялась в плазме - на 26,0% ($p < 0,05$) и 55,6% ($p < 0,01$), и в эритроцитах - на 81,5% ($p < 0,01$) и 100,0% ($p < 0,01$) соответственно.

Сравнительный анализ между группами показал, что минимальная активность каталазы в плазме крови отмечалась у детей со смешанной формой ХГН (III группа), которая была ниже, чем в I и II группе на 3,6% и 14,3% соответственно. В эритроцитах крови минимальная активность этого фермента, составив в среднем $1217,4 \pm 22,44$ Ед/мл, отмечалась у пациентов II группы, что по сравнению с I и III группой было ниже на 24,4% и 23,9% соответственно. Минимальная активность GSH отмечалась при гематурической форме (II группа) в плазме и в эритроцитах. В сравнении с группой пациентов с нефротической и смешанной формами разница в плазме крови составила соответственно 23,3% и 12,8%, в эритроцитах - 6,9% и 3,4%; во II групп в сравнении с показателем I и III группы - на 23,7% и 17,6% соответственно.

В плазме соотношение ГР/ГПО у пациентов II группы по сравнению с контрольной группой было меньше в 7,3 раза ($p < 0,001$) и в 5,7 раза ($p < 0,001$) меньше, чем в I и III группах.

В плазме и эритроцитах активность каталазы в стадии ремиссии в сравнении с контрольной была ниже на 18,3% и 11,9%, у пациентов с 1 степенью НС - на 18,8% и 18,9%, со 2 степенью на 22,7 и 29,5% ($p < 0,05$), с 3 степенью - на 23,3% и 31,9% ($p < 0,05$) соответственно в плазме и эритроцитах.

У пациентов в стадии ремиссии относительно контрольной величины в плазме отмечалось снижение активности GSH на 6,5%, у пациентов с 1 степенью - на 7,7%, со 2 степенью - на 11,7%, с 3 степенью - на 13,1%. В то же время средний уровень этого показателя в эритроцитах у пациентов в стадии ремиссии был ниже контрольной величины на 17,4%, у детей с 1, 2 и 3 степенями активности НС - на 32,5% ($p < 0,05$), на 40,9% ($p < 0,05$) и на 59,8% ($p < 0,01$) соответственно. Сравнение активности GSH в эритроцитах с 1 степенью НС с показателем при ремиссии выявило снижение фермента на 12,8%, а в плазме различие не определялось. У пациентов со 2 степенью НС активность GSH в

плазме и эритроцитах в сравнении с активностью в стадии ремиссии была снижена на 4,9% и 20,0% соответственно. Активность GSH в плазме и эритроцитах у детей с 3 степенью НС по сравнению с величиной при ремиссии была ниже на 5,9 и 36,1% ($p < 0,05$) соответственно.

Отмечалась сниженная активность ГПО в эритроцитах у пациентов со 2 и 3 степенью активности НС - на 61,6% ($p < 0,01$) и 84,2% ($p < 0,01$) соответственно. В стадии ремиссии ГПО в эритроцитах у детей со 2 и 3 степенью активности НС снизился на 34,3% ($p < 0,05$) и 53,2% ($p < 0,01$) соответственно.

Анализ активности ГР показал снижение в плазме крови у детей со 2 и 3 степенью активности процесса, соответственно на 40,0% ($p < 0,05$) и 55,6% ($p < 0,01$). Снижение активности ГР в плазме при НС 1 степени активности по сравнению с контрольной составило 16,7%. Активность ГР в эритроцитах у детей с НС 1, 2 и 3 степени НС по сравнению с величиной в стадии ремиссии снизилась на 5,4%, 23,4% и 38,4% ($p < 0,05$).

У пациентов I группы при ремиссии величина соотношения ГР/ГПО в эритроцитах была ниже контрольной на 21,4% ($p < 0,05$). У пациентов с 1 степенью НС соотношение ГР/ГПО в плазме было ниже чем в контрольной и в группе больных с ремиссией соответственно на 13,6 и 9,5%. Соотношение ГР/ГПО в эритроцитах у детей с 1 степенью НС было ниже контрольного на 21,4% ($p < 0,05$).

У пациентов со 2 степенью НС показатель соотношения ГР/ГПО в плазме по отношению к контролю и стадии ремиссии уменьшился на 18,2% и 14,3% соответственно. В эритроцитах величина соотношения ГР/ГПО была ниже контрольной на 14,3% и выше, чем в периоде ремиссии на 9,1%. Схожее изменение соотношения ГР/ГПО определялось у пациентов с 3 степенью НС.

Во II группе активность каталазы в эритроцитах у обследованных детей с клинической ремиссией в сравнении с пациентами в стадии обострения была выше на 13,8%, но ниже контрольной величины на 45,2% ($p < 0,05$). Средняя активность фермента в эритроцитах у пациентов с обострением ХГН была ниже

контрольного показателя на 68,5% ($p < 0,01$). Максимальное содержание GSH в плазме и эритроцитах отмечалось у детей с клинической ремиссией и минимальное - с обострением ХГН, и в обеих группах уровень GSH был достоверно ниже, чем в контрольной группе. Активность плазменного и эритроцитарного ГПО при активном течении ХГН и ремиссии практически не различались, но были достоверно ниже контрольной ($p < 0,05$). Активность ГР в плазме и в эритроцитах при клинической ремиссии и обострении ХГН между собой существенно не различались, но были достоверно снижены ($p < 0,05$) относительно контрольных показателей. Активность ферментов ГПО и ГР по сравнению с контрольной величиной была снижена соответственно на 49,2% ($p < 0,05$) и 90,9% ($p < 0,01$) в плазме, и на 48,4% ($p < 0,05$) и 96,3% ($p < 0,01$) в эритроцитах. При этом, эритроцитарная активность ГПО и ГР была выше плазменной на 74,2% ($p < 0,01$) и 79,6% ($p < 0,01$). Содержание GSH в плазме было выше, чем в эритроцитах, при ремиссии (в 15,7 раза, $p < 0,001$), и при обострении заболевания (в 15,2 раза, $p < 0,001$). Соотношения ГР/ГПО у пациентов с гематурической формой ХГН в стадии ремиссии было ниже контрольного в плазме на 15,8%, в эритроцитах – на 27,3% ($p < 0,05$). При обострении процесса соотношение ГР/ГПО в плазме было ниже контрольного на 29,4% ($p < 0,05$) и ниже показателя в стадии ремиссии на 11,8%, в эритроцитах соответственно на 33,3% ($p < 0,05$) и 4,8%.

В III группе уровень каталазы в эритроцитах в стадии обострения на 13,5% был ниже, чем при ремиссии и ниже контрольного - на 29,9% ($p < 0,05$). Разница концентрации каталазы в эритроцитах у детей в стадии ремиссии относительно контрольной составила 14,5%. Содержание GSH в плазме и эритроцитах у пациентов в стадии ремиссии и обострения между собой не различалось, но в сравнении с контрольной величиной в плазме и эритроцитах при ремиссии оно снижалось на 16,0% и 72,2% ($p < 0,01$) соответственно, а при обострении – на 19,2% и 72,2% ($p < 0,01$) соответственно.

Сравнение величины ГПО с контрольным уровнем в плазме крови показало снижение активности в среднем на 25,2%

($p < 0,05$), в эритроцитах - в среднем на 78,1% ($p < 0,01$). Концентрация ГР в плазме крови и в эритроцитах при различных стадиях не отличалась, но в сравнении с контрольной наблюдалось ее достоверное снижение на 61,5% ($p < 0,01$) и 92,7% ($p < 0,01$) соответственно. Следовательно, наибольшие изменения отмечались в эритроцитах.

Соотношение ГР/ГПО у пациентов со смешанной формой ХГН стадии ремиссии было ниже контрольного в плазме на 29,4% ($p < 0,05$), в эритроцитах – на 3,7%. При обострении процесса соотношение ГР/ГПО в плазме было ниже контрольного на 37,5% ($p < 0,05$) и ниже показателя в стадии ремиссии на 6,2%, в эритроцитах соответственно на 12,0% и 8,0%.

Выявлена слабая разнонаправленная линейная корреляция между ПОЛ и АОС. Наиболее значимые корреляции ДК с антиоксидантными показателями выявлены во II и III группе. Во II группе отмечалась обратная корреляционная взаимосвязь между ДК и ГР в плазме крови – $r = -0,17$ ($p = 0,16$), в III группе: в эритроцитах прямая корреляционная взаимосвязь с каталазой $r = 0,19$ ($p = 0,15$) и обратная взаимосвязь с GSH $r = -0,18$ ($p = 0,15$).

При определении структуры корреляционных взаимосвязей между МДА и показателями АОС сравнительно значимые связи в отличие от контрольной группы выявлены у пациентов с ХГН (график 1).

Сниженные уровни Т-лимфоцитов отмечены у 38 (36,5%) пациентов с нефротической формой ХГН, повышенные показатели у 62 (64,6%) пациентов с гематурической и у 59 (67,0%) пациентов со смешанной формой ХГН.

В сравнении с контрольными величинами определялось статистически значимое повышение $CD4^+$, $CD16/56^+$ ($p < 0,05$). При исследовании маркера апоптоза $CD95^+$ выявлено повышение относительного уровня в I группе по сравнению в контрольным в 1,5 раза ($p < 0,05$), абсолютного – в 1,8 раза ($p < 0,05$), во II группе соответственно в 1,5 ($p < 0,05$) и 1,6 раза ($p < 0,05$), в III группе – в 1,7 ($p < 0,05$) и в 2,1 раза ($p < 0,05$) соответственно. При этом между группами статистически значимых различий не наблюдалось.

В сравнении с контрольной группой относительное и абсо-

лутное количество В-лимфоцитов в I группе было снижено на 47,4% ($p<0,05$) и 6,7%, во II группе - соответственно на 51,4% ($p<0,01$) и 6,7%, в III группе – на 50,2% ($p<0,05$) и на 14,3%.

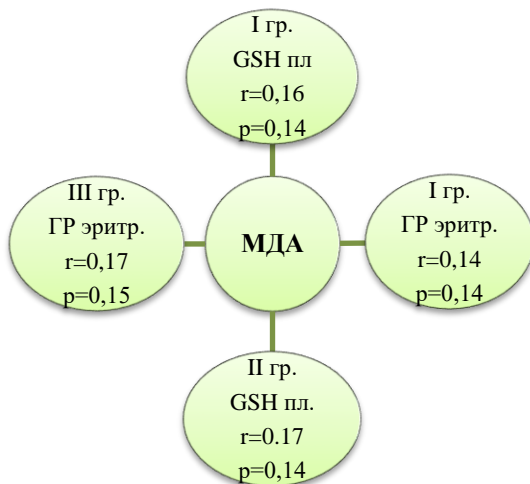


График 1. Структура корреляционных взаимосвязей между МДА и параметрами АОС у пациентов с ХГН.

Иммунологическая реактивность у детей с ХГН.

Увеличение количества IgA относительно контрольной величины у пациентов I и III группы наблюдалось, соответственно в 2,1 и 2,0 раза ($p<0,05$) и IgM – в 2,2 и 1,8 раза ($p<0,05$). У пациентов II группы средняя концентрация IgA в 1,4 раза ($p<0,05$) была выше контрольной, а уровень IgM – в 1,1 раза. Повышение концентрации IgG в крови относительно контрольной встречались при нефротической и смешанной формах соответственно – в 1,7 и 1,6 раза ($p<0,05$). Уровень ЦИК у пациентов с нефротической формой увеличен в 2,4 раза ($p<0,05$), у детей с гематурической формой в 2,2 раза ($p<0,05$) и в 2,6 раза ($p<0,05$) - у детей со смешанной формой ХГН.

Отмечалось снижение нейтрофильной активности.

Под нашим наблюдением, были 60 детей с минимальными изменениями НС, 39 – со стероидрезистентным НС и 5 детей с

конгенитальным (врожденным), у которых отмечался дисбаланс иммунных показателей, выраженный в заметном снижении В-лимфоцитов, повышении уровня иммуноглобулинов А, М и G, ЦИК и снижении резервной активности нейтрофилов (График2).

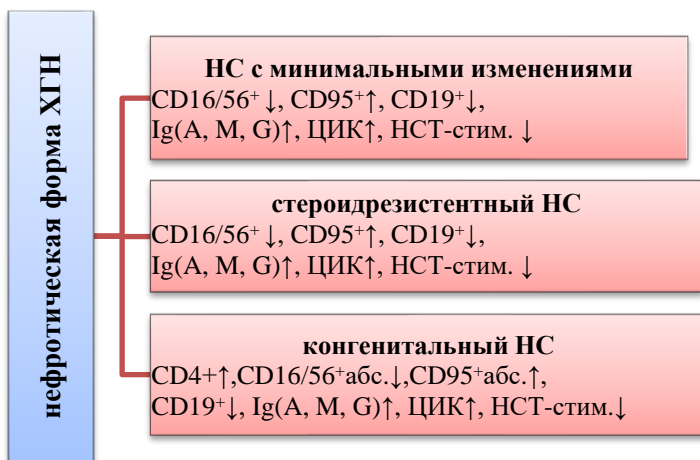


График 2. Статистически значимые изменения иммунологической реактивности у детей с различными вариантами НС.

Выявлено значительное повышение ФНО-α у всех групп детей с ХГН. У пациентов с гематурической формой ХГН содержание этого цитокина в крови превышало контрольные в 3,9 раза ($p < 0,01$), с нефротической и смешанной формой - в 4,2 ($p < 0,01$) и 4,3 раза ($p < 0,01$) соответственно. Уровень ИЛ-1β и ИЛ-8 относительно контрольных величин был выше при нефротической форме в 2,0 и 1,5 раза ($p < 0,05$), при гематурической - в 1,8 и 1,4 раза ($p < 0,05$), при смешанной - в 2,0 и 1,5 раза ($p < 0,05$) соответственно. Сравнительная оценка уровня ИФН-γ показала, что у детей с ХГН независимо от его клинической формы, величина этого цитокина превышала контрольный в 1,8 раза ($p < 0,05$).

Индекс цитокинов (ИЦ) у пациентов с нефротическим и сме-

шанным вариантом ХГН составил 2,6 усл.ед., у детей с гематурической формой заболевания - 2,5 усл.ед.

У детей с ХГН независимо от формы отмечалось достоверное повышение индекса соотношения ИЛ-1 β /ИЛ-4 ($p < 0,05$), ФНО- α /ИЛ-4 и ФНО- α /ИЛ-10 ($p < 0,01$). Помимо этого, статистически значимое увеличение коэффициента ИФН- γ /ИЛ-4 выявлено у пациентов с нефротическим и смешанным вариантом ХГН ($p < 0,05$), а также индекса соотношения ИФН- γ /ИЛ-10 у детей с нефротическим и гематурическим вариантом ХГН.

При исследовании соотношения между цитокинами, на основе абсолютных значений мы определили долю каждого цитокина в % в общей сумме у детей с различными вариантами ХГН. Достоверными оказались показатели для ФНО- α , которые у детей I, II и III групп составили соответственно 25,5, 24,9, 25,9%, что в сравнении с контрольным показателем (11,1%) были выше в 2,3, 2,2 и 2,3 раза ($p < 0,05$). Для ИЛ-4 у детей со смешанной формой ХГН показатель составил 6,7%, что по сравнению с контрольным (9,1%) был в 1,4 раза ниже ($p < 0,05$). Различия остальных показателей относительно контрольных не было статистически значимым.

При оценке доли каждого провоспалительного цитокина в общем числе цитокинов при ХГН выявлен высокий процент ФНО- α (25,5%) и низкий – ИЛ-8 (13,0%). Отмечена наиболее высокая чувствительность ИЛ-1 β и ФНО- α при всех клинических вариантах ХГН. Наибольшая эффективность наблюдалась при повышении ФНО- α .

Результаты анализа коэффициента соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при различных вариантах НС показали, что в сравнении с показателями контрольной группы у детей с минимальными изменениями НС отмечалось повышение индекса соотношения ИЛ-1 β /ИЛ-4 в 1,6 раза ($p < 0,05$), ИЛ-1 β /ИЛ-10 в 1,5 раза ($p < 0,05$), ФНО- α /ИЛ-4 – в 3,3 раза ($p < 0,01$), ФНО- α /ИЛ-10 – в 3,1 раза ($p < 0,01$), ИФН- γ /ИЛ-4 – в 1,5 раза ($p < 0,05$) и ИФН- γ /ИЛ-10 – в 1,4 раза ($p < 0,05$). У пациентов со стероидрезистентным НС отмечались достоверно повышенные индексы ИЛ-1 β /ИЛ-4 в 1,6 раза ($p < 0,05$), ИЛ-

1 β /ИЛ-10 в 1,5 раза ($p < 0,05$), ФНО- α /ИЛ-4 – в 3,6 раза ($p < 0,01$), ФНО- α /ИЛ-10 – в 3,3 раза ($p < 0,01$), ИФН- γ /ИЛ-4 – в 1,5 раза ($p < 0,05$) и ИФН- γ /ИЛ-10 – в 1,5 раза ($p < 0,05$). При врожденном варианте НС наблюдались следующие статистически значимые индексы: ИЛ-1 β /ИЛ-4 в 1,7 раза ($p < 0,05$), ИЛ-1 β /ИЛ-10 в 1,5 раза ($p < 0,05$), ФНО- α /ИЛ-4 – в 3,6 раза ($p < 0,01$), ФНО- α /ИЛ-10 – в 3,3 раза ($p < 0,01$), ИФН- γ /ИЛ-4 – в 1,6 раза ($p < 0,05$) и ИФН- γ /ИЛ-10 – в 1,5 раза ($p < 0,05$). Как видно, при всех вариантах НС наблюдались схожие различия соотношения про- и противовоспалительных цитокинов относительно контрольных данных.

Наряду с определением соотношения между цитокинами, основываясь на абсолютных значениях была рассчитана доля каждого цитокина в общей сумме у детей с различными вариантами НС

Доля ИЛ-1 β у пациентов с минимальными изменениями составила 4,18% (контроль – 3,44%), у пациентов со стероидрезистентным вариантом НС – 4,22% и конгенитальным НС – 4,3%. Доля ИЛ-8 у детей с минимальными изменениями НС была ниже контрольной на 20,8%, со стероидрезистентным и конгенитальным НС – в среднем на 20,0% соответственно. Доля противовоспалительного ИЛ-4 в крови детей с минимальными изменениями составила 7,5%, что было ниже контрольного (10,0%) на 25,0%, у пациентов со стероидрезистентным НС – на 28,1% ($p < 0,05$) и при конгенитальном варианте – на 29,0% ($p < 0,05$). При сравнении с контрольным показателем сниженная доля определялась также и в отношении ИЛ-10. При минимальных изменениях НС доля этого противовоспалительного цитокина по сравнению с группой контроля была снижена на 24,9%, при стероидрезистентном и конгенитальном варианте соответственно на 28,0% ($p < 0,05$).

Анализ показал, что у пациентов с различными вариантами НС на фоне существенного снижения доли ИЛ-4 и ИЛ-10 увеличивается доля ФНО- α . Так у пациентов с минимальными изменениями НС доля ФНО- α составила 22,4% (контроль – 7,7%), превысив контрольную в 2,9 раза ($p < 0,01$), у пациентов со стероидрезистентным и конгенитальным вариантом НС доля этого

цитокина практически не различалась и составила соответственно 23,3% и 23,1%, что было выше данных контроля в среднем в 3,0 раза ($p < 0,01$). Процентное содержание ИФН- γ при минимальных изменениях НС составило 10,9%, при стероидрезистентном варианте – 11,0% и врожденном НС – 11,2%, что было выше контрольного показателя в 1,1 и 1,2 раза соответственно.

Следовательно, и при различных вариантах НС наблюдается изменение баланса цитокинов, более выраженного у пациентов со стероидрезистентным и конгенитальным вариантом НС. При этом баланс смещается в сторону цитокинов, в частности, ФНО- α , концентрация которого достоверно высокая.

Под нашим наблюдением были 89 детей с IgA-нефропатией, из которых мальчиков было 58 (65,2%), девочек - 31 (34,8%). Возраст детей колебался от 7 до 15 лет, средний возраст - $11,82 \pm 1,67$ лет. В возрасте 7-10 лет было 37 (41,6%), 11-15 лет - 52 (58,4%) детей. Длительность заболевания в среднем составила $4,12 \pm 1,77$ лет.

По результатам исследования средний уровень всех цитокинов у пациентов с IgA-нефропатией превышал контрольный. Средний уровень ИЛ-1 β в крови составил $7,05 \pm 1,04$ пг/мл (контроль - $3,67 \pm 0,68$ пг/мл), ИЛ-8 – $71,29 \pm 3,37$ пг/мл (контроль – $50,24 \pm 2,77$ пг/мл), ФНО- α – $32,12 \pm 1,66$ пг/мл (контроль - $7,93 \pm 1,0$ пг/мл). ИФН- γ - $17,0 \pm 2,55$ пг/мл (контроль - $9,58 \pm 1,47$ пг/мл), ИЛ-4 – $12,92 \pm 2,80$ пг/мл (контроль - $10,0 \pm 1,33$ пг/мл) и ИЛ-10 – $37,54 \pm 2,92$ пг/мл (контроль – $28,83 \pm 2,44$ пг/мл). При сопоставлении с данными контрольной группы статистически значимая разница в отношении ИЛ-1 β составила 1,9 раза ($p < 0,05$), ИЛ-8 - 1,4 раза ($p < 0,05$), ФНО- α - 4,0 раза ($p < 0,01$), ИФН- γ - 1,8 раза ($p < 0,05$), ИЛ-4 и ИЛ-10 - 1,3 раза ($p < 0,05$) соответственно.

Концентрация дефенсина у пациентов I группы колебалась в пределах 80,0 нг/мл – 86,6 нг/мл и в среднем составила $83,0 \pm 1,51$ нг/мл, у больных II группы – в интервале 82,2 – 91,4 нг/мл, что в среднем составило $88,7 \pm 8,14$ нг/мл, у пациентов III группы уровень дефенсина варьировался от 82,2 до 93,3 нг/мл и в среднем составило $89,2 \pm 6,57$ нг/мл. Полученные результаты были выше контрольных, которые колебались в диапазоне в 50,0 – 53,0

нг/мл, что в среднем составило $51,04 \pm 0,83$ нг/мл. При нефротической форме ХГН концентрация дефенсина в крови превышала контрольную величину в 1,6 раза ($p < 0,05$), при гематурической и смешанной форме соответственно в 1,7 раза ($p < 0,05$).

У больных с нефротической формой (I группа) уровень лактоферрина составил $811,3 \pm 47,7$ нг/мл (интервал колебания $682,5 - 871,6$ нг/мл), с гематурической формой (II группа) – $811,3 \pm 100,4$ нг/мл (интервал колебания $733,0 - 864,7$ нг/мл), у детей со смешанной формой (III группа) – $887,2 \pm 109,6$ нг/мл (интервал колебания $781,8 - 954,8$ нг/мл). Уровень лактоферрина в сравнении с контрольным значением в I, II группах был выше в 1,6 раза ($p < 0,05$) соответственно, в III группе – в 1,7 раза ($p < 0,05$). У детей I группы средний уровень нитротирозина в крови на 12,0% превышало контрольный показатель, у пациентов II группы – на 37,1% ($p < 0,05$), III группы – на 42,1% ($p < 0,05$). Сравнительный анализ концентрации 3-нитротирозина между группами пациентов с ХГН выявил его максимально повышенный уровень у детей со смешанной формой.

У пациентов с различными вариантами течения НС содержание дефенсина существенно не различалось. Средний уровень дефенсина у детей с минимальными изменениями составил $83,6 \pm 1,19$ [80,0;86,2] нг/мл, со стероидрезистентным НС – $86,4 \pm 0,23$ [84,2;86,6] нг/м и конгенитальным НС – $86,0 \pm 0,66$ [84,4;86,5] нг/мл. Разница с показателями контрольной группы при всех вариантах течения НС составила 1,6-1,7 раза ($p < 0,05$).

Уровень лактоферрина у больных с минимальными изменениями составил $724,0 \pm 20,2$ [682,5;765,4] нг/мл, со стероидрезистентным вариантом – $800,9 \pm 31,6$ [743,6;856,2] нг/мл и врожденным НС – $852,4 \pm 13,2$ [831,0;871,6] нг/мл. В отличие от дефенсина, уровень лактоферрина в крови у пациентов с конгенитальным НС был выше его значения в группе с минимальными изменениями и стероидрезистентным НС соответственно на 17,7% и 6,4%. При сравнении с данными контрольной группы концентрация лактоферрина у пациентов с минимальными изменениями была выше в 1,4 раза, со стероидрезистентным и конгенитальным НС – в 1,6 раза ($p < 0,05$) соответственно.

У детей I группы средний уровень нитротирозина в крови составил $2,5 \pm 0,17$ [2,2;3,4] нмоль/л, что на 12,0% превышало показатель в группе контроля ($2,2 \pm 0,6$ нмоль/л), у пациентов II группы концентрация нитротирозина колебалась в интервале 2,3 - 3,7 нмоль/л, составив в среднем $3,5 \pm 1,0$ нмоль/л и превысив контрольный показатель на 37,1% ($p < 0,05$), в III группе средний уровень нитротирозина составил $3,8 \pm 1,1$ [2,3;4,0], что было выше контрольной величины на 42,1% ($p < 0,05$). Сравнительный анализ концентрации 3-нитротирозина между группами пациентов с ХГН выявил его максимально повышенный уровень у детей со смешанной формой. Так, содержание нитротирозина у пациентов III группы было выше такового в I и II группе соответственно на 52,0% ($p < 0,05$) и 8,6%. При этом в группе детей со смешанной формой ХГН уровень нитротирозина, находящийся в пределах контрольного определялся лишь в 12,5% случаев, в группе с нефротической и гематурической формой – в 56,7% и 26,0% случаев соответственно.

Концентрация 3-нитротирозина в крови у детей с минимальными изменениями составила в среднем $2,6 \pm 0,13$ [2,2;2,9] нмоль/л, со стероидрезистентным вариантом – $3,3 \pm 0,1$ [3,1; 3,4] нмоль/л и врожденным НС - $3,4 \pm 0,04$ [3,3; 3,4] нмоль/л. Соответственно графику 5.3.5, в группе детей со стероидрезистентным и конгенитальным НС величина 3-нитротирозина превышала контрольную в среднем в 1,5 раза ($p < 0,05$) и в 1,3 раза таковую в группе с минимальными изменениями НС.

У пациентов с IgАН содержание 3-нитротирозина в крови колебалось в диапазоне 2,9 – 3,4 нмоль/л, что в среднем составило $3,2 \pm 0,87$ нмоль/л и превышало контрольный показатель в 1,5 раза ($p < 0,05$).

Проведенный корреляционный анализ выявил существенные прямые и обратные зависимости между показателями иммунной системы, МДА и антиоксидантной активностью. Наиболее значимые взаимосвязи обнаружены между CD95 и МДА ($r = +0,582$, $p < 0,05$), ЦИК/МДА ($r = +0,462$, $p < 0,05$), ИЛ-1 β /МДА ($r = +0,417$, $p < 0,05$), ИЛ-8/МДА ($r = +0,422$, $p < 0,05$), ФНО- α /МДА ($r = +0,417$, $p < 0,05$), ФНО- α /ГР ($r = -0,488$, $p < 0,01$), т.е. результаты свидетель-

ствуют о взаимосвязи между иммунитетом и состоянием ПОЛ и антиоксидантной активностью.

При нефротическом варианте ХГН у детей обнаружена средняя прямая корреляционная связь между ИЛ-1 β /МДА ($p < 0,05$), ИЛ-8/МДА ($p < 0,05$), ФНО- α /МДА ($p < 0,05$) и средняя обратная связь между ФНО- α /ГР ($p < 0,01$). У пациентов с гематурическим вариантом ХГН между уровнями цитокинов и показателей оксидативного стресса выявлены слабые прямые корреляции для ИЛ-1 β /МДА ($p < 0,05$), ФНО- α /МДА ($p < 0,05$) и ИФН- γ /МДА ($p < 0,05$) и слабые обратные связи для ФНО- α /GSH ($p < 0,05$), ФНО- α /ГПО ($p < 0,05$), для ФНО- α /ГР ($p < 0,05$). У детей со смешанной формой ХГН выявлены прямые корреляционные связи между уровнями ИЛ-1 β и МДА ($p < 0,05$), ФНО- α /МДА ($p < 0,05$), а также обратные корреляции между ИЛ-1 β и ГР ($p < 0,05$) и ФНО- α /ГР ($p < 0,05$). При всех формах ХГН прямая корреляционная зависимость наблюдалась между провоспалительными цитокинами - ИЛ-1 β и ФНО- α с МДА, а также обратная связь между провоспалительным ФНО- α и ГР, показателем антиоксидантной системы. Умеренные корреляционные связи были найдены между АМП и цитокинами и компонентами окислительного стресса.

Выявленные корреляционные связи у детей с различным вариантом ХГН между уровнями цитокинов и показателями системы глутатиона позволяют предположить о взаимном влиянии цитокиновой системы и оксидативного стресса на течение ХГН, т.е. воспаление и окислительный стресс взаимодействовали друг с другом.

Частота и спектр мутаций полиморфизма генов нефрина (NPHS1) и подоцина (NPHS2) у детей азербайджанской популяции с нефротическим синдромом, обусловленным ХГН

Для определения частоты полиморфизма генов NPHS1 и NPHS2 у детей азербайджанской национальности с различными вариантами НС, обусловленного ХГН обследовано 36 детей. Дети были в возрасте от 5 до 11 лет (средний возраст - $7,26 \pm 2,88$ лет). Мальчиков было 23 (63,9%), девочек - 13 (36,1%). У 25

(69,4%) пациентов наблюдался НС с минимальными изменениями, у 6 (15,7%) - стероидрезистентный НС, у 5 (13,9%) детей - конгенитальный (врожденный) НС.

Проведенное молекулярно-генетическое исследование полиморфизма гена NPHS1 у 6 пациентов с НС выявило гетерогенную мутацию сайта сплайсинга с.1223G>A (p.Arg408Gln) в экзоне 10 у 5 (83,3%) пациентов; мутацию сайта сплайсинга с.3315G>A (p.Ser1105Ser) в экзоне 26 - у 2 (33,3%) пациентов; мутацию сайта сплайсинга с.3478C>T (p.Arg1160X) в экзоне 27 - у 2 (33,3%) пациентов; мутацию сплайсинга с.1320C>T (p.Pro440Pro) в экзоне 11 - у 1 (16,7%) пациента; мутацию сайта с.2289C>T (p.Val763Val) в экзоне 17 - у 1 (16,7%) пациента; мутацию сайта сплайсинга с.3230A>G (p.Asn1077Ser) в экзоне 24 - у 1 (16,7%) пациента; с.349G>A (p.E117K) в экзоне 3 - у 1 (16,7%) пациента и мутацию сайта сплайсинга с.IVS27+45C>T в интронной области экзона 27 - у 1 (16,7%) пациента (табл.1).

Таблица 1

**Нуклеотидные замены в гене NPHS1,
выявленные у детей с НС (n=6)**

экзон	полиморфизм	гетерозиг.	нуклеотиды	пациенты, n (%)
3	с.349G>A	<u>GAG</u> / <u>AAG</u>	E117K	1 (16.7)
10	с.1223G>A	<u>CGG</u> / <u>CAG</u>	p.Arg408Gln	5 (83.3)
11	с.1320C>T	<u>CCC</u> / <u>CCT</u>	p.Pro440Pro	1 (16.7)
17	с.2289 C>T	<u>GTC</u> / <u>GTT</u>	p.Val763Val	1 (16.7)
24	с.3230A>G	<u>AAT</u> / <u>AGT</u>	p.Asn1077Ser	1 (16.7)
26	с.3315G>A	<u>TCG</u> / <u>TCA</u>	p.Ser1105Ser	2 (33.3)
27	с.3478C>T	<u>CAG</u> / <u>TAG</u>	p.Arg1160X	2 (33.3)

Согласно результатам исследования, у двух (33,3%) пациентов из 6 обследованных определялись три мутантные комбинации: 1) с.1320 C>T (p.Pro440Pro) в экзоне 11, с.2289 C>T (p.Val763Val) в экзоне 17 и с.3230A>G (p.Asn1077Ser) в экзоне 24; 2) с.1223 G>A (p.Arg408Gln) в экзоне 10,

c.3315G>A(p.Ser1105Ser) в экзоне 26 и с.IVS27+45C>T в интронной области экзона 27. У остальных 4-х пациентов отмечались две гетерозиготные мутантные комбинации. При этом комбинация с.1223G>A (p.Arg408Gln) в экзоне 10 и с.3478C>T (p.Arg1160X) в экзоне 27 встречалась у 2 (33,3%) пациентов, комбинация с.1223G>A (p.Arg408Gln) в экзоне 10 и с.3315G>A (p.Ser1105Ser) в экзоне 26, а также с.349G>A (p.E117K) в экзоне 3 и с.1223G>A (p.Arg408Gln) в экзоне 10 определялись у 1 (16,7%) пациента соответственно.

При НС у детей из азербайджанской популяции доминировал генотип GA и аллель G гена NPHS1 (График 3).

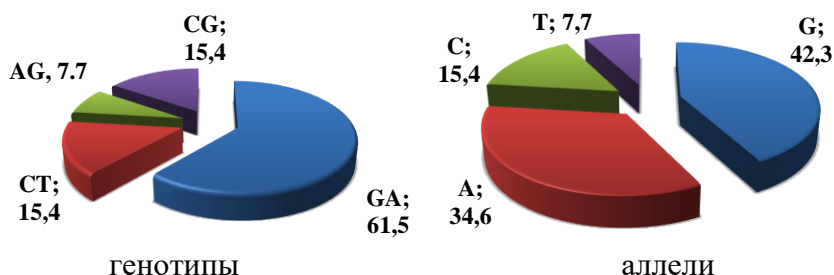


График 3. Частота встречаемости гетерозиготных генотипов и аллелей (%) гена NPHS1 у детей с НС (n=6).

Из 6 пациентов у 4 (66,7%) диагностировался конгенитальный НС, у 1 (16,7%) - стероидрезистентный НС и у 1 (16,7%) пациента - НС с минимальными изменениями. У пациентов с конгенитальным НС чаще отмечалась гетерогенная мутация сайта сплайсингас.1223G>A (p.Arg408Gln) в экзоне 10. У пациентки со стероидрезистентным НС определялись три гетерогенные мутантные комбинации с.1320C>T (p.Pro440Pro) в экзоне 11, с.2289C>T (p.Val763Val) в экзоне 17 и с.3230A>G (p.Asn1077Ser) в экзоне 24. Также три гетерогенные мутантные комбинации определялись у пациента с минимальными изменениями НС - с.1223G>A (p.Arg408Gln) в экзоне 10, с.3315G>A (p.Ser1105Ser) в экзоне 26 и с.IVS27+45C>T в интронной области. У всех 4-х пациентов с конгенитальным НС встречались две

комбинации гетерогенной мутации гена нефрина: с.1223G>A (p.Arg408Gln) в экзоне 10 и с.3315G>A (p.Ser1105Ser) в экзоне 26; с.349G>A (p.E117K) в экзоне 3 и с.3315G>A (p.Ser1105Ser) в экзоне 26; с.1223G>A (p.Arg408Gln) в экзоне 10 и с.3478C>T (p.Arg1160X) в экзоне 27; с.1223G>A (p.Arg408Gln) в экзоне 10 и с.3478C>T (p.Arg1160X) в экзоне 27.

Полиморфные маркеры гена подоцина (NPHS2) были идентифицированы у 30 детей, из которых у 24 (80,0%) пациентов был НС с минимальными изменениями, у 5 (16,7%) - стероидрезистентный НС и у 1 (3,3%) пациента - конгенитальный НС.

В результате исследования полиморфизма гена подоцина (NPHS2) у детей с НС была выявлена высокая частота мутаций в гомозиготном виде (табл.2).

Таблица 2.

Нуклеотидные замены в гене NPHS2 у детей с НС (n=30)

Экзон	полиморфны-емаркеры	нуклеотиды	гетерозиг/гомозигот	Пациенты n (%)
1	с.102A>G	p.Gly34Gly	<u>GCA</u> > <u>GGG</u> гомозигот	20 (66,7)
1	с.59C>T	p.Pro20Ley	<u>CCG</u> > <u>CTG</u> гомозигот	2 (6,7)
4	с.506T>C	p.Leu169Pro	<u>CTC</u> > <u>CCS</u> гомозигот	2 (6,7)
4	с.503G>A	p.Arg168His	<u>CGT</u> > <u>CAT</u> гомозигот	1 (3,3)
5	с.686G>A	p.Arg229Gln p.Arg229Gln	гетерозигот <u>CGA</u> > <u>CAA</u> гомозигот	1 (3,3) 1 (3,3)
5	с.538G>A	p.Val180Met	<u>GTG</u> > <u>ATG</u> гомозигот	1 (3,3)
7	с.868G>A	p.Val290Met	<u>GTG</u> > <u>ATG</u> гомозигот	2 (6,7)
8	с.954C>T	p.Ala318Ala p.Ala318Ala	гетерозигот <u>GCC</u> > <u>GCT</u> гомозигот	2 (6,7) 12 (40,0)
5'UTR	5'UTR-51G>T		гетерозигот	3 (10,0)
Интронная область				
	IVS3-46C>T		гетерозигот	1
	IVS3-21C>T		гетерозигот	2

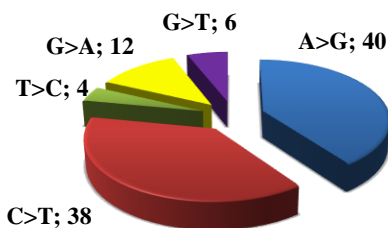
5'-концевая нетранслируемая область (5'-UTR) определялась в 10,0% случаев в гетерозиготном виде.

Анализ полиморфизма гена подоцина (NPHS2) выявил у 2-х (6,7%) мальчиков четыре мутантные комбинации: гомозиготную

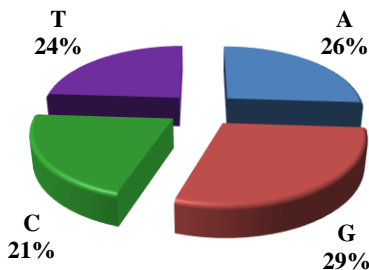
мутацию с.102A>G (p.Gly34Gly) в экзоне 1, гомозиготную мутацию с.686G>A (p.Arg229Gln) в экзоне 5, гетерозиготную мутацию с.954C>T (p.Ala318Ala) в экзоне 8 и гетерозиготную мутацию в незакодированной области 5'UTR (5'UTR-51G>T) и у второго мальчика - гомозиготную мутацию с.102A>G (p.Gly34Gly) в экзоне 1, гомозиготную мутацию с.954C>T (p.Ala318Ala) в экзоне 8, гетерозиготную мутацию в незакодированной области 5'UTR (5'UTR-51G>T) и в интронной области прилежащего к 3 экзону гетерозиготное смещение нуклеотидов IVS3-46 C>T и IVS3-21C>T.

У 1 (3,3%) девочки выявлено три мутантные комбинации: гомозиготная мутация с.102A>G (p.Gly34Gly) в экзоне 1, гетерозиготная мутация с.954C>T (p.Ala318Ala) в экзоне 8 и гетерозиготная мутация в незакодированной области 5'UTR (5'UTR-51G>T). У 11 (36,6%) пациентов определялись две мутантные комбинации. При этом у 10 (33,3%) пациентов встречалась комбинация, включающая гомозиготную мутацию с.102A>G (p.Gly34Gly) в экзоне 1 и гетерозиготную мутацию с.954C>T (p.Ala318Ala) в экзоне 8, и у 1 (3,3%) мальчика определялась гомозиготная мутация с.954C>T (p.Ala318Ala) в экзоне 8 и в прилежащей к экзону 3 интронной области гетерозиготная мутация IVS3-21C>T. У 16 (53,3%) пациентов отмечался один вид мутации. Гомозиготная мутация с.102A>G (p.Gly34Gly) в экзоне 1 имела место у 7 (23,3%) пациентов; гомозиготная мутация с.59C>T (p.Pro20Leu) в экзоне 1 - у 2 (6,7%) пациентов; гомозиготная мутация с.506T>C (p.Leu169Pro) в экзоне 4 - у 2 (6,7%) пациентов; гомозиготная мутация с.868G>A (p.Val290Met) в экзоне 7 - у 2 (6,7%) пациентов; гомозиготная мутация с.503G>A (p.Arg168His) в экзоне 4, гомозиготная мутация с.538G>A (p.Val180Met) в экзоне 5 и гомозиготная мутация с.686G>A (p.Arg229Gln) в экзоне 5 отмечались у 1 (3,3%) пациента соответственно.

Проведенный анализ частоты генотипов и аллелей гена подоцина показал, что чаще встречался генотип A>G и аллели A и G (График4).



генотипы



аллели

График 4. Частота генотипов и аллелей (%) гена NPHS2 у детей с НС (n=30).

Из 30 обследованных детей с НС с полиморфизмом гена подоцина у 24 (80,0%) пациентов отмечался НС с минимальными изменениями, у 5 (16,7%) – стероидрезистентный и у 1 (3,3%) пациента отмечался конгенитальный НС (табл.3).

Таблица 3
Нуклеотидные замены в гене NPHS2 у детей с различными видами НС (n=30)

Экзон	Полиморфнымаркеры	Нуклеотиды	С минимальными изменениями НС (n=24), абс.ч.	Со стероидрезистентным НС (n=5), абс.ч.	С конгенитальным НС (n=1), абс.ч.
1	с.102A>G	p.Gly34Gly	15	4	1
1	с.59C>T	p.Pro20Leu	2	-	-
4	с.506T>C	p.Leu169Pro	2	-	-
4	с.503G>A	p.Arg168His	1	-	-
5	с.686G>A	p.Arg229Gln гетер p.Arg229Gln гомоз	- 1	-	1
5	с.538G>A	p.Val180Met	1	-	-
7	с.868G>A	p.Val290Met	2	-	-
8	с.954C>T	p.Ala318Ala гетер p.Ala318Ala гомоз	2 6	3 2	1
5'UTR	5'UTR-51G>T	Гетерозиготн.	-	2	1
	IVS3-46C>T	Гетерозиготн.	-	1	-
	IVS3-21C>T	Гетерозиготн.	-	2	-

У детей с минимальными изменениями НС не определялись мутации в интронной и незакодированной области, тогда как у детей со стероидрезистентным НС такие мутации имели место.

У пациента с конгенитальным НС определялись четыре мутантные комбинации: гомозиготная мутация с.102A>G (p.Gly34Gly) в экзоне 1, гомозиготная мутация с.686G>A (p.Arg229Gln) в экзоне 5, гетерозиготная мутация с.954C>T (p.Ala318Ala) в экзоне 8 и гетерозиготная мутация в незакодированной области 5'UTR (5'UTR-51G>T). Четыре мутантные комбинации отмечались и у 1 пациента со стероидрезистентным НС: с.102A>G (p.Gly34Gly) в экзоне 1, гетерозиготная мутация с.954C>T (p.Ala318Ala) в экзоне 8, гетерозиготная мутация в незакодированной области 5'UTR (5'UTR-51G>T) и гетерозиготное смещение нуклеотидов IVS3-46 C>T и IVS3-21C>T.

У 1 девочки со стероидрезистентным НС отмечались три мутантные комбинации: гомозиготная мутация с.102A>G (p.Gly34Gly) в экзоне 1, гетерозиготная мутация с.954C>T (p.Ala318Ala) в экзоне 8 и гетерозиготная мутация в незакодированной области 5'UTR (5'UTR-51G>T).

Две мутантные комбинации: гомозиготная мутация с.102A>G (p.Gly34Gly) в экзоне 1 и гетерозиготная мутация с.954C>T (p.Ala318Ala) в экзоне 8 отмечались у 8 пациентов с минимальными изменениями. Схожие две мутантные комбинации, а также мутантная комбинация гетерозиготная мутация с.954C>T (p.Ala318Ala) в экзоне 8 и гетерозиготное смещение нуклеотидов IVS3-21C>T отмечались соответственно у 2 и 1 пациентов. 16 пациентов, у которых был отмечен один вид мутаций относились к группе с минимальными изменениями НС. У 3-х пациентов определялся полиморфизм в гене нефрин и подоцин. Так, у одного мальчика с конгенитальным НС в гене нефрин (NPHS1) отмечалась гетерозиготная комбинация с.1223G>A (p.Arg408Gln) в экзоне 10 и с.3315G>A (p.Ser1105Ser) в экзоне 26, а в гене подоцин (NPHS2) были четыре мутантные комбинации - гомозиготная мутация с.102A>G (p.Gly34Gly) в экзоне 1, гомозиготная мутация с.686G>A (p.Arg229Gln) в экзоне 5, гетерозиготная мутация с.954C>T

(p.Ala318Ala) в экзоне 8 и гетерозиготная мутация в незакодированной области 5'UTR (5'UTR-51G>T). У девочки с минимальными изменениями выявлена гетерозиготная мутация в гене NPHS1 с.1223G>A (p.Arg408Gln) в экзоне 10 и гомозиготная мутация в гене NPHS2 (с.102A>Gp.Gly34Gly в экзоне 1 и с.954C>Tp.Ala318Ala в экзоне 8). У девочки со стероидрезистентным НС выявлены три мутантные комбинации гена NPHS1 (с.1320C>T p.Pro440Pro в экзоне 11, с.2289C>T p.Val763Val в экзоне 17 и с.3230A>G p.Asn1077Ser в экзоне 24) и три мутантные комбинации в гене NPHS2 (гомозиготная мутация с.102A>G (p.Gly34Gly) в экзоне 1, гетерозиготная мутация с.954C>T (p.Ala318Ala) в экзоне 8 и гетерозиготная мутация в незакодированной области 5'UTR (5'UTR-51G>T)). В 2-х из 3-х случаев в гене NPHS1 отмечалась одинаковая гетерозиготная мутация - с.1223G>A (p.Arg408Gln) в экзоне 10. У всех трех пациентов, независимо от вида НС, в гене NPHS2 выявлялась гомозиготная мутация с.102A>G (p.Gly34Gly) в экзоне 1 и гетерозиготная мутация с.954C>T (p.Ala318Ala) в экзоне 8.

У 2-х пациентов с минимальными изменениями НС, у 1 пациента со стероидрезистентным НС и у 1 пациента с конгенитальным НС выявлена мутация гена TRPC6. При этом у пациентов с минимальными изменениями НС была гомозиготная мутация в гене NPHS2 (с.102A>Gp.Gly34Gly в экзоне 1 и с.954C>Tp.Ala318Ala в экзоне 8), и гомозиготная мутация с.102A>G (p.Gly34Gly) в экзоне 1. У пациента со стероидрезистентным НС выявлялась гомозиготная мутация с.954C>T (p.Ala318Ala) в экзоне 8 и гетерозиготное смещение нуклеотидов IVS3-21C>T, у пациента с конгенитальным НС, у которого отмечались мутации в гене нефрин и подоцин.

Таким образом, у детей с НС из азербайджанской популяции генотипы AG и СТ гена подоцина (NPHS2) встречались с частотой 40,0% и 38,0% соответственно. У 3-х пациентов определялся полиморфизм в гене нефрин и подоцин, причем у пациента с конгенитальным НС идентифицировались две мутантные комбинации в гене NPHS1 и четыре мутантные комбинации в гене NPHS2; у пациентки с минимальными изменениями - две му-

тантные комбинации в гене NPHS1 и в гене NPHS2 соответственно; у пациентки с стероидрезистентным нефротическим синдромом (СРНС) три мутантные комбинации гена NPHS1 и три мутантные комбинации в гене NPHS2. У всех трех пациентов, независимо от вида НС, в гене NPHS2 выявлялась гомозиготная мутация с.102A>G (р.Gly34Gly) в экзоне 1 и гетерозиготная мутация с.954C>T (р.Ala318Ala) в экзоне 8.

Результаты молекулярно-генетического исследования у детей с НС, обусловленным ХГН, не выявили гомозиготных мутаций в гене NPHS1.

Морфологические характеристики ХГН у детей.

Чрескожная биопсия почки выполнена 79 пациентам через $4,77 \pm 1,23$ месяцев после проявления болезни. Наиболее распространенным гистопатологическим диагнозом был вариант мезангиопролиферативного ГН - IgA-нефропатия. Из 51 пациентов с нефротической формой, которым была проведена нефробиопсия, у 17 определялся ФСГС, у 16 – БМИ, у 15 – IgA-нефропатия и у 3 пациентов – мембранозный ГН. У 14 пациентов с гематурической формой ХГН определяли IgA-нефропатию, а из 14 обследованных со смешанной формой ХГН у 7 определяли мембранозный ГН и МПГН соответственно. Следовательно, IgA-нефропатия выявлена во всех нефробиоптатах у пациентов с гематурической формой (100%) и у 29,4% при нефротической форме. При смешанной форме ХГН в равной степени определялись морфологические варианты – МПГН и мембранозный ГН.

IgA-нефропатия выявлена у 19 (65,5%) мальчиков и у 10 (34,5%) девочек. Возраст детей колебался от 7 до 15 лет, средний возраст - $11,82 \pm 1,67$ лет. В возрасте 7-10 лет было 7 (41,6%), 11-15 лет - 22 (58,4%) детей. Длительность заболевания в среднем составила $4,12 \pm 1,77$ лет. У детей с IgАН в 8 (27,6%) биоптатах почки отмечалась мезангиальная гиперклеточность, в 7 (24,1%) - фиброзные полулуния, в 14 (48,3%) биоптатах - склерозированные клубочки.

Учитывая то, что окислительный стресс вызывает повреждение клеток и тканей, мы проанализировали уровни МДА и пара-

метров АОС при IgАН. Пациенты, в зависимости от признаков прогрессирования IgАН, были разделены на 3 группы: 1 группа – 8 пациентов, у которых в нефробиоптатах преобладала мезангиальная гиперклеточность, 2 группа - 7 пациентов с преобладанием фиброзных полулуний в нефробиоптатах и 3 группа - 14 пациентов с преобладанием склерозированных клубочков. У пациентов с IgАН при всех признаках прогрессирования уровень МДА в эритроцитах статистически значимо ($p < 0,05$) превышал контрольную величину. При этом у детей со склерозом клубочков отмечалась более выраженная разница. В 1 группе (с мезангиальной гиперклеточностью) уровень МДА был выше уровня в группе контроля в среднем на 35,5% ($p < 0,05$), во 2 группе (с фиброзными полулуниями) – на 39,1% ($p < 0,05$) и в 3 группе (с сегментарным склерозом клубочков) – на 41,7% ($p < 0,05$). Максимальное снижение показателей АОС также отмечалось в 3 группе. Концентрация каталазы в эритроцитах в сравнении с контрольной в 1, 2 и 3 группах снижена соответственно на 19,0, 27,1 ($p < 0,05$) и 36,4% ($p < 0,05$). Отмечалось снижение количества восстановленного глутатиона по сравнению с показателем группы контроля на 74,2% ($p < 0,01$) в 1 группе, на 72,2% ($p < 0,01$) во 2 группе и на 80,2% ($p < 0,01$) в 3 группе. Уровень глутатионпероксидазы в сравнении с контрольным показателем в 1 группе был снижен в среднем на 42,5% ($p < 0,05$), во 2 и 3 группе на 53,3% ($p < 0,01$) и 72,3% ($p < 0,01$) соответственно. Содержание другого фермента – глутатионредуктазы снижено в сравнении с группой контроля почти одинаково у пациентов всех трех групп: в 1 и 2 группе на 98,1% ($p < 0,01$), соответственно, в 3 группе – на 92,7% ($p < 0,01$).

Таким образом, дети, страдающие IgАН, испытывают повышенный окислительный стресс, особенно выраженный при сегментарном склерозе клубочков.

Исследование нефробиоптатов позволило выявить у 16 пациентов с нефротической формой ГН болезнь минимальных изменений (БМИ). Из 16 биоптатов почек с минимальными изменениями 12 (75,0%) получены у мальчиков и 4 (25,0%) у девочек, соотношение 3:1. Возраст детей колебался от 5 до 11 лет, сред-

ний возраст - $8,29 \pm 1,11$ лет. Длительность заболевания в среднем составила $2,04 \pm 1,31$ лет. У пациентов с БМИ уровень МДА в эритроцитах превышал контрольную величину на 34,9% ($p < 0,05$). Параметры АОС были ниже величин группы контроля. В среднем уровень каталазы в сравнении с контрольным был на 12,7%, восстановленного глутатиона – на 19,2%, глутатионпероксидазы – на 18,0% и глутатионредуктазы – на 35,9% ($p < 0,05$) ниже. Статистически значимая разница отмечалась в отношении МДА и ГР.

ФСГС выявлен у 17 пациентов, из которых 12 (70,6%) мальчиков и 5 (29,4%) девочек, соотношение 2,4:1. Возраст детей колебался от 5 до 15 лет, средний возраст - $10,07 \pm 1,24$ лет. Длительность заболевания в среднем составила $2,51 \pm 1,08$ лет. У всех детей была нефротическая форма ХГН. Склероз отдельных клубочков наблюдался в 56,5% (13) случаев, склероз 2-х и 3-х долей клубочка почки – в 43,5% (10) и полное поражение клубочка – в 26,1% (6) случаев. Морфологический анализ нефробипопатов выявил 4 варианта ФСГС. В 7 (41,2%) микропрепаратах определялся классический вариант. В этих случаях на гистограммах выявлялась очаговая и сегментарная консолидация пучка за счет увеличения внеклеточного матрикса, облитерирующего клубочковый капиллярный просвет. Также наблюдалась небольшая гипертрофия или гиперплазия подоцитов (рис. 1).

Периферический вариант ФСГС определялся у 5 (29,4%) пациентов. При данном варианте сегментарные поражения могут характеризоваться или эндокапиллярной гиперцеллюлярностью, или склерозом. Пенные клетки являются общими. Гиалиноз переменный. Часто гипертрофия/гиперплазия подоцитов перекрывает вовлеченный сегмент. Мезангиальная гиперцеллюлярность, гломеруломегалия и артериолярный гиалиноз – это переменные результаты.

При перихилярном варианте ФСГС, выявленном у 3 (17,6%) пациентов, часто клубочки с сегментарными поражениями были с перихилярным гиалинозом, со склерозом. Также встречались гломеруломегалия и спайки, нередко определялся артериоляр-

ный гиалиноз, иногда в сочетании с гиалинозом в перихилярном сегменте. Склеротические поражения имели и пенистые клетки.

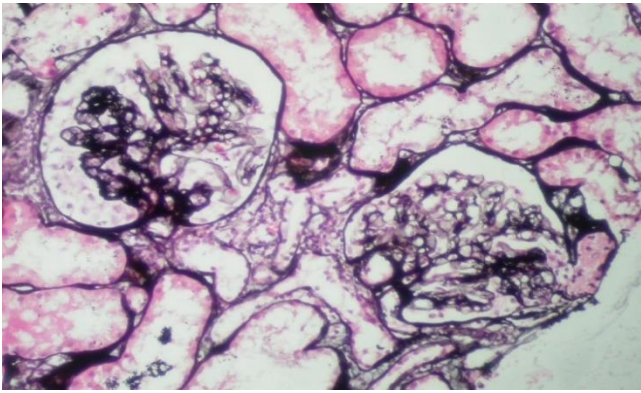


Рис. 1. Сегментарные поражения склероза в изображенных клубочках. Поражения склероза характеризуются повышенной матрицей, вызывающей облитерацию капиллярного просвета. Распределение поражений в пределах пучка является переменным, затрагивая как периферические, так и перихилярные сегменты (окраска метенамин серебром).

Клеточный вариант встречался у 2 (11,7%) обследованных детей. При этом варианте может быть затронут любой сегмент (перихилярный и/или периферический). Поражения эндокапиллярной гиперцеллюлярности могут быть расширены, вызывая скопления клубочковых капилляров.

При клеточном ФСГС эндокапиллярные клетки обычно включают пенистые клетки, макрофаги и эндотелиальные клетки. Другие лейкоциты, такие как нейтрофилы и лимфоциты, также могут присутствовать. Эндокапиллярные клетки иногда проявляют апоптоз, вызывая пикнотический или кариоректический мусор.

Содержание МДА в эритроцитах у пациентов с различным вариантом ФСГС между собой практически не отличалось. При этом в сравнении с контрольной величиной имелась статистически значимая разница. У пациентов с классическим ФСГС уро-

вень МДА в эритроцитах превышал контрольный на 38,1% ($p < 0,05$), с периферическим вариантом – на 38,4% ($p < 0,05$), с перихилярным и клеточным на 39,1% ($p < 0,05$) и 39,8% ($p < 0,05$) соответственно. Как видим, при всех морфологических вариантах ФСГС различие с контрольным показателем было практически одинаковым.

Уровень каталазы в эритроцитах у пациентов с классическим вариантом ФСГС был ниже уровня в группе контроля в среднем на 21,0%, с периферическим ФСГС – на 23,9%, с перихилярным и клеточным вариантом – на 24,5% соответственно. Количество GSH в эритроцитах у пациентов с различными морфологическими категориями ФСГС практически было одинаковым и ниже величины в контрольной группе в среднем на 70,3% ($p < 0,01$) соответственно. Схожая картина наблюдалась и в отношении других ферментов системы глутатиона – ГПО и ГР. Сравнительный анализ выявил статистически значимое снижение в эритроцитах ГПО и ГР при классическом варианте на 80,7 и 65,6% ($p < 0,01$), при периферическом, перихилярном и клеточном вариантах соответственно – на 81,1% и 66,9% ($p < 0,01$).

Таким образом, у обследованных пациентов при ФСГС в 47,1% случаев наблюдался склероз отдельных клубочков, в 35,3% - склероз 2-х и 3-х долей клубочка и в 17,6% случаев - полное поражение клубочка. Из морфологических категорий ФСГС чаще встречались классический (41,2%) и периферический (29,4%). Оксидантный стресс при различных морфологических вариантах ФСГС отмечался в равной степени.

Мембранопролиферативный ГН определялся у 7 детей со смешанной формой ХГН в возрасте от 11 до 15 лет. При морфологическом исследовании нефробиоптатов выявлялась пролиферация эндотелиальных и мезангиальных клеток, расширение мезангиального матрикса, утолщение капиллярных стенок за счет субэндотелиальных иммунных отложений и/или плотных депозитов непосредственно из мембраны, внедрение мезангия в стенку капилляра, в результате чего образуются двойные контуры. Применялись окраски гематоксилин/эозин, ШИК-реакция, трихром по Масону.

По результатам проведенного исследования в 71,4% случаев (5 пациентов) определялся I тип (субэндотелиальное расположение депозитов), в 28,6% случаев (2 пациента) определялся II тип МПГН (внутриклеточное расположение).

Сравнительный анализ показателей оксидативного стресса показателями группы контроля показал имеющееся статистически значимое различие, а между тем существенной разницы между типами МПГН не отмечалось. Содержание МДА в эритроцитах у пациентов с I и II типом превышало контрольный показатель на 41,9% ($p < 0,05$). Уровень каталазы, восстановленного глутатиона, ГПО и ГР было ниже контрольного у пациентов с I и II типом МПГН соответственно на 34,6 ($p < 0,05$) и 33,4% ($p < 0,05$); на 72,2 ($p < 0,01$) и 70,3% ($p < 0,01$); на 78,1% ($p < 0,01$) и 77,2% ($p < 0,01$); 89,3 ($p < 0,01$) и 100% ($p < 0,01$).

При исследовании биоптатов у 7 пациентов со смешанной формой и 3 пациентов с нефротической формой ХГН определялась мембранозная гломерулопатия.

Таким образом, у детей с ХГН в 36,7% случаев встречалась IgA – нефропатия, в 21,5% случаев – ФСГС, в 20,2% случаев – БМИ, в 8,9% случаев МПГН и в 12,6% случаев – мембранозная гломерулопатия. При этом IgA – нефропатия отмечалась при нефротической форме (19,0%) и гематурической форме (17,7%), БМИ – при нефротической форме ХГН (20,2%), ФСГС – при нефротической (21,5%), МПГН и мембранозная гломерулопатия – у пациентов со смешанной ХГН (8,9%, соответственно).

При морфологическом варианте IgAN в 27,6% нефробиоптатах определялась мезангиальная гиперклеточность, в 24,1% – фиброзные полулуния, в 48,3% склерозированные клубочки. Оксидантный стресс особо выражен у пациентов со склерозированными клубочками. При ФСГС у 56,5% пациентов определялся склероз отдельных клубочков, у 43,5% пациентов – склероз 2-х и 3-х долей клубочка и у 26,1% пациентов клубочки были поражены полностью. Из морфологических вариантов ФСГС классический вариант отмечался в 41,2%, периферический вариант – в 29,4% случаев, перихилярный – в 17,6% и клеточный вариант – в 11,7% случаев. Оксидантный стресс при различных морфо-

логических вариантах ФСГС отмечался в равной степени. Согласно проведенному анализу нефробиоптатов с МПГН у 71,4% пациентов определялся I тип, у 28,6% пациентов - II тип МПГН. Уровень маркеров ОС между типами МПГН существенно не различался. По нашим данным 1 стадия мембранозного ГН определялась у 70,0% пациентов, 2 стадия – у 30,0% детей.

Нужно отметить, что повышенный уровень медиаторов ОС может привести к серьезному повреждению клеток и тканей организма. В связи с этим, связанные с ОС биомаркеры, а именно, МДА и ферменты глутатионового цикла, могут рассматриваться как оптимальные параметры диагностики.

Результаты исследования свидетельствуют о преимуществе комплексного исследования биомаркеров. Схематически это представлено на графике 5.



График 5. Биомаркеры, рекомендуемые для определения при хроническом гломерулонефрите у детей.

Таким образом, в патогенезе ХГН у детей значимыми являются следующие.

Иммунные факторы. Центральным в патогенезе ГН является

воспаление, которое часто иммуноопосредовано. Клубочки имеют три свойства, которые делают их уязвимыми для иммунологической атаки:

- «фильтруют» и удерживают иммунные комплексы
- содержат иммунологически компетентные клетки, способные обрабатывать антиген имеют структуры, такие как клубочковая базальная мембрана и мезангиальные клетки, которые могут действовать как «мишени» для антитела.

Циркулирующий иммунный комплекс. Отложение иммунных комплексов в клубочках, которое приводит к воспалению.

Клеточно-опосредованный иммунный ГН. Клеточно-опосредованные иммунные механизмы. Прямая роль Т-клеток в опосредовании протеинурии и образования полулуний.

Медиаторы иммунного повреждения. Хроническое повреждение. Доминирующими клетками являются моноциты / макрофаги и Т-клетки. Основным механизмом привлечения этих клеток является секреция цитокинов и экспрессия молекул адгезии лейкоцитов локальными эндотелиальными и резидентными клетками. Цитокины способствуют активации воспалительных клеток, непосредственно вызывают повреждение тканей.

Оксидативный стресс.

Генетические факторы. Нефротический синдром. Мутации в нефрине и подоцине.

В результате проведенного исследования выявлены взаимодействия Т-лимфоцитов, цитокинов, маркеров ОС и определены различия цитокинового профиля и ферментов глутатионового цикла, а также морфологические варианты у детей с разными формами ХГН.

ВЫВОДЫ

1. Значимыми предикторами прогрессирования ХГН при нефротической форме являются сниженная СКФ, гипопротеинемия, гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия, гиперкреатинемия, протеинурия; при гематурической форме – протеинурия, гематурия; при смешанной форме - сниженная СКФ, АГ, гипер-

холестеринемия и гиперкреатининемия [6].

2. У детей с ХГН отмечается дисбаланс про- и антиоксидантной систем, что способствует развитию окислительного стресса, приводящего к разрушению структур клетки. Изменение показателей системы глутатиона, выражается в снижении уровня восстановленного глутатиона, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в плазме и эритроцитах. Наиболее выраженные снижения выявляются в концентрации глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы [1, 4, 5].

3. Биомаркерами, которые можно легко отслеживать и использовать для неинвазивного выявления окислительно-восстановительных нарушений, при ХГН у детей являются малоновый диальдегид, глутатион пероксидаза и глутатион редуктаза в эритроцитах [8, 12, 13].

4. Статистически значимая прямая зависимость установлена между активностью каталазы и глутатион пероксидазы ($r=0,611$, $p=0,53$; $R^2=0,373$) в эритроцитах у пациентов с 3-й степенью активности нефротического синдрома. Умеренная и заметная связь выявлена между МДА-ГПО ($R^2=0,347$), МДА-ГР ($R^2=0,509$) [13].

5. У детей с ХГН гиперреактивность иммунитета проявляется статистически значимым повышением Т-хелперов, маркера апоптоза, параметров гуморального иммунитета, уровнем ЦИК, провоспалительных цитокинов и снижением Т-киллеров, В-клеток и фагоцитарной активности. При нефротической и смешанной форме ХГН имеет место более выраженная степень изменений иммуноглобулинов [9, 16].

6. При всех клинических формах ХГН преобладают провоспалительные цитокины и Th1 иммунный ответ. Изменение цитокиновой регуляции проявляется дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов, активизацией ПОЛ и снижением антиоксидантной активности [10].

7. Наиболее значимые взаимосвязи обнаружены между CD95 и МДА, ЦИК/МДА, ИЛ-1 β /МДА, ИЛ-8/МДА, ФНО- α /МДА, ФНО- α /ГР, что указывает на изменение активности иммунных реакций, реакций ПОЛ и антиоксидантной защиты и на

тесную взаимосвязь между ними [2, 11].

8. У пациентов с гематурической и смешанной формой ХГН, IgAN уровень антимикробных протеинов возрастал при обострении [15, 21, 25, 26].

9. Наиболее высокая чувствительность, специфичность и эффективность исследованных цитокинов наблюдалась при повышении уровня ФНО- α и ИЛ-1 β . Выявленный дисбаланс цитокинов, коррелируя умеренной обратной связью с показателями фагоцитарной активности, возможно, воздействует на патогенетический механизм ХГН. Статистически значимое повышение ИЛ-1 β , ФНО- α и ИФН- γ в крови и снижение фагоцитарной активности способствует хроническому течению воспалительного процесса и аутоиммунных процессов [20, 28].

10. У детей из азербайджанской популяции с нефротическим синдромом доминировал генотип GA (61,5%) и аллель G (42,3%) гена нефрина (NPHS1) и генотипы A>G (40%) и C>T (38%) гена подоцина (NPHS2) [14, 17, 18, 19, 22, 23, 24, 27].

11. У детей с ХГН в 36,7% случаев встречалась IgA – нефропатия, в 21,5% случаев – фокальный сегментарный гломерулосклероз, в 20,2% случаев – болезнь минимальных изменений, в 12,6% – мембранозный и в 8,9% случаев – мембранопролиферативный гломерулонефрит. IgA – нефропатия отмечалась при нефротической форме (19,0%) и гематурической форме (17,7%), болезнь минимальных изменений – при нефротической форме ХГН (20,2%), фокальный сегментарный гломерулосклероз – при нефротической форме (21,5%), мембранопролиферативный (8,9%) и мембранозный гломерулонефрит (8,9%) – у пациентов со смешанной ХГН [3, 12].

12. Алгоритм диагностики и программа обследования детей со всеми формами ХГН, наряду с общепринятым подходом, включает в себя комплексное определение цитокинов, маркеров оксидативного стресса, ферментов глутатионового цикла, антимикробных протеинов, полиморфизма генов нефрина и подоцина [13].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Мониторинг уровней биомаркеров ОС представляется перспективным способом улучшения современных методов диагностики при ХГН.
2. Для оценки течения ХГН у детей наряду с определением уровня цитокинов в крови, рекомендуется определение индекса соотношения про- и противовоспалительных цитокинов.
3. Оценка ДК и МДА в эритроцитах и ферментов глутатионового цикла, а также определение лактоферрина и дефенсина в комплексном обследовании детей с ХГН целесообразна для оценки степени активности патологического процесса.
4. Определение антимикробных протеинов и 3-нитротирозина целесообразно использовать для дифференциальной диагностики различных форм ХГН у детей.
5. Целесообразным является генетическое исследования мутаций в генах подоцитов у азербайджанских детей.
6. Использование комплексного алгоритма морфометрических, функциональных и иммунологических показателей, в качестве диагностических параметров, способствует улучшению диагностики ХГН.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Бегляров Р.О. Оценка состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у детей с нефротической формой гломерулонефрита // Казанский Медицинский журнал, - Казань: - 2017, том ХСVIII, №3, - с.370-375.
2. Бегляров Р.О. Взаимосвязь параметров иммунного и перекисно-антиоксидантного статуса у детей с нефротической формой хронического гломерулонефрита // Аллергология и иммунология, -2017, том 18, №2, - с.119-122.
3. Бегляров Р.О., Кулиев М.Р. Уровень и соотношение про- и противовоспалительных цитокинов в крови у детей с IgA нефропатией // Azərbaycan Onkologiya Jurnalı, Bakı: -2017, №2, - с.62-65.

4. Бегляров Р.О. Состояние системы глутатиона у детей с нефротической формой хронического гломерулонефрита // Современная педиатрия, - Киев: - 2017, -5(85), - с.142-146.
5. Бегляров Р.О. Оценка прооксидантно-антиоксидантной системы у детей со смешанной формой хронического гломерулонефрита // Вестник Российской Военно-Медицинской Академии, - 2017, №3 (59),- с.51-55.
6. Бегляров Р.О. Активность ферментов антиперекисной защиты у детей с хроническим гломерулонефритом // Медицинские новости, Беларусь: - 2017, №10, - с.62-65.
7. Бегляров Р.О. Про- и противовоспалительные цитокины у детей с различными клиническими формами хронического гломерулонефрита // Казанский Медицинский журнал, - Казань: -2017, том ХСVIII, №6, -с.943-948.
8. Бегляров Р.О., Кулиев М.Р. Глутатион и глутатионзависимые ферменты при хроническом гломерулонефрите у детей // International Medical Congress, Baku, AMU, 2-3 november, 2017, p. 31-36.
9. Бегляров Р.О. Иммунологическая реактивность у детей с хроническим гломерулонефритом // Исследования и практика в медицине», -Москва: - 2018, том 5, №1, - с.38-44.
10. Бегляров Р.О. Противовоспалительные цитокины и фагоцитарная активность у детей с нефротическим гломерулонефритом // «Педиатрия», Международный научно-практический журнал,- Беларусь, Украина: - 2018, том 6, №1, - с.26-33.
11. Beglarov R.O., Guliyev M.R. Cytokine status and oxidative stress in children with chronic glomerulonephritis // International Journal of Medicine Research, Impact Factor: RJIF 2018, - vol. 3 (issue 1), - p. 08-11.
12. Бегляров Р.О. Уровень показателей прооксидантно-антиоксидантного равновесия у детей с гематурической формой хронического гломерулонефрита // «Экспериментальная и клиническая урология», НИИ Урологии и Интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Научно-практическое рецензируемое издание, -2018, №2, -с.130-134.

13. Бегляров Р.О., Гулиев М.П., Шихалиева А.С., Джафарова И.М. Взаимосвязь медиаторов воспаления и окислительного стресса у детей с хроническим гломерулонефритом // *Sağlamliq,-Bakı*: - 2018, №4, - с.86-92.

14. Bəylərov R.O., Bəylərova R.F., Quliyev M.R. Azərbaycan populyasiyasından olan nefrotik sindromlu uşaqlarda nefrin (NPHS1) və podosin (NPHS2) genlərinin polimorfizmi // *Azərbaycan Tibb Jurnalı*, - Bakı: - 2018, №3, - s.25-34.

15. Бегляров Р.О., Беглярова Р.Ф. Иммунные эффекторные пептиды // *Sağlamliq,-Bakı*: 2018, №5,- с.85-91.

16. Бегляров Р.О. Механизмы иммунного повреждения гломерул у детей с хроническим гломерулонефритом // *Azərbaycan Perinatologiya və Pediatriya jurnalı*, - Bakı: -2018, cild 4, №2, -с. 66-72.

17. Бегляров Р.О. Сравнительный анализ гетерогенности NPHS1 и NPHS2 у детей с нефротическим синдромом Азербайджанской и других популяций // *Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyasının Xəbərləri, Biologiya və Tibb Elmləri*, - Bakı: - 2018, Cild 73, №3, -s.105-111.

18. Бегляров Р.О. Ген подоцин (NPHS2) и его мутации у Азербайджанских детей с нефротическим синдромом // *Актуальные вопросы современной медицины: Материалы III Международной конференции Прикаспийских государств*, г.Астрахань, 3-5 октября 2018 г, с.31-34.

19. Бегляров Р.О. Частота мутаций гена NPHS1 и NPHS2 у детей с нефротической формой хронического гломерулонефрита из Азербайджанской популяции // «Актуальные проблемы педиатрии», XX Конгресс педиатров России с международным участием, Москва, 16-18 февраля 2018 г., с.27.

20. Бегляров Р.О. Соотношение про- и противовоспалительных цитокинов в крови с IgA нефропатией // «Сборник научных трудов» VII Международный форум кардиологов и терапевтов, Москва 21-23 марта 2018 г., с.26-27.

21. Бегляров Р.О., Шихалиева А.С., Джафарова И.М. Уровни α -дефензина (1-3) и провоспалительных цитокинов у детей с

IgA нефропатией // ATU, “Təbabətin aktual problemləri-2018”, Elmi-praktik konfransın materialları, Bakı, 2018, s.145.

22. Rauf Baylarov, Ozgur Senol, Merve Atan, Afig Berdeli P-315 NPHS2 gene mutations in Azerbaijan children with steroid-resistant nephrotic syndrome // 51st Annual Scientific meeting of the European society for paediatric nephrology, 3-6 october 2018, Antalya, Turkey.

23. Baylarov R., Baylarova R., Berdeli A., Bayramov R., Haziyev E. NPHS2 gene sequencing results in children of the Azerbaijani population with different types of nephrotic syndrome caused by chronic glomerulonephritis, Bratislava Medical journal-Bratislavke lekarske listy,-2019, vol.120(2), p.102-105.

24. Бегляров Р.О. Гены NPHS1 и NPHS2 у детей с нефротическим синдромом // Нефрология, - Санкт-Петербург: -2019, том 23, № 5, - с.65-70.

25. Бегляров Р.О. Уровень провоспалительных цитокинов и дефензина в крови и их взаимосвязь у детей с хроническим гломерулонефритом // Актуальные вопросы современной медицины: Материалы IV Международной научно-практической конференции Прикаспийских государств, - Астрахань, 24-26 октября 2019 г., с.188-191.

26. Baylarov R.O. Çocuklarda kronik qlomerulonefrit patogenezinde nitrotirosin // Türk Dünyası və Avrasiya pediatrialarının XVII kongresi, Bakı, -2019, s. 89.

27. Rauf Baylarov, Ozgur Senol, Merve Atan, Afig Berdeli NPHS2 gene mutations in azerbaijani children with steroid-resistant nephrotic syndrome // Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation, 2020,-Volume 31, Issue 1, p.144-149.

28. Bəylərov R.O., Quliyev M.R., Şixəliyeva A.S. Xronik qlomerulonefritin nefrotik forması olan uşaqlarda sitokin sisteminin bəzi göstəricilərinin vəziyyəti // Azərbaycan Tibb Universitetinin 90 illik yubileyinə həsr olunmuş “Təbabətin aktual problemləri-2020”, mövzusunda beynəlxalq elmi-praktik kongresin materialları, Bakı, 19-20 dekabr 2020,-s.180.

Список условных сокращений

АД	артериальное давление
АМП	антимикробные пептиды
АОС	антиоксидантная система
БМИ	болезнь минимальных изменений
ГН	гломерулонефрит
ГПО	глутатионпероксидаза
ГР	глутатионредуктаза
ДК	диеновые конъюгаты
ИЛ	интерлейкин
ИФА	иммуноферментный анализ
ИЦ	индекс цитокинов
МДА	малоновый диальдегид
МПГН	мембранопролиферативный гломерулонефрит
НС	нефротический синдром
НСТ	нитросиний тетразолий
ОС	оксидативный стресс
ПОЛ	перекисное окисление липидов
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
ФНО- α	фактор некроза опухоли- α
ФСГС	фокальный сегментарный гломерулосклероз
ХГН	хронический гломерулонефрит
ЦИК	циркулирующие иммунные комплексы
CD	Cluster of Differentiation, поверхностные антигены на поверхности Т-лимфоцитов
GSH	glutathione - восстановленный глутатион
IgA-N	иммуноглобулин А-нефропатия
Ig	иммуноглобулины
NRHS1	нефрин
NRHS2	пододцин

Защита диссертации состоится « ___ » _____ года в « ___ » на заседании Диссертационного совета ВЕД 3.01 действующего на базе Научно-Исследовательского Института Педиатрии имени К.Я.Фараджевой.

Адрес: AZ1065, г. Баку, ул. Б. Багирова 17 (НИИ Педиатрии, административный корпус, зал конференции).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Научно-Исследовательского Института Педиатрии имени К.Я.Фараджевой

Электронная версия диссертации и автореферата размещена на официальном сайте Научно-Исследовательского Института Педиатрии имени К.Я.Фараджевой (etri.az).

Автореферат разослан по соответствующим адресам « ___ » _____ года.

Подписано в печать:

Формат бумаги:

Объём: 79.700 символов

Тираж: 70