

© Н. Зайкова, 2013
УДК 616.61-053.32:616-018.2

*Н.М. Зайкова*¹

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГИДРОКСИПРОЛИНУРИИ У ДЕТЕЙ С РЕФЛЮКС-НЕФРОПАТИЕЙ

N.M. Zaikova

HYDROXYPROLINURIA'S CLINICAL SIGNIFICANCE IN CHILDREN WITH REFLUX-NEPHROPATHY

¹Институт матери и ребенка, г. Кишинев, Молдова

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Выявить клиническое значение определения уровня свободного и пептид-связанного оксипролина в моче у детей с рефлюкс-нефропатией. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В группу исследования включены 71 (52 девочки) пациент в возрасте $5,69 \pm 0,44$ года с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР). С учетом результатов ДМСА-сцинтиграфии все дети распределены на 3 группы: 9 детей с ПМР без очагов склероза (2-я группа), 41 пациент с I-II степенью рефлюкс-нефропатии (РН) (1–3 очага склероза, 3-я группа) и 21 ребенок с III-IV степенью РН (> 3 очагов склероза, 4-я группа). Контрольную группу (1-я группа) составили 10 практически здоровых детей в возрасте $6,24 \pm 0,31$ года. У всех детей исследовали мочевую экскрецию свободного (СВО) и пептид-связанного оксипролина (ПСО) и пересчитывали ее на уровень креатинина в моче. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Мочевой уровень СВО и ПСО достоверно выше в группах детей с РН при сравнении с группой контроля. Наиболее высокий уровень СВО определен в 3-й и 4-й группах ($p < 0,05$). У больных с тяжелой степенью РН уровень СВО в моче в 2 раза выше при сравнении с контрольной группой и группой детей без очагов склероза ($p < 0,05$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Уровень СВО и ПСО в моче у детей с ПМР зависит от степени почечного повреждения, что позволяет рекомендовать исследование мочевого уровня ПСО и, особенно, СВО у детей с ПМР для диагностики РН.

Ключевые слова: пузырно-мочеточниковый рефлюкс, рефлюкс-нефропатия, коллаген, гидроксипролин, свободный оксипролин, пептид-связанный оксипролин, дети.

ABSTRACT

THE AIM of this study is to reveal clinical significance of definition of free hydroxyproline (FH) and peptid-legate (HPL) level excretion in urine in children with reflux nephropathy. **PATIENTS METHODS.** The study group consisted of 71 (52 girls) patients aged 5.69 ± 0.44 y. with vesicoureteral reflux (VUR). All patients were divided on 3 groups by the results of DMSA-scintigraphy: 9 children with VUR without focal sclerosis (2 group), 41 patient with 1-2 stage of reflux nephropathy (RN) (1-3 focal sclerosis, 3 group) and 21 children with 3-4 stage of RN (> 3 focal sclerosis, 4 group). 10 healthy children served as control (1 group), aged 6.24 ± 0.31 y. Urinary excretion and ratios over creatinine of FH and HPL were measured. **RESULTS.** Both urinary levels of FH and HPL in patients with RN were higher compared to the control group ($p < 0.05$). The highest urinary concentration of FH was found in subgroup 3 and 4 ($p < 0.05$). HPL in the urine of children with severe RN were twice higher than in the control group and subgroup 2 ($p < 0.05$). **CONCLUSION.** The levels of FH and HPL in urine are dependent on the degree of focal sclerosis in patients with VUR. We therefore recommend determination of concentration of HPL and, especially of FH in children with VUR for RN diagnostics.

Key words: vesicoureteral reflux, reflux nephropathy, collagen, hydroxyproline, free hydroxyproline, peptid-legate hydroxyproline, children.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания почек являются одной из наиболее актуальных проблем клинической медицины, так как в настоящее время наблюдается увеличение частоты почечной недостаточности во всем мире. Одним из главных патогенетических факторов, определяющих тяжесть и прогноз пиелонефрита, является формирование воспалительного процесса в почках с последующим развитием склеротиче-

ских изменений в виде тубулоинтерстициального фиброза [1, 2].

В настоящее время достаточно хорошо изучены морфологические изменения почек при нефросклерозе, однако биопсия почек не всегда доступна и является оперативным вмешательством, принимаемым только по специальным показаниям [3,4]. В то же время, результаты нефробиопсии не позволяют определить причины хронизации и прогрессирования тубулоинтерстициального фиброза при пузырно-мочеточниковом рефлюксе (ПМР).

Зайкова Н.М. Молдова, г. Кишинев, Бурбиста, д. 93, Институт матери и ребенка. Тел.: + 373-225-585-87, моб: +373-692-763-73; E-mail: nataliazaikova@mail.ru

Все большее значение приобретает ранняя диагностика развития тубулоинтерстициального фиброза при ПМР еще до развития выраженных клинических проявлений рефлюкс-нефропатии в виде протеинурии и артериальной гипертензии.

Согласно современным представлениям, патогенез развития тубулоинтерстициальных изменений в почках складывается из целого ряда механизмов, таких как протеинурия, тубулярная ишемия, гипоксия, влияние белковых и ферментных факторов, цитокинов, ростовых факторов и др. [5]. Длительный воспалительный процесс в почке вызывает деструкцию почечной ткани в виде разрывов базальной мембраны капсулы клубочков и канальцев с высвобождением различных воспалительных компонентов и формированием тубулоинтерстициального фиброза [6].

Уровни биосинтеза и катаболизма коллагена в здоровом организме находятся в динамическом равновесии. Согласно гипотезе В.В. Серова и А.Б. Шехтера (1981) о регуляции роста соединительной ткани на основе обратной связи между распадом и синтезом коллагена при инфекции, продукты разрушения коллагена (аминокислоты, пептиды) связывают коллагеназу макрофагов и других клеток, блокируют катаболизм и стимулируют рост и дифференцировку фибробластов, продукцию коллагена и фибрилогенез. Это ведет к преобладанию синтеза над катаболизмом и накоплению коллагена [7]. Механизм склероза представлен следующими патогенетическими звеньями: повреждение – воспаление – репаративный (заместительный) склероз [8, 9].

При хроническом воспалении в почечной ткани у детей с ПМР за счет воздействия различных воспалительных и фиброзирующих цитокинов происходит стимуляция синтеза коллагена с постепенным склерозированием паренхимы почек [10]. Интерстициальная ткань почек характеризуется значительным содержанием коллагена. Под действием инфекционных агентов в условиях развивающегося повреждения почечной паренхимы увеличивается синтез атипичного коллагена I типа. Сопряженный с синтезом коллагена типа I распад коллагена типа III может приводить к увеличению оксипролинурии. Это служит одной из причин нарушения формирования структуры базальных мембран канальцев и их истончения [11,12]. Интенсивность происходящих в почках процессов зависит не только от длительности, но и характера заболевания, так как каждое новое обострение воспалительного процесса расширяет зону поражения органа и активизирует процессы

фиброплазии [13,14]. Фибробласты мигрируют в заживающую рану и начинают активно синтезировать в этой области основные компоненты межклеточного матрикса. Результат этих процессов – образование на месте раны соединительнотканного рубца, содержащего большое количество хаотично расположенных фибрилл коллагена, и замещение погибающих клеток соединительной тканью [10].

По данным ряда авторов, определение концентрации оксипролина (аминокислоты, встречающейся только в коллагене) в биологических жидкостях может быть использовано для диагностики и прогноза течения болезней, протекающих с формированием тубулоинтерстициального фиброза [11, 15–17]. В деградации распада коллагена в крови и моче появляется свободный гидроксипролин. Большая часть этой аминокислоты катаболизируется под действием фермента гидроксипролиноксидазы, а часть её выводится с мочой, и поэтому свободный гидроксипролин является маркерной аминокислотой, по которой судят о скорости распада коллагена. Дефекты синтеза коллагена приводят к уменьшению поперечных связей в фибриллах и возрастанию числа легкорастворимых фракций оксипролина, таких как, например, пептид-связанная фракция [12,18,19].

В работе П.Н. Шараева и соавт. [20] показано ремоделирование внеклеточного матрикса, пролиферация клеток и использование белков при формировании коллагена у больных с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом и установлена повышенная экскреция общего оксипролина с мочой. Т.А. Сираев и соавт. [21] определили связь мочевого уровня общего и свободного оксипролина с активностью воспалительного процесса и функциональным состоянием почек, что указывало на сопряженность процессов воспаления и тубулоинтерстициального повреждения при хроническом гломерулонефрите у детей.

При обострении пиелонефрита у детей обнаруживалось достоверное повышение пептид-связанного и свободного оксипролина по сравнению с детьми с латентным течением пиелонефрита [14, 22].

Исследования, проведенные С.Б. Павловым [15], показали, что уровень оксипролинурии достоверно выше у больных с начальными признаками почечной недостаточности, чем при нормальной функции почек. Показатели экскреции оксипролина с мочой могут использоваться не только для диагностики и оценки активности патологического процесса, но и для контроля за адекватностью проводимого лечения. Так, по данным П.Н. Шараева

и соавт. [11], после курса лечения и угасания клинических симптомов заболевания происходит постепенная нормализация обмена коллагена, в первую очередь свободной фракции оксипролина.

При исследовании дериватов обмена коллагена (оксипролина) в суточной моче у 40 пациенток с пролапсом гениталий и недержанием мочи, имеющих клинические признаки несостоятельности соединительной ткани, была выявлена значительная оксипролинурия, свидетельствующая об увеличении скорости распада коллагена в организме [23].

Вопрос о роли компонентов коллагена в репаративной регенерации и склерозировании почечной ткани при пузырно-мочеточниковом рефлюксе и РН и определяет актуальность настоящего исследования.

Цель исследования. Определить клиническое значение исследования уровня свободного и пептид-связанного оксипролина в моче у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и рефлюкс-нефропатией.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследован 71 пациент с ПМР различной степени выраженности в возрасте от 1 года до 14 лет (средний возраст $5,69 \pm 0,44$ года), из них 52 девочки (73,2%). Всем больным проведено комплексное обследование, которое включало: разовое измерение артериального давления, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мочевой системы с доплерографией, микционную цистографию, экскреторную урографию и динамическую нефросцинтиграфию, клинический анализ крови, уровень мочевины и креатинина в крови с определением скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца, анализы мочи, пробу Зимницкого, бактериологическое исследование мочи. Для выявления рефлюкс-нефропатии и определения ее степени детям с ПМР проведена статическая ДМСА-сцинтиграфия в отделении ядерной медицины Республиканской клинической больницы, но не ранее чем через 3 мес после последнего эпизода инфекции мочевой системы. Степень рефлюкс-нефропатии определялась в соответствии с классификацией А. Piepsz и соавт. [24]: А – 1–2 рубца, В – 2–3 рубца с сохраненной почечной паренхимой, С – очагово-диффузное распространение склеротических очагов с сохраненным почечным контуром, D – «маленькая» или атрофированная почка.

Уровни свободного и пептид-связанного оксипролина определялись в утренней моче по методу П.Н. Шараева (1996). Метод основан на оценке плотности красного хромогена, получаемого в

результате окисления и декарбоксилирования молекулы оксипролина и конденсации продукта окисления с парадиметиламинобензальдегидом. Для стандартизации полученные результаты пересчитывали на уровень креатинина в данной порции мочи [25]. Все дети, включенные в исследование, не имели обострения инфекции мочевой системы 3 мес и более до сбора мочи на оксипролинурию.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica for Windows 6.0 с определением χ^2 и корреляционного анализа. Достоверными считались различия показателей при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Совокупность полученных нефросцинтиграфических изменений, по данным ДМСА-сцинтиграфии, позволила разделить пациентов на группы в зависимости от степени тяжести РН. Среди 71 больного (142 почки), в 18 исследованных почках у 9 детей с низкой степенью ПМР не выявлено очагов склероза, в 54 почках (41 пациент) выявлены тип А и В рубцов при I–II степенях ПМР и в 28 почках (21 пациент) – при III–V степенях ПМР. У 10 детей (20 почек) с III–V степенью ПМР определяли тип С и D рубцов и у 11 детей (22 почки) тип В и D рубцов.

В контрольную группу (1-я группа) включено 10 практически здоровых детей, без почечной патологии в анамнезе (4 мальчика и 6 девочек, средний возраст $6,24 \pm 0,31$ года). Дети с ПМР распределены на 3 группы в зависимости от наличия и степени выраженности РН: в группу детей с ПМР без РН (2-я группа) вошли 9 детей (средний возраст $1,78 \pm 0,36$ года, 1 мальчик/8 девочек) у которых по данным ДМСА-сцинтиграфии отсутствовали очаги склероза; 3-я группа – I–II (легкая) степени РН (41 пациент, средний возраст $6,17 \pm 0,55$ лет, 7м/34д) и 4-я группа – III–IV (тяжелая) степени РН (21 пациент, средний возраст $6,43 \pm 0,86$ года, 11 м/10 д) – тип В, С и/или D рубцов.

Установлено, что РН выявлялась в 87,4% у детей с ПМР. Во 2-й группе обследованы дети более младшего возраста, чем в остальных группах, в группах 2 и 3 преобладали девочки, а в группе 4 – незначительно мальчики. Сравнительная клиническая характеристика групп больных с учетом анамнестических данных представлена в табл. 1. В группе детей с РН достоверно чаще регистрировались лейкоцитурия и изменения в анализах крови (лейкоцитоз и СОЭ), чем в группе детей без очагов склероза (2-я группа). В группе детей с РН достоверно чаще выявлялся ПМР IV–V степени

Клиническая характеристика обследованных групп больных (анамнестические данные, $M \pm \delta$)

Параметры	Дети без РН, n=9	Дети с РН, n=62	p
Возраст (лет)	1,78±0,36	6,17±0,55	<0,05
Лейкоциты крови ($\times 10^9$)	7,89±1,34	12,78±2,54	<0,05
СОЭ (мм/ч)	8,56±4,15	15,39±2,37	<0,05
Общий анализ мочи (лейкоциты в поле зрения)	22,46±7,88	62,55±6,31	<0,05
ПМР I степени, n (%)	1 (11,1%)	15 (24,2%)	>0,05
ПМР II степени n (%)	4 (44,4%)	11 (17,7%)	<0,05
ПМР III степени, n (%)	3 (33,3%)	12 (19,35%)	>0,05
ПМР IV–V степени, n (%)	1 (11,1%)	24 (38,7%)	<0,05

($p < 0,05$), в группе детей без признаков склероза чаще регистрировался ПМР II степени ($p < 0,05$).

Для уточнения степени коллагенообразования в паренхиме почек исследован мочевого уровень свободного (СВО) и пептид-связанного оксипролина (ПСО) у всех детей с ПМР и в группе контроля.

Установлено, что у всех детей с ПМР независимо от наличия и степени почечного повреждения уровень СВО/Сг достоверно выше по сравнению с его уровнем в моче у детей контрольной группы ($p < 0,05$) (рис. 1). Уровень СВО/Сг в моче выше в 1,3 раза у детей с III–IV степенью РН по сравнению с низкой степенью РН и группой детей с ПМР, но без признаков склероза по данным ДМСА-сцинтиграфии ($p < 0,05$). Повышенный уровень СВО/Сг более 82,9 нг/моль Сг ($M \pm 2\delta$) встречался у 3 детей (33,3%) без признаков РН ($\chi^2 = 11,241$, $p = 0,004$). Можно предположить, что у этих пациентов уже имеются мелкие очаги склероза в паренхиме почек, которые подвергаются усиленному лизису, что и выражается в повышении уровня СВО/Сг в моче, но пока еще не выявляются на ДМСА-сцинтиграфии. Повышенный уровень СВО/Сг выявлялся у 39 детей с РН (62,9%), в том числе у 26 пациентов при I–II степени РН (63,4%) и в 61,9% при III–IV степени РН ($p < 0,05$ по сравнению с группой детей без РН).

Наиболее высокий уровень ПСО/Сг в моче выявлен в группе больных с РН I–II степени (рис. 2). Однако не выявлено достоверных различий уровня экскреции ПСО/Сг с мочой у детей с легкой и тяжелой степенью рефлюкс-нефропатии и группой детей без рефлюкс-нефропатии ($p > 0,05$). По сравнению с контрольной группой уровень экскреции ПСО/Сг с мочой в изучаемых группах существенно выше, особенно у детей с РН I–II степени – в 2,8 раза ($p < 0,05$).

У детей с ПМР без признаков почечного повреждения, по данным ДМСА-сцинтиграфии, повышенный уровень ПСО/Сг более 703,4 нг/моль Сг

($M \pm 2\delta$) встречался у 33,3% детей без РН ($\chi^2 = 3,32$, $p = 0,19$), что, возможно, говорит о повышенном синтезе коллагена и начале процессов склерозирования почечной ткани в этой группе больных.

Повышенный уровень ПСО/Сг у детей выявлял-

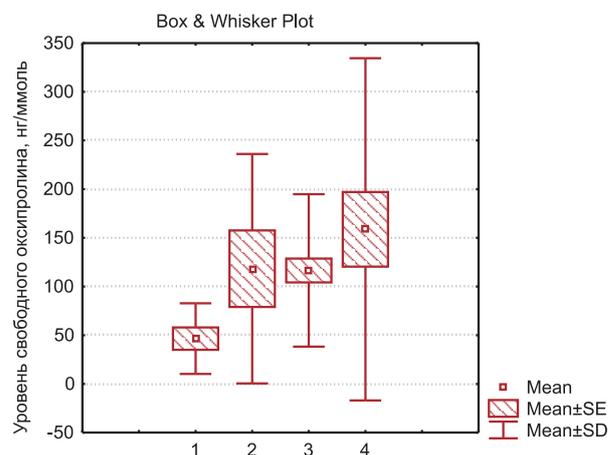


Рис. 1. Уровень СВО (нг/ммоль креатинина) в моче в зависимости от степени РН, где 1 – группа контроля, 2 – дети без РН, 3 – группа детей с I–II степенью РН, 4 – группа детей с III–IV степенью РН.

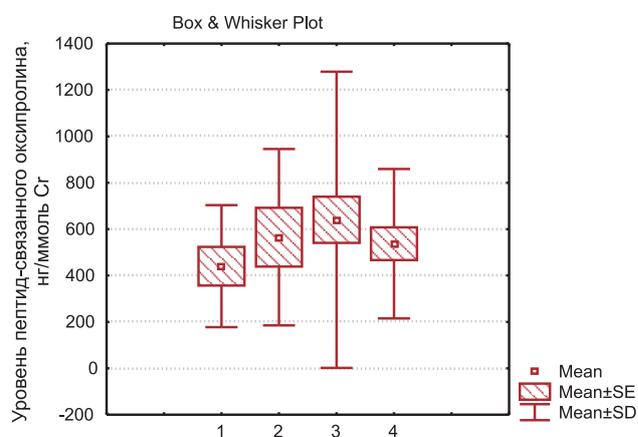


Рис. 2. Уровень ПСО (нг/ммоль креатинина) в моче в зависимости от степени РН, где 1 – группа контроля, 2 – дети без РН, 3 – группа детей с I–II степенью РН, 4 – группа детей с III–IV степенью РН.

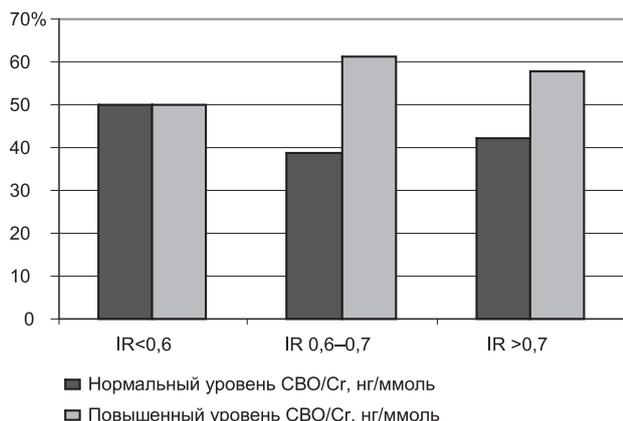


Рис. 3. Частота повышенного уровня СВО/Сг в моче у больных с РН в зависимости от индекса резистентности на уровне междолевой артерии (IR).

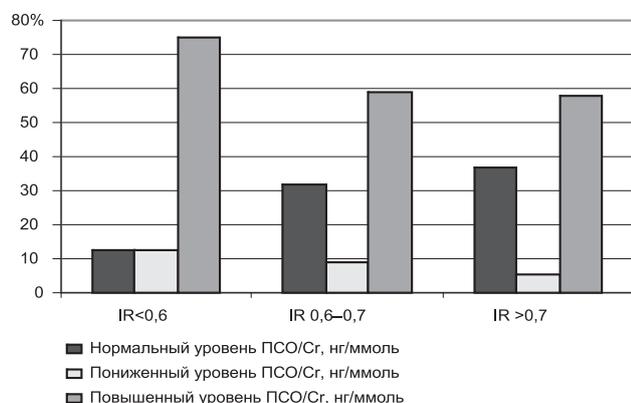


Рис. 4. Частота встречаемости повышенного уровня PCSO/Сг в моче у больных с РН в зависимости от индекса резистентности (IR) на уровне междолевых артерий.

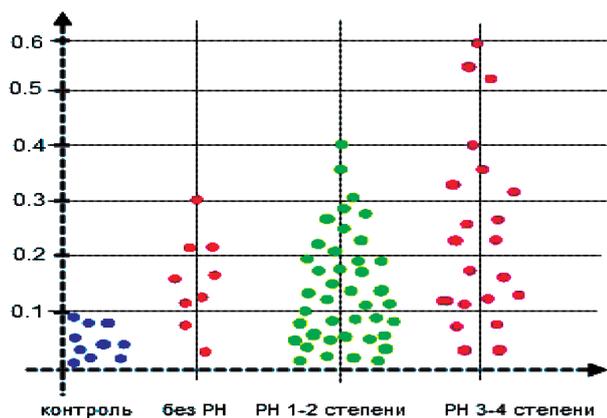


Рис. 5. Индивидуальные значения индекса СВО/PCO в изучаемых группах.

ся реже ($p>0,05$) – у 18 пациентов с РН (29,03%), в том числе при I–II степени РН – у 13 детей (31,7%) и при III–IV степени РН у 5 детей (23,8%, $p>0,05$). При анализе состояния почечной гемодинамики

(по УЗИ с доплерографией) отмечено повышение скорости кровотока на уровне междолевых и междольковых артерий у детей с легкой степенью РН и в группе детей без очагов склероза, а снижение скорости кровотока отмечалось при III–IV степени РН ($p>0,05$).

В группе детей без признаков рефлюкс-нефропатии в 44,4% и в 41,5% – у детей с I–II степенью РН отмечался повышенный индекс резистентности ($IR=0,72\pm 0,023$ и $0,69\pm 0,08$ соответственно) на уровне дуговых артерий ($p<0,05$). При тяжелой степени РН IR в 28,6% снижен ($IR=0,55\pm 0,02$, $p<0,01$) и в 23,8% – повышен на уровне междолевых и междольковых артерий, что, вероятно, отражает выраженность изменений почечной гемодинамики на уровне паренхиматозных артерий и тяжесть структурных изменений в почечной ткани.

При сопоставлении состояния ренальной гемодинамики, по данным УЗИ-доплерографии, с уровнем СВО/Сг в моче выявлено, что повышенный уровень СВО/Сг у пациентов с РН встречался в 57,9% случаев при повышенном IR и в 50% при сниженном IR на уровне междолевой артерии ($\chi^2=10,37$, $p=0,007$, рис. 3).

Повышенный уровень PCSO/Сг в моче у больных с РН определялся в 75% при сниженном IR и в 57,9% – при повышенном IR на уровне междолевой артерии ($\chi^2=9,408$, $p=0,009$, рис. 4).

Уровень СВО/Сг ($M\pm 2\delta$) в моче более 82,9 нг/ммольСг указывает на процессы коллагенообразования в почечной ткани у детей с ПМР (чувствительность и специфичность метода составила 74,5 и 77,9% соответственно) ($OR = 8,12$; 95% CI 0,57–0,70, $p<0,05$). Диагностического значения уровня PCSO/Сг в моче у детей с ПМР для определения тяжести коллагенообразования не выявлено.

Не отмечено достоверных различий уровня СВО/Сг и PCSO/Сг в моче в зависимости от состояния почечных функций, но обращает на себя внимание более высокий уровень СВО/Сг и PCSO/Сг у детей с гипостенурией. Различия уровней СВО/Сг и PCSO/Сг в моче в зависимости от СКФ и наличия протеинурии не достоверны.

Установлено, что средний показатель индекса коллагенообразования ($I_{\text{к}} = \text{СВО/PCO}$) наиболее низкий у детей контрольной группы ($0,133\pm 0,045$), у детей без признаков РН ($I_{\text{к}} = 0,199\pm 0,035$) и увеличивается с тяжестью РН: при РН I–II степени – $I_{\text{к}} = 0,25\pm 0,031$, а при РН III–IV степени – $I_{\text{к}} = 0,31\pm 0,048$. На рис. 5 представлены индивидуальные значения индекса СВО/PCO в изучаемых группах.

ОБСУЖДЕНИЕ

При РН у детей выявляются разнонаправленные нарушения сосудистой резистентности как в виде повышения, так и снижения индекса резистентности на паренхиматозных артериях. Наиболее часто повышенный уровень ПСО/Сг в моче определялся при сниженном индексе резистентности на междольковых артериях, что отражает выраженное нарушенное почечной гемодинамики.

В нашем исследовании при рефлюкс-нефропатии III–IV степени наблюдался выраженный дисбаланс между разрушением сформированного коллагена и его синтезом, что проявлялось высокой экскрецией СВО/Сг и относительно более низкой экскрецией ПСО/Сг с мочой. В отличие от этого, при рефлюкс-нефропатии I–II степени преобладала экскреция ПСО/Сг с мочой, а выделение СВО/Сг не отличались от его выделения у детей с ПМР, но без развития РН.

Это соответствует результатам, представленным в работе К.И. Kivirikko [9], где показано, что грануляционно-фиброзная ткань, наряду с усилением биосинтеза коллагена, характеризуется и усиленным его распадом, особенно в стадии окончательной организации рубца.

Учитывая, что свободный оксипролин в моче отражает процессы распада коллагена, а пептид-связанный – одновременно степень его распада и синтеза [26, 27], можно предположить, что у всех детей с РН имеется нарушение динамического равновесия между распадом и биосинтезом коллагена в сторону относительного превалирования процессов его распада в виде усиления выделения свободной фракции оксипролина с мочой, особенно при тяжелых степенях РН. Мы предполагаем, что выделяемая с мочой свободная фракция оксипролина, которая является продуктом распада коллагена, может служить показателем интенсивности данного процесса при РН.

Таким образом, определение фракций оксипролина в моче является чувствительным индикатором как распада коллагена, так и коллагенообразования, и может использоваться в клинической практике для выявления склеротических процессов в почечной ткани у детей с ПМР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей с тяжелыми степенями РН установлено выраженное нарушение баланса между синтезом и распадом коллагена в почечной ткани в сторону усиленного распада сформировавшегося коллагена и повышенной мочевой экскреции свободной фракции оксипролина. При легких степенях РН

преобладают процессы синтеза коллагена при умеренном его распаде.

Для детей с тяжелыми степенями рефлюкс-нефропатии характерно нарушение почечной гемодинамики, по данным доплер-УЗИ, в виде снижения почечного кровотока и индекса резистентности на междольковых и междольковых артериях, что сопровождается в $\frac{3}{4}$ случаев повышенной экскрецией пептид-связанного оксипролина с мочой.

Выявленные повышенные уровни свободной фракции оксипролина в моче у части детей с ПМР без признаков склеротического повреждения почечной ткани, по данным ДМСА-сцинтиграфии, свидетельствуют о возможности формирования у них фиброза, что позволяет рекомендовать определение свободной фракции оксипролина в моче у детей с ПМР для ранней диагностики развития РН еще до появления нефросцинтиграфических признаков склеротических процессов в почечной паренхиме.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аничкова ИВ, Папаян АВ. Рефлюкс-нефропатия. Клиническая нефрология детского возраста СПб.: Левша Санкт-Петербург, 2008; 452-457
2. Папаян АВ, Савенкова НД. Клиническая нефрология детского возраста. Левша Санкт-Петербург, СПб.; 2008: 600.
3. Игнатова МС. Проблема прогрессирования болезней почек у детей и современные возможности ренопротекции. *Нефрология и диализ* 2005; 4 (7):428-434
4. Jahnukainen T, Chen M, Celsi G. Mechanisms of renal damage owing to infection. *Pediatr Nephrol* 2005;20 (8): 202-205
5. Gordon I, Barkovics M, Pindoria S, Cole T. Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003, 14:739-744
6. Паунова СС. Патогенетические основы нефросклероза. *Нефрология и диализ* 2005; 2 (7):130-135
7. Серов ВВ, Шехтер АБ. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). М., 1981, 230
8. Hoon J, Son C, Lee M, Park Y. Vesicoureteral reflux in creases the risk of renal scars: a study of unilateral reflux. *Pediatr Nephrol* 2006, 21:1281-1284
9. Kivirikko KI. Urinary excretion of hydroxyproline in health and disease. *Int Rev Connect Tiss Res* 1970; 5:93-163
10. Томилина НА, Багдарасян АР. Механизмы нефросклероза и фармакологическая ингибция внутрпочечной ренин-ангиотензиновой системы как основа нефропротективной стратегии при хронических заболеваниях нативных почек и почечного трансплантата. *Нефрология и диализ* 2004; 3 (6): 226-234
11. Шараев ПН, Стрелков НС, Афсари ЖВ. Диагностическое значение анализа показателей обмена коллагена. *Клиническая лабораторная диагностика* 1997;6: 48
12. Phang JM, Hu CA, Valle D. Disorders of proline and hydroxyproline metabolism. In: Scriver cr., Beaudet AL., Sly WS., Valle D. The Metabolic and Molecular Bases of inherited Disease. McGraw –Hill: New York 2001:1821-1938
13. Зоркин СН. Факторы риска развития повреждения почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. *Вопросы соврем педиатрии* 2003; 2(1): 71-73
14. Мальцев СВ, Архипова НН, Шараев ПН. Показатели обмена коллагена у детей с пиелонефритом. Современные методы диагностики и лечения в детской нефрологии и уро-

логии. Материалы II Российского Конгресса. М., 2002:117

15. Павлов СБ. Суточная оксипролинурия в ранней диагностике нефросклероза при хроническом пиелонефрите. *Педиатрия* 1997; 8:32-34

16. Павлов С.Б. Экскреция гликозаминогликанов с мочой у больных хроническим пиелонефритом и хроническим гломерулонефритом. *Клиническая медицина* 1998; 2: 41-43

17. Рябов ВИ. Оксипролинурия у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. В.И. Рябов, П.Н. Шараев, О.В. Малинин. *Казан. мед. журн* 1991; 2:126-128

18. Шараев ПН, Ботикова ЕА. Определение свободного и связанного оксипролина в моче. *Лаб дело* 1990; 12:23-25

19. Knight J, Jiang J, Assimos D, Holmes R. Hydroxyproline ingestion and urinary oxalate and glycolate excretion. *Kidney Internat* 2006, 70: 1929-34

20. Шараев ПН, Малинин ОВ. Оксипролинурия у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. *Вопросы медицинской химии* 1988;3:45-48

21. Сираев ТА. Взаимосвязь мочевой экскреции моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 и обмена коллагена у детей с гемматурической формой хронического гломерулонефрита. *Медицина: вызовы сегодняшнего дня: материалы междунар. науч. конф.* 2012; 79-81

22. Зайкова НМ, Длин ВВ, Сеницина Л. Прокальцитонин в моче - как маркер тяжести повреждения почечной ткани у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. *Нефрология* 2012;4:69-74

23. Буянова СН, Савельев СВ, Петрова ВД. Роль дисплазии соединительной ткани в патогенезе пролапса гениталий и недержания мочи. *Российский вестн акушера-гинеколога* 2005; 5:42-45

24. Piepsz A, Colarinha P, Gordon I, Hahn K. Paediatric Committee of the European Association of Nuclear Medicine. Guidelines for 99-mTc-DMSA scintigraphy in children. *Eur J Nucl Med* 2001;28:37-41

25. Шараев ПН, Стрелков НС, Кильдиярова РР. Соединительная ткань в детском возрасте. Ижевск, 2005;152

26. Adams E, Frank L. Metabolism of proline and hydroxyprolines. *Ann Rev Biochem* 1980; 9:1005-1061

27. Lowry M, Hall DE, Brosnan JT. Hydroxyproline metabolism by the rat kidney: distribution of renal enzymes of hydroxyproline catabolism and renal of hydroxyproline to glycine and serine. *Metabolism* 1985; 4: 955-961

Поступила в редакцию 17.04.2013 г.

Принята в печать 05.06.2013 г.