

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ**

**О.В. Комарова, А.Н. Цыгин, А.П. Фисенко**

**МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ  
ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК  
У ДЕТЕЙ**

Москва  
2019

УДК 616.61-002.2-033-07-085-053.2

ББК 57.334.14-38-4-5

К63

**Рецензенты:**

**Зокиров Н.З.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии Академии постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ» ФМБА России, заведующий отделением нефрологии ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница» ФМБА России

**Настаушева Т.Л.**, д.м.н., профессор, декан педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, заведующая кафедрой госпитальной и поликлинической педиатрии

К63      **Механизмы прогрессирования хронической болезни почек у детей:**  
[монография] / Комарова О.В., Цыгин А.Н., Фисенко А.П. — М., 2019. — 124 с. — (Информационные материалы / Федеральное гос. авт. учреждение «Нац. мед. исслед. центр здоровья детей» М-ва здравоохранения Российской Федерации).

ISBN 978-5-6043946-1-8

Монография посвящена актуальной теме детской нефрологии — установлению универсальных механизмов прогрессирования хронической болезни почек разной этиологии, необходимых для перспективного прогнозирования течения и исходов в детском возрасте, для своевременного выбора персонализированной медикаментозной терапии, направленной на повышение почечной выживаемости. Изучены молекулярные маркеры индукции и развития нефросклероза при прогрессировании хронической патологии почек у детей, проведена модернизация диагностического алгоритма оценки нарушения функций почек, создана оригинальная прогностическая модель оценки риска снижения скорости клубочковой фильтрации по совокупности клинических, молекулярных и терапевтических критериев прогрессирования хронической патологии почек.

Книга предназначена для нефрологов, педиатров, научных сотрудников.

УДК 616.61-002.2-033-07-085-053.2

ББК 57.334.14-38-4-5

ISBN 978-5-6043946-1-8



9

785604 394618

© Коллектив авторов, 2019

© ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений .....	5
Введение .....	7
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ: РЕШЕННЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ.....	10
1.1. Концепция хронической болезни почек. Значение в педиатрической практике.....	10
1.2. Современные подходы к оценке скорости клубочковой фильтрации .....	13
1.3. Факторы риска прогрессирования хронической болезни почек .....	20
1.4. Апоптоз и другие патофизиологические механизмы прогрессирования хронической болезни почек .....	23
1.5. Современные принципы нефропротективной терапии .....	31
Глава 2. ИЗУЧЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ КЛИНИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ: МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	35
2.1. Дизайн исследования .....	35
2.2. Характеристика пациентов, включенных в исследование .....	36
2.3. Комплекс лабораторных исследований .....	38
Глава 3. ЦИСТАТИН С КАК РАННИЙ МАРКЕР СНИЖЕНИЯ ФИЛЬТРАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК .....	39
3.1. Сывороточный уровень цистатина С у детей на разных стадиях хронической болезни почек .....	39
3.2. Цистатин С как маркер нефротоксического действия циклоспорина А .....	43
3.3. Определение диагностически значимых пороговых уровней цистатина С .....	46
Глава 4. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ НЕФРОСКЛЕРОЗА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК .....	48

4.1.	Патофизиологическая роль маркеров апоптоза в прогрессировании хронической болезни почек у детей . . . . .	48
4.2.	Роль матриксных металлопротеиназ в развитии нефросклероза у детей с хронической болезнью почек. . . . .	52
4.3.	Просклеротические хемокины в регуляции нефросклероза у детей с хронической болезнью почек. . . . .	57
4.4.	Влияние нефропротективной терапии на клеточные процессы формирования нефросклероза . . . . .	62
4.5.	Эндотелиальная дисфункция как фактор прогрессирования хронической болезни почек у детей . . . . .	63
Глава 5.	<b>АНАЛИЗ ТЕМПОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ. . . . .</b>	<b>69</b>
5.1.	Влияние протеинурии на скорость прогрессирования хронической болезни почек у детей . . . . .	70
5.2.	Влияние артериальной гипертензии на скорость прогрессирования хронической болезни почек у детей . . . . .	72
5.3.	Влияние генеза патологии на скорость прогрессирования хронической болезни почек у детей . . . . .	73
5.3.1.	Особенности прогрессирования различных форм стероидрезистентного нефротического синдрома у детей . . . . .	74
5.3.2.	Особенности прогрессирования неиммунных форм хронической болезни почек у детей. . . . .	79
5.4.	Оценка почечной выживаемости у детей с хронической болезнью почек. . . . .	82
5.5.	Основные результаты ретроспективного анализа . . . .	84
Глава 6.	<b>ПОСТРОЕНИЕ МОДЕЛИ КЛИНИКО-МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПРЕДИКТОРОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ. . . . .</b>	<b>85</b>
Глава 7.	<b>ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ . . . . .</b>	<b>89</b>
	Список литературы . . . . .	105

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ — артериальная гипертензия

АД — артериальное давление

АС — активная стадия

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент

иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ГУС — гемолитико-уремический синдром

ММП — металлопротеиназа

ММФ — мофетила микофенолат

МПГН — мембранопротеративный гломерулонефрит

МХП-1 — моноцитарный хемоаттрактивный протеин-1

Неимм. — неиммунные нефропатии

НС — нефротический синдром

НФк- $\beta$  — нуклеарный фактор каппа-бетта

ПАИ-1-АГ — антиген ингибитора активатора плазминогена-1

ПГН — пролиферативный гломерулонефрит

Рем. — ремиссия

СЗНС — стероидзависимый нефротический синдром

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

СРНС — стероидрезистентный нефротический синдром

ТИМП — таневой ингибитор металлопротеиназ

ТФР- $\beta$ 1 — трансформирующий фактор роста

ФСГС — фокально-сегментарный гломерулосклероз

ХБП — хроническая болезнь почек

ФНО-R1 — рецептор-1 фактора некроза опухоли

ЦсА — циклоспорин А

ЦсС — цистатин С

ЭТ-1 — эндотелин-1

ЭЦМ — экстрацеллюлярный матрикс  
Araf-1 — фактор активации протеаз  
DR — рецептор гибели клеток  
ELISA — иммуноферментный анализ  
ICAM-1 — молекула межклеточной адгезии-1  
NO — оксид азота  
PENIA — иммунонефелометрический анализ  
PETIA — иммунотурбодиметрический анализ  
VCAM-1 — сосудистая молекула межклеточной адгезии-1  
sFas-L — растворимая форма Fas-лиганда  
sFas-R — растворимая форма Fas-рецептора  
SB — стандартные бикарбонаты крови  
51 cr-ЭДТА — меченая хромом этилендиаминтетрауксусная кислота  
KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) — Международная организация по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек  
KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) — Инициатива по улучшению качества исходов заболеваний почек  
NAPRTCS (North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study) — Североамериканское кооперированное исследование трансплантации почки у детей  
NKF (National Kidney Foundation) — Национальный почечный фонд США

## ВВЕДЕНИЕ

Медицинская и социальная значимость проблемы хронических заболеваний почек определяется широкой распространенностью патологии почек в популяции, серьезным риском развития кардиоваскулярных осложнений, высоким уровнем летальности, а также необходимостью применения дорогостоящих методов заместительной терапии.

В то же время достижения современной нефрологии, накопленный мировой опыт ведения пациентов с патологией почек позволили предположить общность как в факторах риска развития и прогрессирования патологии, так и в терапевтических подходах, направленных на замедление развития склеротических процессов в почках [1–3]. Это и явилось предпосылкой к разработке унифицированных критериев определения тяжести поражения и прогноза болезней почек.

С этой целью в 2002 г. Национальным почечным фондом США (National Kidney Foundation, NKF) при участии большой группы экспертов (комитет Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, KDOQI), включающей специалистов в области нефрологии, эпидемиологии, клинической лабораторной диагностики, была предложена концепция хронической болезни почек (ХБП), принятая в настоящее время во всем мире. В 2012 г. была опубликована пересмотренная версия клинических практических рекомендаций Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO) по диагностике и лечению ХБП, осуществленная на основании 10 лет исследований и клинической практики в этой области, позволившая расширить и дополнить рекомендации 2002 года. Хроническая болезнь почек определяется наличием или отсутствием повреждения почек и уровнем почечной функции независимо от типа нозологии [4, 5]. Критериями хронической болезни почек являются:

- повреждение почек в течение 3 месяцев и более, определяемое как структурное или функциональное нарушение (по данным лабораторно-инструментальных методов исследования) с наличием или без снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ); или
- СКФ < 60 мл/1,73 м<sup>2</sup> в мин в течение 3 месяцев и более с наличием или без признаков повреждения почек.

Хроническая болезнь почек устанавливается при наличии любого из этих двух критериев. Соответственно, СКФ является ключевым индикатором степени выраженности склеротических изменений в почке [6, 7].

Для определения СКФ принято использовать метод клиренса ряда эндогенных и экзогенных маркеров (инулин, эндогенный креатинин, ЭДТА), которые фильтруются в почечных клубочках, не реабсорбируются и не секретируются почечными канальцами [8–10].

В клинической практике нефролога фильтрационную функцию почек принято оценивать по сывороточному уровню эндогенного креатинина, а также используют специальные математические формулы, позволяющие рассчитать СКФ по уровню креатинина крови с учетом дополнительных факторов (роста, веса, возраста пациента) [11–13]. В педиатрической практике широко используется формула, предложенная в 1976 г. G. Schwartz и соавт. [14].

По данным разных авторов, СКФ, рассчитанная по формуле Шварца, сопоставима с СКФ, определяемой по клиренсу эндогенного инулина или радиоизотопных агентов [15, 16].

В современной нефрологии в качестве альтернативного маркера оценки состояния почечных функций также рассматривается цистатин С [17–19]. Цистатин С — белок, принадлежащий ко 2-й группе генетического семейства цистатинов с низкой молекулярной массой, ингибитор протеаз. Исследования показали, что уровень цистатина С в крови не зависит от массы тела и роста, а также от мышечной массы и пола [20–22]. В ряде исследований показана эквивалентность креатинина и цистатина для оценки СКФ; большинство работ демонстрирует достоверно более высокую значимость цистатина С как маркера функции почек, особенно при начальных проявлениях почечной недостаточности [23–26].

С клинической точки зрения, наиболее важным является тот факт, что понятие «хроническая болезнь почек» подразумевает неизбежное дальнейшее прогрессирование процесса [27]. Поэтому выявление наиболее чувствительного маркера снижения фильтрационной функции почек является важнейшей диагностической задачей, т. к. дает возможность проведения объективных скрининговых исследований в детской популяции для выявления хронической болезни почек на ее ранних стадиях.

Прогрессирование хронической болезни почек обусловлено развитием гломерулярного и интерстициального склероза. Патофизиологическую основу данных процессов определяет дисбаланс между клеточной пролиферацией и гибелью клеток [28–30]. В настоящее время продолжается изучение процессов, регулирующих баланс клеточной массы и компонентов экстрацеллюлярного матрикса, а также наиболее значимых предикторов индукции и развития нефросклероза.



При анализе этиологической структуры ХБП у детей, по данным различных авторов, определяется общая тенденция: лидирующую позицию (до 50–60%) занимают врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей. Далее следуют в порядке убывания частоты встречаемости гломерулонефриты, наследственные нефропатии, гемолитико-уремический синдром, кистозные болезни почек, врожденный нефротический синдром [31].

Таким образом, актуальной задачей детской нефрологии остается установление механизмов прогрессирования прогностически неблагоприятных нозологических форм поражения почек. Значимость этой проблемы крайне велика для улучшения качества прогнозирования течения ХБП, предотвращения рисков развития жизнеугрожающих осложнений и повышения качества жизни ребенка.

# ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ: РЕШЕННЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

## 1.1. Концепция хронической болезни почек. Значение в педиатрической практике

В настоящее время большое внимание нефрологи, терапевты и педиатры уделяют совершенствованию ранней диагностики хронической патологии почек. Этот интерес связан с необходимостью своевременной медикаментозной и немедикаментозной коррекции основных проявлений почечной патологии с целью замедления темпов прогрессирования болезни до терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной диализной терапии и трансплантации органа [32, 33].

Для унификации подходов к диагностике, лечению и профилактике болезней почек с 2002 г. было введено понятие «хроническая болезнь почек». Критериями хронической болезни почек являются структурные или функциональные повреждения почек с/без снижения скорости клубочковой фильтрации в течение 3 и более месяцев, или снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, так же продолжительностью более 3 месяцев [4–6].

Хроническая болезнь почек занимает особое место среди хронических неинфекционных болезней. Распространенность ее сопоставима с такими социально значимыми заболеваниями, как эссенциальная гипертензия и сахарный диабет. ХБП диагностируется более чем у 50 млн жителей во всем мире [34, 35].

В зависимости от скорости клубочковой фильтрации выделяют 5 стадий ХБП (табл. 1.1).

**Таблица 1.1.** Стадии хронической болезни почек

Стадия хронической болезни почек	Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
1	90 и более
2	60–89
3	30–59
4	15–29
5	менее 15

Стадии ХБП 3–5 соответствуют определению хронической почечной недостаточности (снижение СКФ 60 и менее мл/мин). Стадия ХБП 5 соответствует терминальной хронической почечной недостаточности.

Именно потенциальная возможность утраты функции почек позволяет адекватно оценить вероятность и риски развития неблагоприятных исходов болезни, что особенно важно у детей [36–38].

Выбор 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в качестве порогового значения скорости клубочковой фильтрации обусловлен тем, что данный уровень СКФ отражает гибель более 50% нефронов и тем самым свидетельствует о необратимости прогрессирования патологии [39].

Следует подчеркнуть, что диагноз хронической болезни почек не отменяет нозологической верификации заболеваний [27, 40]. Установить нозологический диагноз и максимально рано назначить соответствующую этиотропную и патогенетическую терапию — основная задача врача-нефролога. В то же время концепция ХБП при разных нозологических формах является универсальным инструментом для определения степени нарушения функции, расчета риска развития терминальной почечной недостаточности, оценки эффективности нефропротективного лечения, определения сроков начала заместительной почечной терапии и подготовки к трансплантации органа [41–43].

В историческом аспекте необходимо отметить, что до введения определения ХБП использовали различные пороговые значения СКФ для прогностической оценки снижения функций почек. Например, в эпидемиологическом исследовании по распространенности прогрессирующей хронической патологии почек среди детского населения, проведенном в США в 1998 г. [44], а также в работе итальянских педиатров в 2003 г. [45] почечную недостаточность диагностировали при СКФ ниже 75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

В 2003 г. R. Hogg с соавт. в журнале *Pediatrics* впервые в педиатрической нефрологии представили термин «хроническая болезнь почек» [46]. С этого времени рекомендованы единые критерии определения ХБП у взрослых и детей [5, 38, 47].

Диагноз «Хроническая болезнь почек» (даже при отсутствии в первой стадии снижения СКФ) подразумевает неизбежное прогрессирование процесса. Именно потенциальная возможность утраты функции почек является важнейшим моментом в понимании термина «хроническая болезнь почек». Тем самым концепция ХБП расширяет понятие «хроническая почечная недостаточность» за счет оценки начальных стадий

заболеваний почек, что позволяет раньше начать превентивные мероприятия и приостановить или замедлить ухудшение почечных функций [32, 48–50].

По данным метаанализа более 100 исследований, проведенного N. Hill с соавт. в 2016 г., была определена средняя частота встречаемости ХБП в популяции — 13,4%, при этом 3–5-я стадии наблюдались в 10,6% случаев, 2-я — в 3,9%, 1-я — в 3,5%. Более высокая частота встречаемости была установлена в Европе (18,3%), США и Канаде (15,45%), Австралии (14,71%), что свидетельствует о более высокой выявляемости ХБП в этих странах [51].

Информация по эпидемиологии ХБП, особенно ее ранних стадий, в педиатрической популяции крайне ограничена. Большинство существующих данных относительно эпидемиологии ХБП в детском возрасте касаются поздних стадий ХБП, тогда как популяционные исследования отсутствуют. Согласно данным национальных регистров, нарушение фильтрационной функции почек диагностируется в 18,5–58,3 случаев на 1 млн детского населения. Принято считать, что каждый год среди детей моложе 16 лет регистрируются 1–3 новых случая 5-й (терминальной) стадии ХБП на 1 млн общего населения. В России, по разным данным, распространенность терминальной ХБП у детей составляет от 16,1 до 30,4 случаев на 1 млн детского населения [52, 53].

Безусловно, вероятность достижения терминальной стадии и потенциальные сроки ее наступления должны прогнозироваться заранее. К сожалению, информация по эпидемиологии ранних стадий ХБП в педиатрической популяции на современном этапе крайне ограничена, что требует интенсификации дальнейшей работы по проведению скрининга для выявления ранней стадии почечного повреждения.

Этиологическая структура причин развития ХБП в детском возрасте также продолжает анализироваться. В исследовании североамериканских нефрологов NAPRTCS (North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study) в 2008 г. [54] при анализе историй болезни более 7000 пациентов моложе 21 года были выявлены следующие наиболее частые причины ХБП:

- врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей — 48%;
- гломерулонефриты — 14%;
- наследственные нефропатии — 10%.

Близкие результаты были получены и в ряде европейских исследований. Данные бельгийских и итальянских специалистов показали несколько

ко более высокую частоту врожденных аномалий развития мочевой системы (58–59%) и наследственных нефропатий (15–19%), в то время как вклад гломерулонефритов был ниже (5–7%) [31, 55].

Согласно данным проспективного исследования CKiD (Chronic Kidney Disease in Children) [56], опубликованным в 2015 г., из 689 участвующих детей 76% имели негломерулярную основу развития ХБП, из них 69% — врожденные пороки развития почек и мочевыводящих путей. Спектр этой патологии был следующим: 25% — обструктивная уропатия; 21% — аплазия, гипоплазия или дисплазия почек; 19% — рефлюкс-нефропатия; 4% — другие врожденные аномалии мочевыводящих путей (САКУТ-синдром). Эти данные показывают более высокий вклад именно негломерулярной патологии в этиологическую структуру хронической болезни почек у детей по сравнению с более ранними работами.

Важным направлением научных исследований является своевременная диагностика почечной патологии в детском возрасте, а также обнаружение наиболее значимых факторов риска неблагоприятного ее течения.

## **1.2. Современные подходы к оценке скорости клубочковой фильтрации**

Диагностика ХБП базируется на оценке скорости клубочковой фильтрации и выявлении универсальных морфологических и клинических маркеров почечного повреждения. СКФ определяется как объем ультрафильтрата плазмы, прошедший через клубочковый фильтр за единицу времени (мл/мин) [7, 39].

Для точного определения скорости клубочковой фильтрации принято использовать метод клиренса ряда эндогенных и экзогенных субстанций [инулин, эндогенный креатинин,  $^{51}\text{Cr}$ -ЭДТА (меченная хромом этилендиаминтетрауксусная кислота)], которые фильтруются в почечных клубочках, но не реабсорбируются и не секретированы почечными канальцами. Использование таких маркеров обусловлено тем, что количество этих веществ, экскретированное в 1 минуту с мочой, идентично профильтрованному количеству. Следовательно, под клиренсом понимают отношение между экскретированным в минуту количеством вещества к его концентрации в крови [6, 57].

Инулин (полисахарид фруктозы) наиболее полно обладает необходимыми свойствами, и долго рассматривался как «золотой стандарт» для

расчета СКФ. Однако его применение является дорогостоящим и требует больших затрат времени как для врача, так и пациента в связи с длительным мониторингом концентрации инсулина в крови и моче [58].

С 60-х годов прошлого века для оценки СКФ стали применять другие экзогенные препараты: радиоизотопные и радиоконтрастные агенты. Преимущество их было в том, что СКФ вычислялась по скорости их выведения из плазмы без измерения их концентрации в моче. Недостатки этих методик заключаются в их высоком токсическом действии при частом использовании, а также в сложности хранения, обработки и использования самого материала [59, 60].

В повседневной клинической практике для оценки почечных функций на протяжении многих лет используют показатель эндогенного креатинина в плазме и расчет его клиренса. Креатинин максимально близок к идеальному веществу для оценки скорости клубочковой фильтрации:

- 1) у пациентов со стабильными почечными функциями содержание креатинина крови обычно постоянно;
- 2) креатинин свободно фильтруется в клубочках, не реабсорбируется, но секретируется (до 15%) в почечных канальцах;
- 3) точность и доступность методики определения креатинина в сыворотке и моче в различных лабораториях достаточно высока.

Среди недостатков этого показателя следует отметить зависимость уровня креатинина в крови от возраста, пола и массы тела [16, 37, 61].

В соответствии с национальными клиническими рекомендациями для оценки СКФ в широкой клинической практике применяют специальные расчетные формулы с использованием уровня креатинина крови. Также рекомендовано каждое определение концентрации креатинина в сыворотке крови или указание на него в медицинской документации сопровождать расчетом СКФ [5, 6].

Одним из расчетных уравнений, применяемых во взрослой популяции, стала формула Кокрофта–Голта (Cockcroft–Gault), мл/мин [62]:

$$СКФ = 88 \times (140 - \text{Возраст, годы}) \times \text{Масса тела (кг)} / 72 \times \text{Креатинин сыв. (мкмоль/л)}.$$

В последние годы это уравнение утратило свое значение в связи с появлением более точных формул, которые были разработаны с использованием методов определения креатинина, доступных контролю в сравнении с референсными методами [5].

В первой декаде XXI столетия достаточно широко использовалась формула, полученная в ходе международного мультицентрового исследования MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) [63]:

$$СКФ = 186 \times (\text{Креатинин крови, мг/дл}) - 1,54 \times (\text{Возраст, годы}) - 0,203.$$

У женщин результат умножают на 0,742, для представителей негроидной расы — на 1,210.

Преимущества формулы MDRD состоят в том, что она выведена на основании определения почечного клиренса 1251-йоталамата у большой группы пациентов европеоидной и негроидной расы с широким диапазоном заболеваний почек. Она позволяет оценить СКФ, стандартизованную по площади поверхности тела. Основным недостатком этой расчетной формулы является недостаточная точность СКФ у пациентов с нормальной или незначительно сниженной функцией почек. По мнению ряда авторов, при скрининге ее использование завышает количество пациентов с ХБП [64–66].

В последние 10 лет в качестве более точного метода расчета СКФ на любой стадии ХБП стало широко применяться уравнение СКD-EPI (сотрудничество по эпидемиологии хронических заболеваний почек), предложенное в 2009 г. теми же авторами, которые разработали формулу MDRD (A. Levey и соавт.):

$$СКФ = 141 \times (\text{Креа-мин.} / K1)^{0,329} \times (\text{Креа-макс.}) / K2)^{1,209} \times 0,993 \text{ возраст,}$$

где Креа-мин. — минимальный уровень креатинина сыворотки (мг/дл); Креа-макс. — максимальный уровень креатинина сыворотки (мг/дл); K1 — 0,7 для женщин и 0,9 для мужчин; K2 — -0,329 для женщин и -0,411 для мужчин [67].

По современным сведениям, скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКD-EPI, лучше сопоставима со значениями, рассчитанными универсальным способом по клиренсу инулина, чем формулы Кокрофта и MDRD, и рекомендована к использованию. Для удобства пользования формулой в практической работе нефролога разработаны специальные компьютерные программы и номограммы по расчету СКФ по данной формуле.

В детской нефрологии широкое применение нашла формула, предложенная в 1976 г. G. Schwartz [14, 68]. В своих исследованиях им была

продемонстрирована важность именно переменной рост/креатинин в детской популяции, т. к. она коррелирует с СКФ, рассчитанной с использованием «золотого стандарта» — инулина.

**Формула Schwartz (оригинальная, 1976):**

$$\text{СКФ (мл/мин / 1,73 м}^2) = K \times \text{рост (см)} / \text{креатинин (мг/дл)},$$

где K — 0,33 для детей недоношенных, 0,45 — для детей 1 года жизни, 0,55 — для детей до 12 лет и девочек старше 12 лет, 0,7 — для мальчиков старше 12 лет.

**В современной модификации формула Schwartz** выглядит так:

$$\text{СКФ} = K \times \text{Рост (см)} / \text{Креатинин сыв. (мг/дл)},$$

где K = 0,413 (при измерении уровня креатинина крови в мкмоль/л используют коэффициент 40).

Приведенные выше расчетные формулы широко используются в практической работе нефролога, хотя и их точность не является абсолютной для определения СКФ, что требовало продолжения поиска вещества, надежно отражающего фильтрационную способность почки [69, 70].

В последние годы возрос интерес к цистатину С (ЦсС) как альтернативному маркеру оценки состояния почечных функций [17, 71, 72].

Цистатин С — негликозилированный белок, принадлежащий ко 2-й группе генетического семейства цистатинов, с молекулярной массой 13,4 кДа, состоит из 122 аминокислот. Относится к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ. Ген цистатина С локализуется в хромосоме 20. Цистатин С продуцируется большинством ядерных клеток: он обнаруживается во всех биологических жидкостях в достаточно высоких концентрациях. Уровень ЦсС стабилен в системной циркуляции [18, 22, 73].

Цистатин С отвечает основным требованиям для оценки фильтрации: свободно фильтруется в клубочках, не реабсорбируется и не секретирован в канальцах. Исследования показали, что уровень цистатина С в крови не зависит от массы тела и роста, а также от мышечной массы и пола [18, 21, 22, 73, 74].

В современных лабораторных условиях ЦсС определяется в биологическом материале тремя основными методами — иммуноферментным



(ELISA), иммунотурбодиметрическим (PETIA), иммунонефелометрическим (PENIA) [17, 20]. Метод ELISA имеет преимущество при измерении низких концентраций данного биомаркера. Референсные значения для уровня ЦсС в сыворотке крови отличаются в зависимости от метода его определения. Так, для нефелометрического метода получены следующие значения:  $0,75 \pm 0,089$  мг/л для детей в возрасте 4–19 лет;  $0,74 \pm 0,100$  мг/л для мужчин и  $0,65 \pm 0,085$  мг/л для женщин (в возрасте 20–59 лет);  $0,83 \pm 0,103$  мг/л для пожилых людей ( $\geq 60$  лет). Т. Короленко и соавт. [75] исследовали концентрацию ЦсС в сыворотке крови и моче доноров (16 человек в возрасте 20–40 лет) методом иммуноферментного анализа. Уровень ЦсС в сыворотке крови у практически здоровых лиц составил  $1043,1 \pm 107,5$  нг/мл и соответствовал данным других исследователей [76]. По данным исследования G. Filler с соавт. (1999, 2005), средней уровень ЦсС у детей с СКФ выше  $90$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> составляет  $940 \pm 270$  нг/мл [77].

Большой интерес представляют исследования, доказавшие значение ЦсС в качестве предиктора риска развития сердечнососудистой патологии, а также в качестве высокочувствительного маркера почечной функции. В ряде работ показана эквивалентность креатинина и цистатина для оценки СКФ; большинство же авторов демонстрирует достоверно более высокую значимость ЦсС как маркера функции почек, особенно при начальных проявлениях почечной недостаточности [25, 78–80].

Исследования последних 10 лет показали, что сывороточный уровень цистатина С коррелирует с СКФ (вычисленной по формулам на основе креатинина и при использовании радиоконтрастного агента йоталамата) лучше, чем сывороточный креатинин [24, 81, 82]. Эти исследования проводились у здоровых взрослых, у взрослых пациентов с различными стадиями хронической болезни почек и у больных после трансплантации органа. Так, исследователями E. Premaratne и соавт. (2008) было показано, что последовательные измерения уровней ЦсС являются более точным методом диагностики снижения почечной функции у пациентов с диабетом 1-го типа, чем уровень сывороточного креатинина. Этот вывод был сделан при сопоставлении методов, основанных на измерении ЦсС и креатинина в крови, с результатами прямой оценки почечной функции с помощью клиренса <sup>99m</sup>-технеций диэтилентриаминпентауксусной кислоты [83].

В работе N. Tangri с соавт. (2011) было продемонстрировано, что в группе из 816 взрослых пациентов показатель  $1/\text{ЦсС}$  крови достоверно коррелировал со сроками почечной выживаемости и риском летальных

исходов, т. е. данный параметр может рассматриваться и как прогностический маркер прогрессирования почечной патологии [84].

Заслуживают внимания и работы, в которых дается оценка чувствительности цистатина в крови как маркера острого повреждения почек. Так, в исследовании K. Soto (2010) было показано, как через 1–2 часа от развития клинической картины острого повреждения почек у группы взрослых пациентов сопоставимо повышались уровни ЦсС и креатинина в крови, при этом базовый уровень ЦсС значимо лучше, чем креатинин, отражал темпы дальнейшего развития повреждения и степень его выраженности, т. е. позволял прогнозировать длительность и тяжесть нарушений [85].

В работе группы авторов из детского госпиталя Цинциннати (США) было продемонстрировано, что у детей с высоким уровнем ЦсС через 12 часов и спустя сутки после проведения кардиохирургической операции с использованием аппарата искусственного кровообращения послеоперационный период был осложнен развитием острой почечной недостаточности. Уровень данного биомаркера коррелировал с тяжестью и длительностью течения острой почечной недостаточностью [86]. В то же время в работе P. Slort с соавт. (2012) не обнаружено преимуществ ЦсС по более раннему выявлению острого почечного отторжения в сравнении с динамикой креатинина [87].

При исследовании уровня ЦсС в моче была показана зависимость его концентрации от уровня протеинурии. В исследовании S. Hellerstein было установлено, что соотношение цистатина/креатинина в моче соотносится с уровнем СКФ у детей [88]. С другой стороны, существуют данные, свидетельствующие, что нарастание соотношения цистатин/креатинин в моче является признаком именно канальцевой дисфункции [89, 90]. При этом было показано, что диагностически значимая экскреция ЦсС с мочой обусловлена только нарушением канальцевой реабсорбции, а не его секрецией, и тем самым не влияет на оценку скорости клубочковой фильтрации на основе его содержания в крови [91].

Таким образом, многочисленные исследования последних 10–15 лет позволили считать цистатин С объективным маркером оценки функций почек. В ряде национальных рекомендаций, например Великобритании, его определение является обязательным для оценки ХБП [91].

За последние годы появился и ряд новых расчетных формул СКФ с учетом содержания ЦсС в сыворотке крови. Однако они достаточно сложны для использования в рутинной практике.

- $СКФ = 77,24 \times \text{Цистатин С}^{-1,2623}$  [92];

- СКФ =  $-4,32 + (80,35 \times 1/\text{цистатин С})$  [93];
- $\text{Log (СКФ)} = 1,962 + (1,123 \times \text{log (1/цистатин С)})$  [94].

Для детской популяции предлагаются к использованию следующие модификации формул Schwartz:

- СКФ =  $39,8 \times [\text{Рост/Креатинин (мг/дл)}] 0,516 \times [1,8/\text{ЦсС (мг/л)}] 0,294 \times (30/\text{мочевина мг/дл}) 0,169 \times (\text{рост}/1,4) 0,188$ ;
- СКФ =  $70,69 \times \text{цистатин С}^{-0,931}$ ,  
а также формула SKiD с креатинином и цистатином С:
- СКФ =  $39,8 \times \text{Рост (метры)/Креатинин (мг/дл)} 0,456 \times [1,8/\text{цистатин С (мг/л)}] 0,418 \times [30/\text{мочевина (мг/дл)}] 0,079 \times [1,076] \text{Возраст} \times [\text{Рост (метры)}/1,4] 0,179$ .

При этом следует отметить, что СКФ, рассчитанная по цистатинсодержащим формулам, лучше соотносится с СКФ, рассчитанной по инулину или радиоизотопным маркерам, чем при использовании в формулах креатинина крови [96–98].

Таким образом, в настоящее время в большинстве международных научных работ цистатин С рассматривается не только как достоверный, но и как наиболее ранний показатель оценки фильтрационной функции почек для взрослой и педиатрической практики. В то же время на современном этапе развития этот показатель в большом числе стран не нашел еще широкого распространения.

В ряде педиатрических и нефрологических стационаров нашей страны также получены доказательные данные о высокой чувствительности маркера в оценке фильтрационной функции почек у детей [99, 100].

В работе Л. Михалевой (2012) продемонстрировано, что уровень ЦсС, определенный по принципу иммунотурбидиметрии, превышал нормальные значения у детей с патологией почек (пороками развития мочеполовой системы и хроническим гломерулонефритом). Однако требуется детализация полученных результатов с корректировкой характера выборки пациентов и СКФ в исследуемых группах [101].

В работах О. Кисельниковой (2013) и А. Сенаторовой (2013), посвященных изучению прогноза диабетической нефропатии у детей, были выявлены корреляционные зависимости уровня ЦсС, а также СКФ, рассчитанной по цистатину С, с длительностью заболевания и возрастом дебюта сахарного диабета [102, 103].

В исследовании Е. Цыгиной (2010) было установлено, что повышение ЦсС в сыворотке отражает негативное влияние рентгеноконтрастных препаратов у детей [104].

Необходимо отметить, что в отечественной педиатрической нефрологической практике определение ЦсС в сыворотке крови для оценки функций почек еще не нашло широкого применения.

Принимая во внимание представленные исследования, следует отметить, что крайне актуальной остается проблема правильной оценки фильтрационной функции почек для своевременного выявления хронической болезни почек у детей и ее мониторингования с целью контроля течения патологии.

### **1.3. Факторы риска прогрессирования хронической болезни почек**

Хроническая болезнь почек — понятие наднозологическое и, с одной стороны, отражает наличие общего исхода — терминальной почечной недостаточности, а с другой — наличие общих факторов риска развития и прогрессирования нефропатий, а также универсальных механизмов формирования нефросклероза [40, 105, 106].

По современным представлениям, прогрессирование хронических заболеваний почек происходит вследствие сочетанного воздействия ряда патологических факторов, таких как:

- системная артериальная гипертензия;
- гемодинамические нарушения в почке, проявляющиеся повышенной перфузией почечных клубочков с развитием внутриклубочковой гипертензии и гиперфльтрации;
- нарушение микроциркуляции и эндотелиальная дисфункция;
- появление и/или увеличение уже существующей протеинурии.

Все эти факторы находятся в тесной зависимости между собой и являются звеньями одной патогенетической цепи формирования нефросклероза [107, 108].

Так, системная гипертензия, которая может быть как причиной, так и следствием поражения почек, вызывает повреждение почечных капилляров с нарушением в них внутрпочечной гемодинамики и в конечном итоге стимулирует процессы склерозирования органа [109, 110].

Согласно теории, выдвинутой В. Brenner в 1983 г., одним из механизмов прогрессирования почечных заболеваний является именно нарушение внутрпочечной гемодинамики с развитием внутриклубочковой гипертензии и гиперфльтрации, которые приводят к уве-

личению проницаемости базальных мембран капилляров клубочков и гломерулосклерозу [111]. Согласно гипотезе В. Brenner, адаптационные гемодинамические сдвиги влекут за собой цепь взаимосвязанных изменений, таких как напряжение и натяжение стенки капилляров клубочка, нарушение ее целостности и проницаемости, формирование микротромбов и микроаневризм. Эти изменения сопровождаются дисфункцией эндотелия, повреждением гломерулярного эпителия, оголением базальной мембраны. Как следствие, возникает транссудация макромолекул, выход которых в мезангий и полость капсулы Шумлянско–Боумена приводит к перегрузке и дисфункции, соответственно, мезангиальных клеток и канальцевого эпителия с повышенной выработкой цитокинов и факторов роста, что в конечном счете завершается формированием гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза [112].

Расширяя данную теорию, А. Fogo с соавт. в своих работах [113, 114] продемонстрировали связь между гипертрофией клубочка и его склерозированием. Были сопоставлены размеры клубочков почек в нефробиоптатах, полученных у детей с идиопатическим нефротическим синдромом, обусловленным болезнью минимальных изменений и фокальным сегментарным гломерулосклерозом. Было установлено, что для фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС), в отличие от болезни минимальных изменений, характерно увеличение размеров клубочков. Сходные особенности авторы отметили также и при других прогностически неблагоприятных поражениях почек, возникающих, в частности, при сахарном диабете. Совокупность полученных данных позволила высказать мысль, что увеличение размера клубочка служит признаком действия факторов роста, стимулирующих его гипертрофию и повышенное накопление в нем внеклеточного матрикса, который и является субстратом гломерулосклероза.

В качестве еще одного механизма стимуляции фиброгенеза в современной литературе рассматривается гипоксия. Так, L. Fine с соавт. [115], не отрицая значения адаптивных гемодинамических механизмов, предложили «гипоксическую» гипотезу, согласно которой основным фактором, определяющим процессы фиброгенеза в почке, является хроническая гипоксия.

С этой позицией солидарны и другие ученые: гипоксия, возникающая в условиях ишемии, непосредственно стимулирует фиброгенез как в интерстиции, так и в клубочках и является одной из терапевтических мишеней при разработке антисклеротической терапии [116, 117].

В настоящее время среди механизмов прогрессирования хронической болезни почек большое значение придается нарушениям функции сосудистого эндотелия как локально в почке, так и в системном русле. В многочисленных экспериментальных и клинических работах было доказано, что именно активированный сосудистый эндотелий является той структурно-функциональной единицей, которая объединяет процессы воспаления с внутрисосудистой коагуляцией, фибринолизом и реологическими нарушениями в почке [118, 119].

При этом эндотелиальная дисфункция является одним из ведущих звеньев в патогенезе болезней почек иммунного и неиммунного генеза. Многочисленные исследования по изучению роли эндотелиальной дисфункции в развитии патологического процесса проведены у пациентов с диабетической нефропатией, артериальной гипертензией, различными формами гломерулонефритов [120–122].

Анализ данных научных работ позволяет предположить наличие общности патологических процессов, индуцирующих повреждение эндотелия (ишемия, оксидативный стресс, гемодинамические нарушения, нейромедиаторное воздействие), что приводит к нарушению целостности эндотелия, вазоконстрикции, выработке медиаторов пролиферации, адгезии и воспаления, повышению тромбообразования и в конечном итоге активно стимулирует склеротические процессы в почечной ткани.

Таким образом, правомочно считать эндотелиальную дисфункцию независимым фактором риска прогрессирования ХБП [123–125].

Протеинурия, в свою очередь, является именно маркером поражения почек, отражающим потерю селективной проницаемости гломерулярной базальной мембраны, повышение гемодинамической нагрузки на клубочек, а также степень выраженности склеротических процессов в гломерулах и интерстиции. Кроме того, протеинурия становится непосредственным повреждающим фактором и способствует прогрессированию нефросклероза. Избыточная экскреция белка оказывает прямое токсическое воздействие на эпителиальные тубулярные клетки, повреждая их и стимулируя выработку провоспалительных агентов, а также вызывая морфологические и молекулярные изменения в структуре подоцитов [126, 127].

Еще в работах J. Cameron в 1978 г. [128] было показано, что пациенты с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, проявляющимся нефротическим синдромом, имели худший прогноз, чем пациенты с ФСГС при наличии умеренной протеинурии. Позже появилось большое число исследований, показавших прямую корреляционную зависимость между



выраженностью потери белка с мочой и темпами прогрессирования почечной патологии [129–134]. Так, например, в работе N. Mallick (1987) при исследовании 400 пациентов с различной патологией почек недиабетического генеза было показано, что независимо от первичного характера поражений почек скорость прогрессирования определялась именно уровнем протеинурии [133]. P. Ruggenti с соавт. в своем исследовании (1998) показали, что у взрослых пациентов с недиабетической нефропатией при протеинурии более 1 г/сут и клиренсе эндогенного креатинина 20–70 мл/мин скорость прогрессирования определяется уровнем протеинурии, в то время как связи между темпами прогрессирования болезни и уровнем артериальной гипертензии не было получено [134].

В большой когорте современных исследований также успешно демонстрируется, что даже незначительная экскреция альбумина с мочой (выше 10–30 мг/сут) определяет существенный риск необратимого нарушения почечных функций [135–138].

При гломерулярных болезнях, таких как IgA-нефропатия, мембранозная нефропатия, ФСГС, скорость прогрессирования коррелирует с уровнем протеинурии. Кроме того, при ХБП негломерулярного генеза, таких как врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей, также отмечена связь уровня протеинурии и темпов снижения почечных функций.

Таким образом, воздействие таких факторов, как протеинурия, артериальная гипертензия с нарушением общей и локальной почечной гемодинамики, ишемия и нарушения нормального функционирования эндотелиального барьера, инициирует и поддерживает каскад молекулярных и клеточных процессов, определяющих формирование нефросклероза.

#### **1.4. Апоптоз и другие патофизиологические механизмы прогрессирования хронической болезни почек**

Нефросклероз является морфологической основой прогрессирования хронических заболеваний почек. Его развитие характеризуется утратой функциональной ткани почек в результате гиперактивации процессов апоптоза и гибели таких функционально значимых клеток, как подоциты и тубулярные эпителиоциты, а также разрастанием функционально неактивной соединительной ткани как следствие избыточной клеточной пролиферации и гиперпродукции экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) [28, 29, 139].

Представить последовательность процессов развития нефросклероза можно следующим образом: появление факторов инициализации процесса → повреждение почечной ткани и ее расширение с образованием биохимических и клинических маркеров повреждения → прогрессивное снижение объема функционирующей почечной ткани → нефросклероз.

Общим патофизиологическим звеном воздействия факторов, инициализирующих процессы склерозирования почечной ткани, является активация системной и почечной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Следует подчеркнуть, что в развитие почечного поражения вносят свой вклад не только гемодинамические эффекты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Основопологающая роль принадлежит стимуляции ее медиаторами, в первую очередь ангиотензином-2, а также гиперпродукции просклеротических биологически активных веществ:

- вазоактивных субстанций с поражением эндотелия, таких как эндотелин-1 (Эт-1); тромбоксан А2 и др.;
- факторов роста (трансформирующий фактор роста- $\beta_1$ , ТФР- $\beta_1$ , — ключевой фактор формирования склероза, тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов, инсулиноподобный фактор роста-1 и др.);
- эндотелийзависимого звена гемостаза [ингибитор активатора плазминогена-1 (ПАИ-1)];
- молекул клеточной адгезии (vCAM-1, ICAM-1, E-селектин и др.);
- хемотаксических факторов, таких как моноцитарный хемоаттрактивный протеин-1 (МХП-1).

Помимо этого, ангиотензин-2 индуцирует зависимые от нуклеарного фактора каппа- $\beta$  (НФк- $\beta$ ) «запрограммированные» пролиферативные и фибриногенные каскады в почечном мезангии и интерстиции, усиливает миграцию эндотелиоцитов, а также гладкомышечных клеток сосудов, вызывает гипертрофию и гиперплазию мезангиоцитов [112, 140, 141].

Ведущую роль в развитии склеротических процессов отводят и трансформирующему фактору роста (ТФР- $\beta_1$ ). ТФР- $\beta_1$  является потенциальным эндогенным ингибитором роста мезангиальных клеток (в высоких концентрациях) и стимулятором синтеза основных компонентов ЭЦМ (коллагена, фибронектина, протеогликанов) [142–144]. Он стимулирует приобретение подоцитами фенотипа фибробластов, при котором они теряют маркеры дифференцировки и *de novo* экспрессируют гладкомышечный актин альфа ( $\alpha$ -SMA). На экспериментальных моделях было показано, что в низких дозах ТФР- $\beta_1$  ингибирует рост и дифференцировку подоцитов, в то время



как в высоких дозах вызывает их гибель путем апоптоза. Обнаружена способность ТФР- $\beta_1$  вызывать гипертрофию и фиброцеллюлярную гиперплазию гладкой мускулатуры сосудов почек, что приводит к нарушению внутриорганной почечной гемодинамики [145].

Этот ключевой просклеротический агент, как и ангиотензин-2, стимулирует также локальную почечную экспрессию эндотелийзависимого звена гемостаза, в частности активность ПАИ-1 и эндотелина-1 [142].

Эндотелин-1 — самый мощный из ныне известных вазоконстрикторов. Синтез Эт-1 регулируется физиохимическими факторами, такими как пульсационное растяжение, напряжение давления потока и рН. Сильнейшими стимулами синтеза Эт-1 являются гипоксия, гиперхолестеринемия, гипергликемия, ожирение, прокоагулянтные медиаторы (тромбин), факторы роста, адгезивные молекулы (VCAM-1, ICAM-1) и др.

Наряду с выраженным сосудосуживающим и митогенным действием Эт-1 индуцирует образование белков экстрацеллюлярного матрикса, стимулирует синтез ингибиторов матриксдеградирующих белков миофибробластами, а также пролиферацию эпителиальных клеток и фибробластов. Кроме того, Эт-1 стимулирует адгезию нейтрофилов и агрегацию тромбоцитов и является хемотаксическим фактором для макрофагов. К ингибиторам синтеза Эт-1 относят оксид азота, простаглицлин, натрий-уретический пептид, эстрогены [120, 124, 146].

На протяжении последних 10 лет оксиду азота уделяется повышенное внимание, в том числе и его участию в прогрессировании нефропатий. В физиологических условиях оксид азота, обладая вазодилатирующим свойством, необходим для поддержания нормального тонуса сосудов, он также ингибирует синтез мезангиальных клеток и участвует в регуляции синтеза белков экстрацеллюлярного матрикса. При развитии и прогрессировании фибротических процессов его содержание уменьшается под воздействием избыточной продукции Эт-1, ПАИ-1, факторов роста, в первую очередь ТФР- $\beta_1$  [123, 147].

В свою очередь, ингибитор активатора плазминогена-1 также является мультифункциональным протеином. Этот биологический агент участвует не только в процессах фибринолиза, но и обладает просклеротическими эффектами, влияя на клеточную миграцию и блокируя деградацию внеклеточного матрикса через подавление активности матриксных металлопротеиназ (ММП). В экспериментальных работах обнаружены провоспалительные эффекты ПАИ-1, не связанные с его участием в процессах протеолиза. В частности, продемонстрирована его

роль в привлечении клеток, формирующих воспалительный инфильтрат в интерстиции почек [148].

Первостепенную роль в инфильтрации гломерул и интерстиция мононуклеарами и макрофагами отводят хемотаксическим факторам, ведущим из которых является моноцитарный хемоаттрактивный протеин-1. Установлено, что именно этот хемокин опосредует повреждение канальцев и интерстиция, способствует накоплению вблизи клеток канальцевого эпителия активированных макрофагов, повреждающих тубулярные клетки. МХП-1, синтез которого контролируется интерлейкином-1 и фактором некроза опухоли, обладает и селективной хемотаксической активностью по отношению к моноцитам. Он также активирует нуклеарный фактор каппа- $\beta$ . НФк- $\beta$ , в свою очередь, повышает выработку ангиотензиногена и оказывает прямое регулирующее действие на продукцию ангиотензина-2, активирует АТ-1 и АТ-2-рецепторы, участвуя таким образом в региональной перестройке гемодинамики почки. Гиперпродукция МХП-1 рассматривается как один из потенциальных маркеров выраженности склеротических процессов в почках [149, 150].

Кроме того МХП-1, также как и ТФР- $\beta_1$ , ангиотензин II, увеличивает экспрессию и синтез белков ЭЦМ, таких как фибронектин, ламинин и коллаген. Фибронектин является существенным компонентом формирования нефросклероза, хотя его биологические эффекты еще до конца не изучены. В экспериментальных и клинических работах установлено, что содержание фибронектина в крови значительно повышено при диабетической нефропатии, гломерулярных болезнях. Фибронектин продуцируется многими клетками, в том числе лейкоцитами, мезангиальными клетками, эпителиоцитами и, по данным отдельных авторов, способен напрямую индуцировать синтез просклеротических факторов роста и активировать фагоцитарную активность макрофагов [151, 152].

В результате воздействия вышеуказанных биологически активных веществ нарушается регуляция процессов клеточной пролиферации и программированной гибели клеток. Происходит чрезмерная активация апоптоза нормальных гломерулярных и тубулярных эпителиальных клеток [153, 154].

Рассматривая апоптоз как один из неотъемлемых этапов развития нефросклероза, следует отметить, что существуют 2 взаимосвязанных и взаимодополняющих пути реализации программированной гибели клеток.

**Первый путь** — «рецепторный», через активацию системы трансмембранных рецепторов Fas (CD95, APO-1), ФНО-R1 (рецептор 1 фактора

некроза опухоли) и соответствующих им лигандов (Fas-лиганд и ФНО-лиганд) с передачей сигнала через цитоплазмальный адаптерный белок FADD (Fas-associated death domain) с последующей активацией каскада каспаз (цистеиновых протеиназ), что в конечном итоге приводит к гибели клетки.

Fas-рецепторы (Fas-R) — «рецепторы гибели» — расположены на поверхности клетки и служат сенсорами внеклеточных сигналов к апоптозу. Они связываются с Fas-лигандом (Fas-L) и запускают рецепторный механизм апоптоза. Известно, что Fas-лиганд, связанный с мембраной, под действием металлопротеиназ превращается в растворимую форму (sFas-L), вероятно, обладающую меньшей проапоптозной активностью. Помимо наиболее изученных Fas- и ФНО-рецепторов в настоящее время обнаружен ряд других рецепторов гибели клеток: DR3 (death receptor 3), DR4, 5, 6. Различные рецепторы гибели клетки активируют единую для всех тканей систему «казни» клетки — каскад каспаз, что в конечном итоге приводит к дегенерации клеток [155, 156].

**Второй путь** запуска апоптоза — внутриклеточный с активацией митохондрий, снижением мембранного потенциала на внутренней мембране органеллы и разбуханием ее матрикса. При этом разрывается наружная мембрана с высвобождением ряда белков, в частности цитохрома С. Цитохром С, взаимодействуя с фактором активации протеаз Араф-1, воздействует на активность каспазного каскада. Важная роль митохондрии отведена и в регуляции апоптоза, т. к. на ее наружной мембране локализована большая часть белков семейства Bcl-2, в состав которых входят и промотеры (Bax, Bid, Bik), и ингибиторы (Bcl-2, Bcl-X) этого процесса. От соотношения активности данных белков зависит, состоится апоптоз или нет [157, 158].

Открытие апоптозиндуцирующего фактора (AIF) дополнило представление об участии митохондрий в каскаде процессов программированной гибели клеток. Этот белок митохондрий не участвует в каспазном процессе, а непосредственно сам вызывает конденсацию хроматина и фрагментацию ДНК [159].

В последние годы при изучении процессов программированной гибели клетки большое внимание стало уделяться изучению биологической активности белка аннексин V, относящегося к семейству аннексинов. Это связано с тем, что аннексин V, как и другие белки семейства, не выделяется из нормальных клеток, и его источником являются только апоптотические клетки [160].

Нарушению механизмов апоптоза отводят значимую патогенетическую роль при различных нефропатиях, таких как гломерулонефриты, поликистоз почек, диабетическая нефропатия, острое повреждение почки. Актуальность изучения данных клеточных процессов несомненна, в том числе для более полного понимания основ развития и прогрессирования почечной патологии.

В экспериментальных работах R. Dixon (1999), S. Tang (2003), E. Erkan (2007), X. Li (2010) был подробно исследован альбумининдуцированный апоптоз тубулярных клеток как посредством активации каспазного механизма, так и через активацию митохондриального белка Bax, что еще раз наглядно подтверждает ведущую роль протеинурии в повреждении почечных структур и делает целесообразным фокус внимания на изучении механизмов программированной гибели клеток при прогрессировании почечной патологии [161–164].

Отразить молекулярные механизмы программированной гибели клетки способны такие лабораторные показатели в сыворотке крови, как растворимая форма Fas-рецептора (sFas) и его лиганда (sFas-L), а также цитохром C, аннексин V, которые являются ключевыми участниками в каскаде механизмов апоптоза [165, 166].

Роль растворимой формы рецептора смерти (sFas) и его лиганда в активации апоптоза при почечной патологии в настоящее время продолжает изучаться. В ряде работ был установлен рост числа гломерулярных клеток, подвергающихся апоптозу при IgA-нефропатии, ФСГС, мембранозной нефропатии, волчаночном нефрите, артериальной гипертензии, аутоиммунном гломерулонефрите. Работа K. Musia [167] демонстрирует высокую активность растворимой формы Fas-L у пациентов с терминальной почечной недостаточностью и находящихся на заместительной терапии.

Характеризуя данные маркеры апоптоза, необходимо отметить, что проапоптотическая активность растворимой формы sFasL, по данным C. Lorz, ниже, чем у мембранной формы Fas-L. В литературе продолжается полемика, является ли контролируемое металлопротеиназами превращение мембраносвязанной формы в растворимую антиапоптотическим механизмом или все-таки, хотя и в меньшей степени, растворимая форма sFas-L обладает именно проапоптотической функцией [167–169].

В соответствии с современными представлениями о патофизиологических механизмах формирования нефросклероза этот процесс формирует не только гибель функционирующих клеток, но и дисбаланс между

синтезом и деградацией компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Нарушение регуляции этого равновесия является следствием повышенной экспрессии ингибиторов протеаз, таких как тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП) и ПАИ-1, которые инактивируют почечные металлопротеазы, в норме регулирующие обновление матрикса [170].

Матриксные металлопротеиназы, вовлеченные в каскад процессов фиброгенеза, представляют собой семейство структурно связанных протеолитических ферментов, содержащих ион  $Zn^{2+}$  в активном центре. ММП секретируются разными клетками (фибробластами, макрофагами, гладкомышечными клетками сосудистой стенки, нейтрофилами, хондроцитами, остеобластами и др.) и гидролизуют все компоненты экстрацеллюлярного матрикса: коллагены и проколлагены, протеогликаны, эластин, фибронектин, ламинин.

Субстратом действия ММП, помимо матриксных белков, являются цитокины, в том числе факторы роста и их рецепторы, молекулы клеточной адгезии, а также трансмембранные рецепторы запуска апоптоза, что обуславливает важную функцию ММП в межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействиях на территории нефрона [171, 172].

На основании доменной структуры и субстратной специфичности ММР можно разделить на 5 подсемейств:

- коллагеназы (ММР-1, ММР-8, ММР-13, ММР-18);
- желатиназы (ММР-2, ММР-9);
- стромелизины (ММР-3, ММР-10, ММР-11, ММР-19);
- мембранный тип ММР — МТ-ММР (ММР-14–ММР-17, ММР-23–ММР-27);
- ММР, не относящиеся к известным подсемействам (ММР-7, ММР-12, ММР-19–ММР-21, ММР-28).

О роли матриксных протеиназ в патофизиологии повреждения почки при различной почечной патологии свидетельствует ряд экспериментальных и клинических работ. Так, О. Ли и соавт. (2009) было показано значимое увеличение экскреции ММП-9 и ММП-2 у взрослых пациентов с наиболее неблагоприятными формами гломерулонефритов, сопровождающихся протеинурией нефротического уровня, а также высокие уровни ТИМП-2 и ПАИ-1 в моче при выраженной протеинурии, что дает основание рассматривать данные показатели в качестве прогностических маркеров течения гломерулонефрита [173].

Интерес представляет и изучение роли матриксных металлопротеиназ в развитии нефропатий, обусловленных нарушением синтеза коллагена.

В работах V. Rao (2003) и M. Zeisberg (2006) была продемонстрирована повышенная экспрессия ММП-2, ММП-3, ММП-9 при синдроме Альпорта в эксперименте и клинических условиях, что трактуется авторами как вовлечение указанных протеолитических ферментов в патофизиологические механизмы деградации базальных мембран [174, 175].

В экспериментальных моделях индукции нефросклероза при обструктивной уропатии и диабетической нефропатии было показано раннее повышение экспрессии ММП-2 при снижении активности ММП-1 и ММП-9, а также повышение экспрессии тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (ТИМП-1). Отдельными авторами была продемонстрирована корреляция между снижением активности ММП-9 и развитием гломерулярного и интерстициального склероза у мышей и крыс. Так, в работе S. Bengatta (2009) [176] при создании экспериментальной модели острого повреждения почки у мышей было продемонстрировано, что именно от активности ММП-9 зависит преобладание склеротических или репарационных процессов в почечных канальцах. Повышение активности ММП-9 происходило компенсаторно в ответ на острое повреждение и замедляло процесс апоптоза тубулярных клеток. В то же время недостаток ММП-9 приводил к усилению апоптоза и замедлению репарационных процессов [176]. В работе M. Carome была обнаружена связь повышенной экспрессии ТИМП-1 и ТИМП-2 с развитием нефросклероза *in vivo* [177]. В работе З. Башировой (2019) продемонстрирована связь системы матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов с наличием почечной дисфункции у детей с аутосомно-доминантным поликистозом [178].

В то же время необходимо подчеркнуть, что, несмотря на интерес исследователей к изучению участия матриксных протеиназ в развитии почечного повреждения, до настоящего времени нет однозначной трактовки роли ММП в процессах развития нефросклероза. С одной стороны, исследования демонстрируют их прямое антисклеротическое действие в деградации экстрацеллюлярного матрикса, а также прямое участие в превращении лиганда домена смерти в менее апоптически активную растворимую форму.

С другой стороны, получены данные о том, что ММП вызывают расщепление базальной мембраны эпителиальных клеток почечных канальцев, расщепляют коллагены, стимулируют эпителиомезенхимальную трансформацию этих клеток, тем самым обладают просклеротическими свойствами [168, 179, 180].



Анализируя представленные данные о молекулярных механизмах нефросклероза, следует заключить, что они подразумевают под собой комплекс многообразных внутриклеточных и межклеточных взаимодействий со сложной системой регуляции. Установление наиболее прогностически значимых патофизиологических маркеров этих процессов требует дальнейшего продолжения исследовательской работы.

## **1.5. Современные принципы нефропротективной терапии**

Именно концепция хронической болезни почек, устанавливающая идентичность основных механизмов прогрессии различных форм нефропатий, дает обоснование целесообразности выработки единых схем консервативной нефропротективной терапии и профилактики, позволяющих в определенной мере предупреждать и достаточно эффективно контролировать течение болезни, отдаляя начало заместительной почечной терапии [181].

Нефропротективные методы неспецифичны: они воздействуют на общие неиммунные механизмы прогрессирования ХБП с целью ингибирования протеинурического ремоделирования тубулоинтерстиция, а также замедления ремоделирования эндотелия почечных сосудов [182, 183].

Коррекция артериальной гипертензии является еще одним важным фактором нефропротекции. Как было установлено в ряде исследований у взрослых пациентов с ХБП 2–4-й стадии, нормализация артериального давления снижает общую и сердечно-сосудистую смертность, а также уменьшает темп достижения терминальной ХПН. Большинство исследователей отмечают, что коррекция артериальной гипертензии тормозит скорость прогрессирования ХБП только в том случае, если сопровождается снижением протеинурии [184, 185].

Наиболее выраженный антипротеинурический эффект характерен для ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов АТ1-рецепторов ангиотензина. При исследовании терапевтических эффектов данных препаратов у взрослых было показано, что лечение иАПФ и блокаторами АТ1-рецепторов ангиотензина позволяет на несколько лет отдалять расчетное время наступления терминальной почечной недостаточности при диабетической нефропатии и недиабетических хронических заболеваниях почек.

Реализация их фармакологического действия осуществляется вследствие подавления ренин-ангиотензин-альдостероновой системы посред-

ством блокады ангиотензина-2 и увеличения продукции брадикинина. Блокада синтеза ангиотензина-2 обеспечивает снижение системного и внутриклубочкового давления, уменьшение пролиферации мезангиальных клеток и роста экстрацеллюлярного матрикса, торможение фиброза вследствие ингибирования действия цитокинов и факторов роста [186, 187].

В настоящее время широкое внедрение метода «доказательной медицины», признающей наиболее убедительными только те данные, которые получены в ходе двойных слепых рандомизированных клинических исследований лекарственных средств, позволило неопровержимо доказать существенный нефропротективный эффект препаратов из группы иАПФ при лечении хронической патологии почек.

К наиболее выдающимся исследованиям этого ряда относятся следующие.

1. AIPRI (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency; ингибирование ангиотензинпревращающего фермента при прогрессировании почечной недостаточности): применение беназеприла у больных с исходной умеренной хронической почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации в среднем 43 мл/мин) позволило продлить додиализный период почти на 4 года в отличие от больных, получавших плацебо [188].
2. REIN (The Ramipril Efficacy in Nephropathy; эффективность рамиприла при нефропатиях): у больных с исходной умеренной ХПН, получавших лечение рамиприлом в течение 4,5 лет, «почечная выживаемость» (т. е. время до развития терминальной ХПН) была в 3 раза выше, чем у больных, получавших плацебо. Причем нефропротективный эффект был более выражен у тех пациентов, у которых исходно уровень протеинурии был выше [189].

В соответствии с рекомендациями KDIGO ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов к ангиотензину-2 обязательны для назначения пациентам при недиабетических формах нефропатий вне зависимости от уровня артериального давления (АД) при соотношении белка к креатинину в моче  $\geq 200$  мг/г [5].

В педиатрической практике до настоящего времени имеются лишь единичные мультицентровые рандомизированные исследования эффективности ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину-2 у пациентов с протеинурическими формами нефропатий. В первую очередь это обусловлено тем, что для большинства препаратов этой группы, особенно пролонгированного действия, нет официального разрешения



для применения в детском возрасте. При этом, учитывая их высокую эффективность, подтвержденную в многочисленных исследованиях у взрослых групп, описано их применение off-label у детей с различными формами нефропатий [6, 14, 73]. Так, в работе К. Wunnapruk (2013) было установлено, что применение в течение 6 месяцев рамиприла у детей с ХБП 2–4-й стадии в дозе 6 мг/м<sup>2</sup> в среднем снижало уровень протеинурии на 50% как у пациентов с неиммунными нефропатиями, так и с гломерулонефритами [190].

Определенный интерес представляет малочисленное, но долгосрочное исследование М. van Dyck (2004), в котором было показано, что у 5 детей после перенесенного тяжелого гемолитико-уремического синдрома на фоне приема каптоприла или эналаприла на протяжении 8–15 лет отмечены нормализация АД, снижение протеинурии до минимальных значений. У 4 из 5 исследуемых уровень креатинина крови сохранялся нормальным до момента достижения взрослого возраста [191].

В 2008 г. R. Sorro с соавт. опубликовали результаты рандомизированного исследования эффективности беназеприла в дозе 0,2 мг/кг со средней продолжительностью терапии 38 месяцев у пациентов в возрасте от 9 до 35 лет с IgA-нефропатией. Было установлено, что на фоне приема препарата достигалось выраженное снижение протеинурии у 40,6% пациентов — с 1 г/л и более до 0,5 г/л, а у 12,5% — до следовых значений. При этом к окончанию лечения в группе больных, получавших иАПФ, отмечено увеличение среднего значения клиренса креатинина по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо; также была констатирована лучшая почечная выживаемость. Таким образом, авторы продемонстрировали выраженный антипротеинурический эффект беназеприла и его значимую роль в замедлении скорости прогрессирования IgA-нефропатии [192].

В 2010 г. большим коллективом авторов во главе с N. Webb были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования эффективности лозартана — блокатора рецепторов к ангиотензину-2 — у детей с протеинурией. Было показано, что назначение лозартана в дозе 0,7–1,4 мг/кг в сутки в течение 12 недель на 34% снизило уровень протеинурии у нормотензивных пациентов (122 ребенка) в сравнении с плацебо (2,6%). При наличии артериальной гипертензии (30 пациентов) исследуемый блокатор рецепторов к ангиотензину-2 также эффективнее снизил уровень протеинурии в сравнении с амлодипином/плацебо (36 и 1,4% соответственно) [193].

Интерес представляет работа R. Lou-Meda, опубликованная в 2019 г., посвященная изучению эффективности и переносимости валсартана у детей от 6 до 17 лет с артериальной гипертензией с установленным диагнозом ХБП и без него. Помимо основного гипотензивного эффекта было показано у детей с ХБП через 3 месяца от начала лечения падение уровня альбумин/креатининового коэффициента в моче [194].

В большом исследовании немецких коллег, опубликованном в 2018 г., было изучено антипротеинурическое воздействие рамиприла в суточной дозе 6 мг/м<sup>2</sup> у 280 детей с ХБП 2–4-й стадий. Было показано достоверное снижение протеинурии в пределах 40–48% уже через 2,5 месяца приема данного иАПФ, а тем самым достоверное снижение риска достижения терминальной ХБП [195].

К сожалению, следует констатировать, что аналогичные исследования в педиатрической практике все еще малочисленны. Дискутабельными также остаются вопросы о дозозависимом характере антипротеинурического действия данной группы фармакологических препаратов, оптимальных сроках начала превентивной терапии [196].

В связи с этим представляется необходимым продолжение изучения многогранных аспектов нефропротективной терапии при хронической болезни почек у детей.

Осознание главных постулатов концепции хронической болезни почек — унифицирование понятия о прогрессировании почечных болезней и адекватность оценки функционального состояния почек — крайне важно для своевременного и эффективного определения закономерностей развития и прогрессирования хронической болезни почек в детском возрасте.

В настоящее время достигнуты ощутимые успехи в понимании молекулярных основ прогрессирования хронической болезни почек. Однако, учитывая многогранность данных процессов, сложность ее регуляторных механизмов, необходимо продолжать изучение патофизиологических механизмов формирования нефросклероза, в том числе для обоснования выбора нефропротективной терапии у детей.

Этот вопрос крайне важен именно в детской нефрологии для оптимизации диагностических и терапевтических подходов, направленных на максимально возможное снижение рисков прогрессирования почечной патологии и тем самым на длительное сохранение полноценной жизни ребенка.

## ГЛАВА 2. ИЗУЧЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ КЛИНИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ: МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование направлено на выявление прогностически значимых клинических и молекулярных маркеров прогрессирования болезней почек у детей, необходимых для своевременной диагностики и персонализированного лечения данной категории больных.

Цель работы: установить патофизиологические механизмы и способы оценки прогрессирования хронической болезни почек у детей для оптимизации единых подходов к терапевтической тактике, направленной на замедление темпов снижения почечных функций.

Исследование выполнено на базе ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России.

В исследование включены 290 детей, из них 271 ребенок с установленной патологией, 19 — без патологии почек (группа сравнения).

Все родители пациентов, участвующих в исследовании, подписывали информированное согласие на прием препаратов и обработку персональных данных.

### 2.1. Дизайн исследования



## 2.2. Характеристика пациентов, включенных в исследование

**Пациенты.** Для проспективного анализа были отобраны 126 детей в возрасте от 1 до 17 лет с установленным нозологическим диагнозом поражения почек на различных стадиях ХБП.

Пациенты были распределены по группам (табл. 2.1), отвечающим стадиям хронической болезни почек, в соответствии с клиническими рекомендациями для хронической болезни почек Национального почечного фонда США (2012) и Российскими национальными рекомендациями по ХБП (2012) [5, 6].

СКФ рассчитывалась по формуле Шварца с использованием значений коэффициента, применяемого при измерении сывороточного содержания креатинина в мкмоль/л:

$$СКФ = \text{Рост (см)} / \text{Креатинин сыв. (мкмоль/л)} \times \text{Коэффициент (40)}.$$

**Таблица 2.1.** Распределение больных с хронической болезнью почек (ХБП) по группам

Группа	Стадия ХБП	Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Число пациентов
Первая	1	> 90	97
Вторая	2	89–60	17
Третья	3–4	15–59	12

Группу сранения составили 19 детей без признаков поражения почек в возрасте от 5 до 17 лет.

Учитывая патогенетические особенности течения нефропатий, все пациенты с ХБП были распределены на две подгруппы (табл. 2.2):

- 1) подгруппа с иммуноопосредованными гломерулопатиями (первичный нефротический синдром);
- 2) подгруппа с неиммунными болезнями.

В зависимости от ответа на стандартный курс терапии преднизолоном нефротический синдром был разделен на стероидчувствительный и стероидрезистентный варианты. Стероидрезистентность констатировали при отсутствии ответа на первоначальный курс стандартной стероидной терапии (преднизолон 2 мг/кг в сутки в течение 6 недель) в дебюте заболевания или при очередном рецидиве. Стероидную зависимость определяли

при развитии рецидива нефротического синдрома на фоне снижения дозы стероидов или в сроки до 2 недель после отмены преднизолона.

**Таблица 2.2.** Спектр нефропатий у детей с хронической болезнью почек (ХБП) 1–4-й стадии

Диагноз	ХБП 1-й ст.	ХБП 2-й ст.	ХБП 3–4-й ст.
Иммуноопосредованные нефропатии:	74	8	5
• стероидрезистентный НС (АС/рем.)	42 (27/15)	8 (8/0)	5 (5/0)
• стероидзависимый НС (АС/рем.)	32 (10/22)	0	0
Неиммунные нефропатии:	23	9	7
• рефлюкс-нефропатия	5	2	1
• наследственный нефрит	9	1	1
• цистиноз	1	-	1
• нефронофтиз	2	2	2
• поликистоз почек, аутосомно-доминантный вариант	1	-	-
• поликистоз почек, аутосомно-рецессивный вариант	2	1	-
• состояние после перенесенного ГУС	3	3	2

*Примечание.* НС — нефротический синдром, АС/рем. — активная стадия/ремиссия, ГУС — гемолитико-уремический синдром.

Активная стадия нефротического синдрома диагностировалась на основании наличия симптомокомплекса, включающего протеинурию более 3 г/1,73 м<sup>2</sup> в сутки, гипоальбуминемию ниже 25 г/л и гиперлипидемию в сочетании с отеками или без таковых. Полная ремиссия была констатирована при снижении протеинурии до уровня ≤ 0,2 г/сут и нормализации биохимических параметров крови (уровня общего белка, альбумина и холестерина). Под частичной ремиссией понималось снижение протеинурии до уровня > 0,2 и < 1,0 г/сут в сочетании с купированием отечного синдрома и нормализацией сывороточных уровней альбумина, холестерина.

В группу пациентов с неиммунными нефропатиями были объединены пациенты с прогностически неблагоприятными врожденными или приобретенными нарушениями клубочкового и/или канальцевого аппарата почки.

В работе также проведен ретроспективный анализ историй болезни 145 детей с прогностически неблагоприятными формами нефропатий. Ретроспективно оценка СКФ у данной группы пациентов прово-

дилась с момента дебюта болезни до возраста достижения 3-й стадии ХБП (конечная точка) или завершения наблюдения в педиатрическом стационаре (цензурированное наблюдение). Почечная выживаемость (в годах) была оценена по достижению 5-й стадии ХБП как конечной точки. Скорость прогрессирования хронической болезни почек и почечную выживаемость оценивали методом Каплана–Мейера и при помощи регрессионной модели Кокса с пропорциональными рисками.

Наличие и степень выраженности артериальной гипертензии (АГ) для всей когорты детей, включенных в настоящее исследование, устанавливали с помощью критериев, предложенных Целевой группой по контролю артериального давления у детей (Task Force on Blood Pressure Control in Children; 4th ed., 2004) и модифицированной в 2017 г. по инициативе Американской академии педиатрии [197].

- 1-я степень АГ: средние значения систолического АД и/или диастолического АД из трех измерений равны или превышают значения 95-го перцентиля, но меньше значений 99-го перцентиля + 12 мм рт. ст.;
- 2-я степень АГ: средние значения систолического АД и/или диастолического АД из трех измерений равны или превышают значения 99-го перцентиля более чем на 12 мм рт. ст.

### **2.3. Комплекс лабораторных исследований**

Выполнен комплекс лабораторных исследований с количественным определением в сыворотке крови методом твердофазного энзимсвязанного иммуносорбентного анализа ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ЦсС — маркера фильтрационной функции почек, сывороточных уровней показателей апоптоза [растворимые формы sFas-рецептора (sFas-R) и лиганда (sFas-L), цитохрома C, аннексина V], маркеров протеолиза (ММП-3, ММП-8, ММП-9, тканевого ингибитора металлопротеиназ-1), маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, антиген ингибитора активатора плазминогена ПАИ-1-АГ, оксид азота), а также просклеротических индукторов (трансформирующего фактора роста ТФР- $\beta$ 1, МХП-1, фибронектина).

## ГЛАВА 3. ЦИСТАТИН С КАК РАННИЙ МАРКЕР СНИЖЕНИЯ ФИЛЬТРАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

### 3.1. Сывороточный уровень цистатина С у детей на разных стадиях хронической болезни почек

В настоящее время ЦсС рассматривается как альтернативный маркер оценки функций почек. В современной отечественной педиатрической нефрологии пока не нашел еще широкого применения.

В проведенном нами перспективном исследовании были определены уровни ЦсС в сыворотке крови у детей на разных стадиях хронической болезни почек (табл. 3.1).

**Таблица 3.1.** Средние значения сывороточного уровня цистатина С у детей на разных стадиях хронической болезни почек (ХБП)

Стадии ХБП	Цистатин С (нг/мл) Среднее (мин.–макс.)
1-я, $n = 97$	$1216 \pm 366$ (447–1838)
2-я, $n = 15$	$2024 \pm 199^*$ (1202–3707)
3–4-я, $n = 12$	$3699 \pm 599^*$ (1884–5997)
Группа сранения, $n = 19$	$899 \pm 129$ (679–1210)

*Примечание.* \* —  $p < 0,05$  с группой сранения.

Полученные данные демонстрируют, что в группе детей с ХБП 1-й стадии ( $n = 97$ ) уровень ЦсС составил в среднем  $1216 \pm 366$  нг/мл (минимальное значение 447 нг/мл, максимальное — 1838 нг/мл), что достоверно не отличается от значений в группе сранения —  $899 \pm 129$  нг/мл и пределов референтных значений по данным G. Filler [77] — 940–1270 нг/мл.

Однако, учитывая столь выраженную разнородность значений ЦсС, было проведено более детальное изучение содержания в сыворотке данного показателя при различных формах нефропатий в стадию отсутствия снижения СКФ ниже 90 мл/мин.

При анализе содержания ЦсС в сыворотке крови у пациентов с нефротическим синдромом установлено, что в активной стадии болезни его уровень был равен  $1378 \pm 72$  (805–1838) нг/мл, что достоверно не различается со средним значением во всей группе детей с ХБП 1-й стадии.

В то же время были выявлены различия в уровне ЦсС у детей в зависимости от варианта нефротического синдрома. При активном стероидрезистентном нефротическом синдроме уровень ЦсС был равен  $1416 \pm 81$  (887–1838) нг/мл, что достоверно выше, чем в активной стадии стероидзависимого нефротического синдрома —  $1068 \pm 141$  (735–1343) нг/мл и у детей контрольной группы ( $899 \pm 129$  нг/мл).

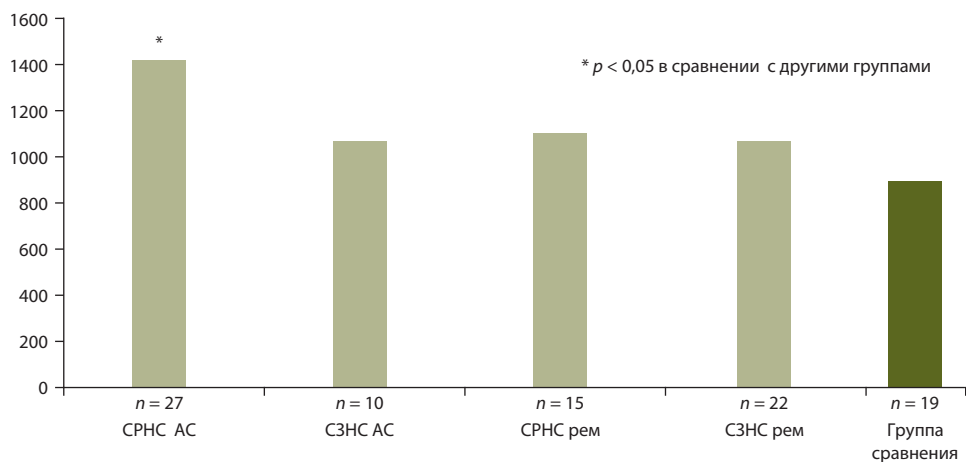
У пациентов, достигших частичной или полной ремиссии нефротического синдрома, уровень ЦсС был равен в среднем  $1084 \pm 53$  (647–1270) нг/мл.

Следует отметить, что уровень ЦсС был соизмерим у пациентов в ремиссии стероидрезистентного и стероидзависимого НС:  $1102 \pm 73$  и  $1072 \pm 75$  нг/мл соответственно (рис. 3.1).

Наиболее высокий уровень ЦсС был диагностирован у пациентов с прогностически неблагоприятным активным стероидрезистентным нефротическим синдромом. Выявленный результат послужил основанием для дальнейшего наблюдения за течением болезни у данной группы больных.

С этой целью было проведено пятилетнее лонгитудинальное исследование всех 27 пациентов с активным стероидрезистентным нефротическим синдромом. Была дана оценка течения болезни по следующим параметрам:

- 1) активность болезни;
- 2) уровень СКФ.



**Рис. 3.1.** Сывороточный уровень ЦсС у детей с нефротическим синдромом при СКФ > 90 мл/мин

*Примечание.* СРНС/СЗНС — стероидрезистентный/стероидзависимый нефротический синдром, рем. — ремиссия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.



Установлено, что через 5 лет активность нефротического синдрома, обусловленная мультилекарственной резистентностью к иммуносупрессивной терапии, сохранялась у 13 (48%) пациентов. В 52% случаев ( $n = 14$ ) была достигнута ремиссия болезни в условиях патогенетической терапии.

Прогрессирование болезни установлено у 9 из 13 детей с сохраняющейся в течение 5 лет активностью нефротического синдрома: ХБП 5-й стадии достигли 2 пациента, снижение СКФ  $< 60$  мл/мин зафиксировано у 5 больных, 2-я стадия ХБП — у 2. В 2 случаях фильтрационная функция осталась сохранной, двое детей вышли из-под наблюдения.

При достижении ремиссии нефротического синдрома через 5 лет наблюдения сохранялась первая стадия ХБП.

При изучении начальных уровней ЦсС в сыворотке крови у детей в активной стадии нефротического синдрома было установлено, что они располагались в пределах 50–75-го перцентиля распределения значений со средним значением  $1403 \pm 131$  нг/мл (минимально 1265, максимально 1554 нг/мл).

У детей с ХБП 1-й стадии неиммунного генеза ( $n = 23$ ) уровень ЦсС в среднем составлял  $1239 \pm 219$  (803–1530) нг/мл, что достоверно выше значений в группе сравнения ( $p < 0,05$ ) и сопоставимо со средним уровнем показателей в группе пациентов с активным нефротическим синдромом.

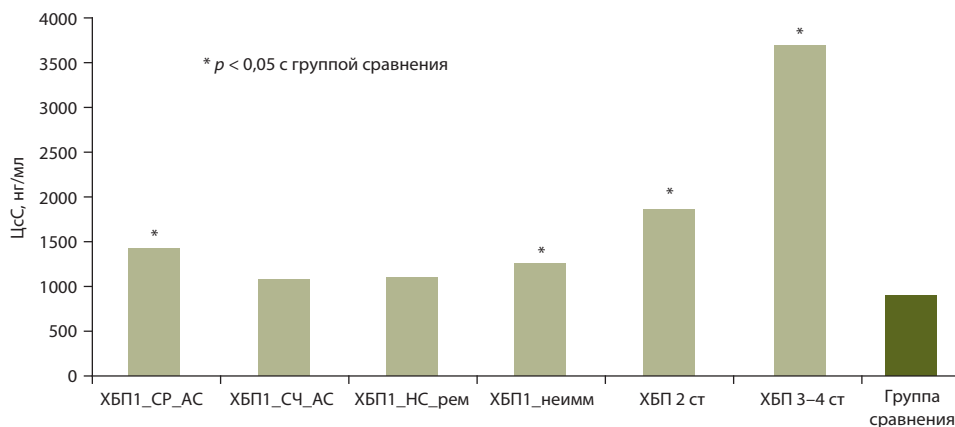
Наблюдение за данными пациентами в течение 5 лет выявило наличие прогрессирования патологии у 7 (30%) детей. Пятеро наблюдались с диагнозом наследственного нефрита, 2 — с рефлюкс-нефропатией. Достижение ХБП 2-й стадии констатировано у 4 больных, 3-й стадии — у 2, 4-й стадии — у 1. В 57% случаев отсутствовало снижение фильтрационной функции почек. Трое детей выбыли из-под наблюдения.

У детей с прогрессирующим течением неиммунной патологии изначальные уровни ЦсС входили в диапазон значений 1239–1530 нг/мл со средним показателем  $1417 \pm 35$  нг/мл.

Во 2-й стадии ХБП ( $n = 17$ ) средний уровень ЦсС составил  $1865 \pm 255$  нг/мл, что достоверно выше, чем в среднем у детей при СКФ  $> 90$  мл/мин, а также выше значений в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). При сравнении средних уровней ЦсС в данной группе в зависимости от типа нозологий достоверных различий получено не было. При СКФ 61–89 мл/мин у детей с активным нефротическим синдромом средний уровень ЦсС составил  $2038 \pm 480$  нг/мл, а при неиммунной патологии —  $1730 \pm 380$  нг/мл.

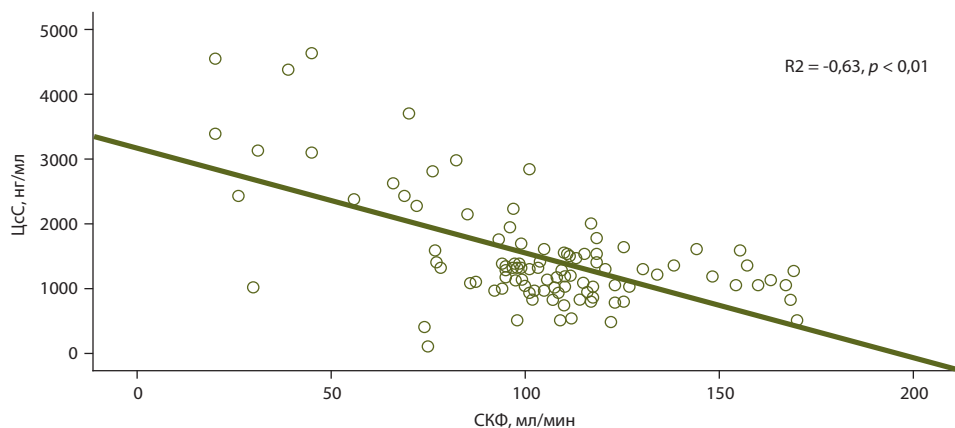
В группе детей с СКФ < 60 мл/мин (ХБП 3–4-й стадии;  $n = 12$ ) уровень ЦсС был достоверно выше, чем при 1-й и 2-й стадии ХБП, а также чем в группе сравнения —  $3699 \pm 599$  нг/мл (рис. 3.2).

Проведенный регрессионный анализ для всей выборки пациентов, включенных в исследование (рис. 3.3), позволил установить наличие обратной корреляционной зависимости динамики СКФ от уровня ЦсС ( $R^2 = -0,63$ ;  $p < 0,01$ ).



**Рис. 3.2.** Сывороточный уровень ЦсС у детей с хронической болезнью почек (ХБП) 1–4-й стадии

*Примечание.* СР/СЧ\_АС — стероидрезистентная/стероидчувствительная форма, активная стадия, НС\_рем — нефротический синдром, ремиссия, неимм. — неиммунная форма.



**Рис. 3.3.** Корреляционная связь скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и цистатина С (ЦсС)

### 3.2. Цистатин С как маркер нефротоксического действия циклоsporина А

В соответствии с современными международными рекомендациями циклоsporин А является ключевым селективным иммуносупрессантом для лечения стероидрезистентных форм идиопатического нефротического синдрома с морфологической основой ФСГС. Хорошо известно, что при весомых положительных аспектах лечения ЦсА важным остается вопрос о его возможном нефротоксическом действии. Для его своевременного выявления при назначении ЦсА должен проводиться постоянный мониторинг фильтрационной функции почек.

В связи с этим изучение ЦсС в качестве возможного маркера нефротоксического действия ЦсА у детей с нефротическим синдромом, длительно получающих данный препарат, является актуальным для детского нефролога.

В настоящей работе был проанализирован уровень ЦсС у 33 детей со стероидрезистентным и стероидзависимым нефротическим синдромом в условиях разной длительности приема циклоsporина А.

На терапии ЦсА в дозе  $3,5 \pm 0,3$  мг/кг в сутки менее одного года находились 11 пациентов. Средняя длительность терапии у них составила  $6,8 \pm 0,7$  месяцев. Сывороточное содержание ЦсС у данных больных в среднем не превышало  $1037 \pm 80$  нг/мл (минимально 670 нг/мл, максимально 1282 нг/мл) и было сопоставимым со средним уровнем ЦсС группы сравнения —  $899 \pm 129$  (679–1210) нг/мл и средними значениями в группе ХБП 1-й стадии ( $1216 \pm 366$  нг/мл).

У 12 пациентов, получающих иммуносупрессивный препарат в среднетерапевтической дозе  $3,4 \pm 0,7$  мг/кг в сутки длительностью от 18 до 24 месяцев (средняя длительность приема  $19,2 \pm 4,5$  месяцев), уровень ЦсС составил  $1359 \pm 56$  нг/мл (минимально 974 нг/мл, максимально 1926 нг/мл). Этот показатель был выше значений группы сравнения —  $899 \pm 129$  (679–1210) нг/мл ( $p < 0,05$ ), однако не превышал диапазона средних значений в группе детей с ХБП 1-й стадии.

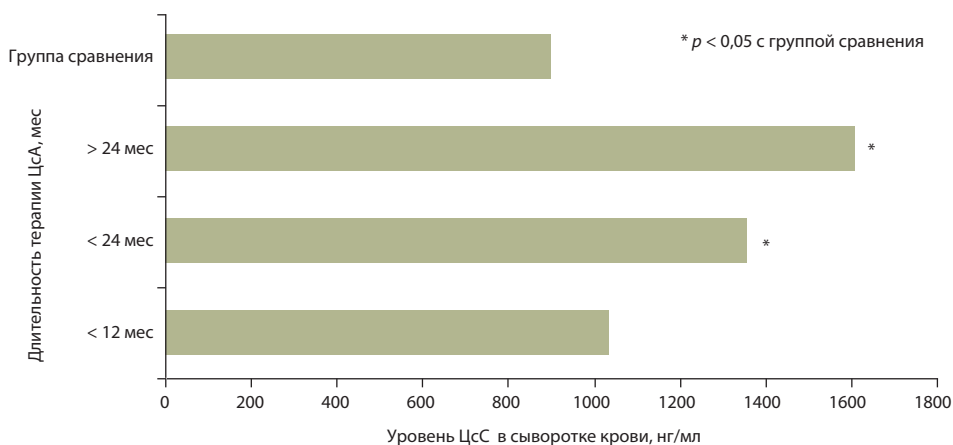
В 10 случаях дети получали лечение циклоsporином А более двух лет (в среднем  $33,4 \pm 9,2$  месяца). При этом у 6 пациентов терапия проводилась в среднетерапевтической дозе 3,5 мг/кг, в 4 случаях в редуцированной дозе — 2–2,5 мг/кг, средняя доза препарата в данной выборке больных составила  $2,8 \pm 0,5$  мг/кг в сутки. Средний уровень ЦсС был равен  $1610 \pm 74$  нг/мл (минимально 1210 нг/мл, максимально

1887 нг/мл). Данный результат достоверно превышает значения группы сравнения и группы детей при применении циклоспорина А менее двух лет.

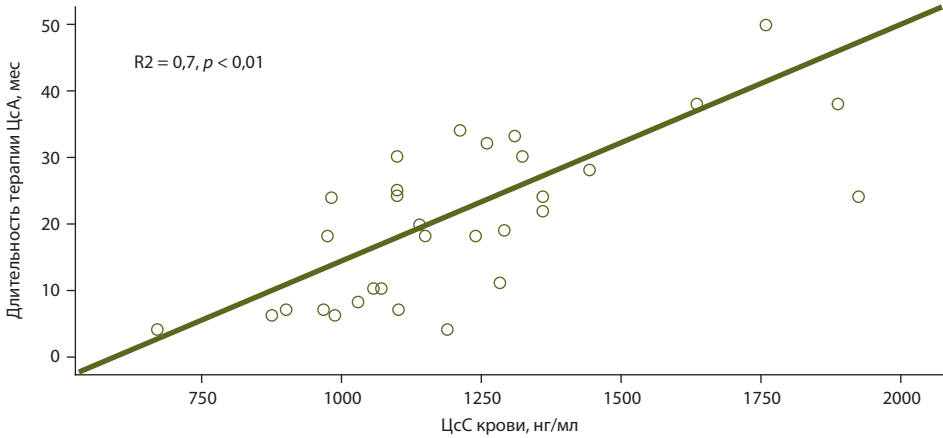
У 6 пациентов была проведена повторная нефробиопсия для исключения нефротоксического эффекта длительного приема циклоспорина. У 4 детей на фоне приема среднетерапевтической дозы ЦсА в течение  $2,8 \pm 0,4$  года морфологических признаков нефротоксичности не выявлено. Уровень ЦсС у них был в пределах 1210–1543 нг/мл. В 2 случаях обнаружены признаки тубулотоксичности ЦсА. Уровень ЦсС у них был максимальный для данной группы пациентов — 1887 и 1637 нг/мл соответственно. Необходимо подчеркнуть, что при плановом регулярном мониторинге уровня креатинина крови у детей на разных сроках лечения циклоспорином А не отмечено его повышения ни у одного из данных пациентов (рис. 3.4).

В работе был также проведен корреляционный анализ (рис. 3.5), который продемонстрировал зависимость между уровнем ЦсС и длительностью терапии ЦсА ( $R^2 = 0,7$ ;  $p < 0,01$ ).

Суммируя полученные результаты, следует отметить, что повышение уровня ЦсС свидетельствует о нефротоксическом эффекте циклоспорина раньше, чем изменение уровня креатинина крови. Измерение данного показателя может быть использовано в рутинной практике для мониторинга фильтрационной функции почек при длительном применении циклоспорина А и подбора оптимальной дозы препарата.



**Рис. 3.4.** Уровень цистатина С (ЦсС) у детей с фокально-сегментарным гломерулосклерозом при разной длительности терапии циклоспорином А (ЦсА)



**Рис. 3.5.** Корреляционная связь уровня цистатина С (ЦсС) и длительности терапии циклоспорином А (ЦсА) у детей с нефротическим синдромом

### Клинический пример

Пациент А., 14 лет.

**Диагноз:** Стероидрезистентный нефротический синдром, гематурия. Функции почек сохранены. Хроническая болезнь почек 1-й ст.

**Морфологический диагноз:** Фокально-сегментарный гломеруло-склероз.

Давность болезни на момент первой госпитализации в 2008 г. в нефрологическое отделение НИИ педиатрии ФГБНУ «НЦЗД» (в настоящее время ФГАУ «НМИЦ здоровья детей») составила 9 месяцев. Дебют болезни — с развернутой клинической картины нефротического синдрома (протеинурия до 3,8 г/л, гипоальбуминемия до 21 г/л, гиперхолестеринемия до 7,8 ммл/л, отеки периферические умеренные). Артериальной гипертензии отмечено не было. Уровень креатинина крови в дебюте нефротического синдрома — 67 мкмоль/л. СКФ, рассчитанная по формуле Шварца, — 101 мл/мин.

Терапия стероидами перорально и в сверхвысоких дозах не привела к развитию ремиссии нефротического синдрома. С целью достижения ремиссии получал терапию циклоспорином А в терапевтической дозе 3 мг/кг в сутки с июня 2007 года. Ремиссия достигнута через 4 месяца от начала терапии. Через 12 месяцев от начала лечения уровень креатинина крови был в пределах нормы — 80 мкмоль/л, СКФ 102 мл/мин, уровень ЦсС также не превышал нормальных значений — 1119 нг/мл. Через 20 месяцев от начала приема циклоспорина А в терапевтической

дозе 3 мг/кг уровень креатинина крови оставался в пределах нормы — 87 мкмоль/л, СКФ 98 мл/мин, уровень ЦсС выше нормы — 1726 нг/мл. Для предотвращения прогрессирующего нефротоксического действия иммуносупрессанта дальнейшая терапия циклоспорином А продолжена в более низкой дозе — 2 мг/кг.

При дальнейшем мониторинге почечных функций через 6 месяцев (общая длительность терапии составила 26 месяцев) уровень ЦсС был вновь в пределах нормы — 978 нг/мл. Отсутствие морфологических признаков пролонгированной терапии циклоспорином А подтверждено повторным микроскопическим исследованием биоптата почки.

Таким образом, в настоящей работе проведен анализ изменения сывороточного уровня ЦсС — альтернативного маркера состояния почечных функций у детей на разных стадиях хронической болезни почек.

Выявлено достоверно значимое повышение уровня ЦсС не только у пациентов со снижением фильтрационной функции почек, но и у детей с СКФ выше 90 мл/мин и нормальным уровнем креатинина крови в подгруппах с прогностически неблагоприятными формами почечной патологии.

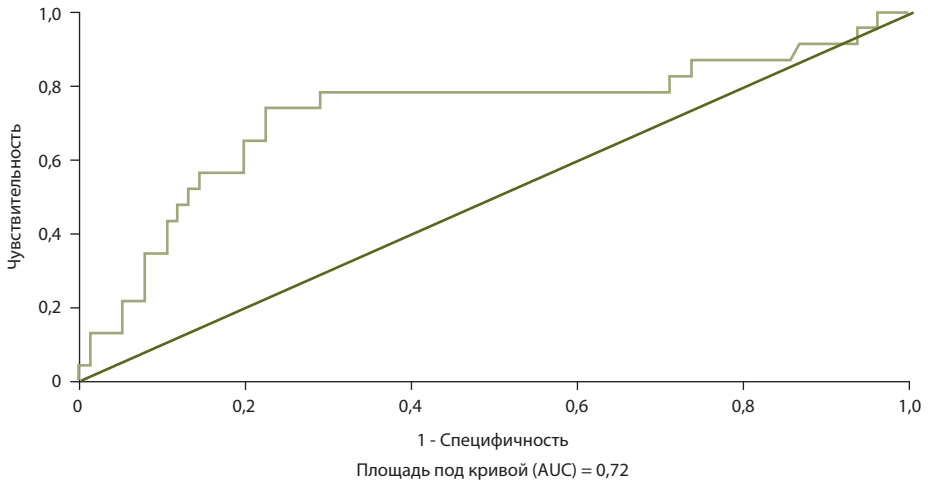
В проведенном исследовании также было показано, что цистатин С может быть использован в практике для своевременной оценки нефротоксического действия циклоспоринола, т. к. повышение этого маркера происходит раньше, чем нарастание уровня креатинина крови.

### **3.3. Определение диагностически значимых пороговых уровней цистатина С**

Для информативного использования ЦсС в рутинной практике нефролога необходимо определить диагностически значимые пороговые величины данного индикатора функций почек.

Диагностическая ценность ЦсС была определена по анализу чувствительности и специфичности метода и оценивалась с помощью построения характеристической кривой (ROC-анализ).

Была подтверждена высокая информативность показателя ЦсС (рис. 3.6), так как величина площади под кривой (AUC) достоверно выше 0,5 и равна 0,72 (0,59–0,86;  $p < 0,01$ ). Определено также прогностически значимое пороговое значение содержания ЦсС в сыворотке крови — 1288 нг/мл (чувствительность 78%, специфичность 70%).



**Рис. 3.6.** Диагностическая значимость цистатина С по данным ROC-анализа

Полученные результаты подтверждают позицию многих исследователей, что цистатин С является более ранним маркером снижения фильтрационной функции почек у детей, чем креатинин, и дают основание использовать этот показатель в рутинном исследовании функций почек для адекватной оценки возможного риска прогрессирования патологии почек в детском возрасте.



## ГЛАВА 4. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ НЕФРОСКЛЕРОЗА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

### 4.1. Патопфизиологическая роль маркеров апоптоза в прогрессировании хронической болезни почек у детей

С целью определения закономерностей, происходящих на клеточном уровне в ответ на воздействие клинических факторов прогрессирования болезней почек, нами изучен комплекс молекулярных показателей, отражающих и регулирующих процессы гибели функциональных клеток путем апоптоза. В соответствии с современными представлениями, патопфизиологию склеротических процессов в почечной ткани способны отразить биомаркеры программированной гибели клеток [145].

В настоящем исследовании индикаторы процесса клеточной гибели оценены с позиции значимости изменения их активности для прогнозирования прогрессии хронической патологии почек. В проведенном нами проспективном исследовании определены показатели апоптоза у детей на разных стадиях хронической болезни почек, а также при различных нозологических формах ХБП.

У 126 пациентов с ХБП 1–4-й стадии была установлена динамика содержания растворимых форм индикаторов рецепторного пути апоптоза (sFas-рецептор и sFas-лиганд), а также таких маркеров процесса гибели клетки, как аннексин V и цитохром C. Выявлено, что значения всех исследуемых маркеров апоптоза у детей с хронической болезнью почек 1–4-й стадии были достоверно выше, чем в группе сравнения (табл. 4.1).

**Таблица 4.1.** Динамика маркеров апоптоза у детей в зависимости от стадии хронической болезни почек (ХБП)

Пациенты	sFas-R (нг/мл)	sFas-L (нг/мл)	Аннексин V (нг/мл)	Цитохром C (нг/мл)
ХБП 1-й ст., n = 66	**0,35 ± 0,03*	**0,132 ± 0,01*	1,44 ± 0,6*	0,55 ± 0,2*
ХБП 2-й ст., n = 15	0,49 ± 0,06*	0,128 ± 0,01*	1,39 ± 0,6*	0,37 ± 0,07*
ХБП 3–4-й ст., n = 12	0,50 ± 0,03*	0,126 ± 0,01*	1,30 ± 0,2*	0,49 ± 0,06*
Группа сравнения, n = 19	0,023 ± 0,02	0,08 ± 0,04	0,23 ± 0,01	0,28 ± 0,03

*Примечание.* \* —  $p < 0,05$  с группой сравнения; \*\* —  $p < 0,05$  в сравнении с ХБП 2–4-й стадии.

Детальный анализ представленных результатов показал, что сывороточное содержание растворимой формы Fas-рецептора в 1-й стадии ХБП было достоверно ниже, чем у пациентов с ХБП 2–4-й стадии.

При этом у детей с 1-й стадией ХБП был отмечен наиболее высокий уровень растворимой формы Fas-лиганда, достоверно превышающий значения этого показателя при СКФ ниже 90 мл/мин ( $p < 0,05$ ).

Уровень цитохрома С и аннексина V у детей на всех исследуемых стадиях ХБП достоверно превышал нормальные значения, однако колебания активности данных маркеров апоптоза не были значимыми. В связи с этим стало возможным предположить, что данные показатели отражают непосредственную вовлеченность запрограммированной гибели клеток на всех стадиях прогрессирования хронической патологии почек. В соответствии со своей патофизиологической ролью в развитии апоптоза высокое содержание аннексина V, установленное в настоящем исследовании, демонстрирует наличие повреждения целостности клеточной мембраны, а превышение содержания цитохрома С свидетельствует о поражении клеточных органелл митохондрий у пациентов с прогрессирующим течением почечной патологии.

Полученные достоверные различия в содержании растворимых форм маркеров Fas-опосредованного пути развития апоптоза в зависимости от стадии ХБП дают возможность охарактеризовать степень выраженности активации рецепторного пути реализации апоптоза на разных этапах развития склеротических процессов в почечной ткани.

На основании исследования динамики медиаторов апоптоза при прогрессировании почечной патологии представилось целесообразным изучение их содержания в крови при разных нозологических формах почечной патологии в стадии болезни до начала снижения СКФ. Цель данного анализа — определение среди них наиболее информативных клеточных предикторов склеротических процессов в почке.

Так, у детей с различными формами идиопатического нефротического синдрома при СКФ  $> 90$  мл/мин были установлены изменения содержания основных показателей апоптоза. У пациентов в активную стадию стероидзависимого и стероидрезистентного нефротического синдрома содержание в сыворотке sFas-L, sFas-R, аннексина V и цитохрома С достоверно превышало нормальные значения, при этом сывороточные уровни показателей, за исключением sFas-R, были соизмеримы у пациентов как при активном стероидрезистентном, так и при стероидзависимом нефротическом синдроме. Уровень растворимой формы Fas-рецептора

у детей с прогностически неблагоприятным резистентным к стероидам нефротическим синдромом достоверно превышал аналогичный показатель у детей со стероидзависимым вариантом НС (табл. 4.2).

**Таблица 4.2.** Уровни маркеров апоптоза в сыворотке крови у детей с хронической болезнью почек 1-й стадии при активном нефротическом синдроме

Формы нефропатий	sFas-R (нг/мл)	sFas-L (нг/мл)	Аннексин V (нг/мл)	Цитохром C (нг/мл)
СРНС, n = 27	0,38 ± 0,05*	0,13 ± 0,02*	1,33 ± 0,6*	0,49 ± 0,1*
СЗНС, n = 10	**0,30 ± 0,02*	0,13 ± 0,01*	1,77 ± 0,8*	0,44 ± 0,4*
Группа сравнения, n = 19	0,023 ± 0,02	0,08 ± 0,04	0,225 ± 0,01	0,28 ± 0,03

*Примечание.* \* —  $p < 0,05$  с группой сравнения; \*\* —  $p < 0,05$  в сравнении с СРНС. СРНС/СЗНС — стероидрезистентный/стероидзависимый нефротический синдром.

В стадии ремиссии содержание sFas-L, sFas-R, аннексина V и цитохрома C достоверно не отличалось при стероидзависимом и стероидрезистентном нефротическом синдроме. Интерес представил тот факт, что превышение нормальных значений в ремиссии обоих вариантов НС выявлено только для растворимой формы Fas-рецептора. Уровни остальных изучаемых маркеров значимо не превышали нормальные значения (табл. 4.3).

**Таблица 4.3.** Уровни маркеров апоптоза в сыворотке крови у детей с хронической болезнью почек 1-й стадии при достижении ремиссии нефротического синдрома

Формы нефропатий	sFas-R (нг/мл)	sFas-L (нг/мл)	Аннексин V (нг/мл)	Цитохром C (нг/мл)
СРНС, n = 15	0,33 ± 0,08*	0,12 ± 0,03	1,99 ± 0,6	0,24 ± 0,1
СЗНС, n = 22	0,22 ± 0,05*	0,13 ± 0,02	1,72 ± 0,7	0,36 ± 0,08
Группа сравнения, n = 19	0,023 ± 0,02	0,08 ± 0,04	0,225 ± 0,01	0,28 ± 0,03

*Примечание.* \* —  $p < 0,05$  с группой сравнения. СРНС/СЗНС — стероидрезистентный/стероидзависимый нефротический синдром.

В результате исследования показателей апоптоза при **неиммунной** патологии в стадии отсутствия снижения СКФ было установлено, что уровни изучаемых показателей программированной гибели клетки также были достоверно выше нормальных значений (табл. 4.4).

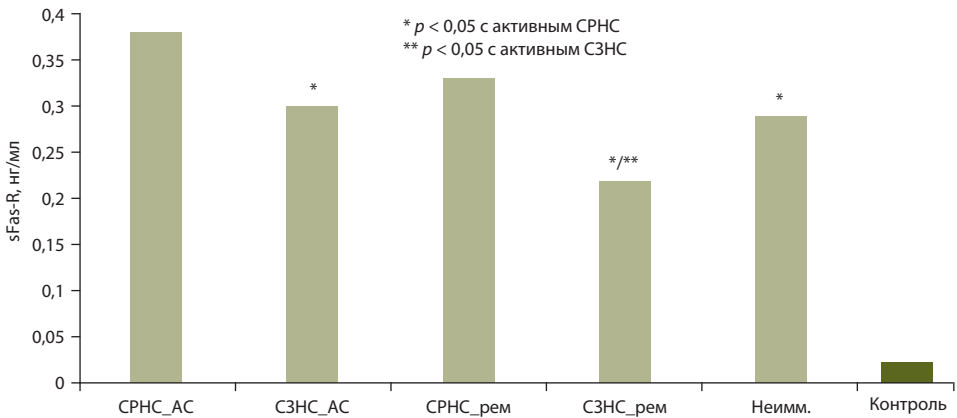
**Таблица 4.4.** Уровни маркеров апоптоза в сыворотке крови у детей с хронической болезнью почек 1-й стадии неиммунного генеза

Формы нефропатий	sFas-R (нг/мл)	sFas-L (нг/мл)	Аннексин V (нг/мл)	Цитохром С (нг/мл)
Неиммунная, n = 23	0,29 ± 0,02*	0,135 ± 0,01*	1,2 ± 0,2*	0,37 ± 0,04*
Группа сравнения, n = 19	0,023 ± 0,02	0,08 ± 0,04	0,225 ± 0,01	0,28 ± 0,03

Примечание. \* —  $p < 0,05$  с группой сравнения.

Достоверные различия сывороточного уровня при иммуноопосредованных и неиммунных нефропатиях были получены только для растворимой формы Fas-рецептора (рис. 4.1), в то время как уровни sFas-L, аннексина V, цитохрома С были сопоставимы с аналогичными показателями при активном нефротическом синдроме.

Было показано, что уровень sFas-R наиболее высок в активной стадии стероидрезистентного нефротического синдрома, достоверно превышая значения в активной стадии и ремиссии стероидзависимого НС, а также и при неиммунных нефропатиях. При достижении ремиссии резистентного к стероидам нефротического синдрома сывороточное содержание растворимой формы Fas-R уменьшается. Однако достоверной разницы между значениями исследуемого показателя в активной стадии и в ста-



**Рис. 4.1.** Уровень растворимой формы Fas-рецептора у детей с хронической болезнью почек 1-й стадии

Примечание. SRNS/CRNS\_AC — стероидрезистентный/стероидзависимый нефротический синдром, активная стадия; рем. — ремиссия; Неимм. — неиммунная форма.

дии ремиссии при данной форме нефротического синдрома выявлено не было. Полученный результат дает возможность предположить высокую активность Fas-опосредованного пути реализации апоптоза у детей при прогностически неблагоприятных формах резистентного к стероидам нефротического синдрома не только в активной стадии болезни, но и при достижении ремиссии.

В отличие от пациентов с СРНС при прогностически благоприятном стероидзависимом нефротическом синдроме было установлено значительно меньшее содержание растворимой формы Fas-R в ремиссии болезни по сравнению с активной стадией

При изучении активности маркеров апоптоза у детей во 2-й стадии ХБП было показано, что уровни sFas-L, аннексина V, цитохрома C достоверно не различались между собой у пациентов с активным нефротическим синдромом и неиммунной патологией. В то же время содержание растворимой формы sFas-R было достоверно выше у детей при СРНС, чем при нефропатиях неиммунного генеза ( $0,63 \pm 0,04$  и  $0,32 \pm 0,05$  нг/мл соответственно).

Таким образом, проведенный анализ показал высокую активность Fas-опосредованного пути реализации апоптоза, а также значимое повышение уровня аннексина V, отражающего нарушение целостности клеточной мембраны, и цитохрома C — маркера активации митохондриального пути программированной гибели клетки у детей на всех стадиях ХБП. В стадию болезни до начала снижения фильтрационной функции почек наиболее значимые колебания активности установлены для растворимой формы Fas-рецептора. Самый высокий уровень данного маркера отмечен у детей с активным резистентным к стероидам нефротическим синдромом и при прогностически неблагоприятных формах неиммунных нефропатий. Следовательно, sFas-R может быть рассмотрен в качестве раннего маркера проапоптозной активности клеток почечной ткани.

## **4.2. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии нефросклероза у детей с хронической болезнью почек**

Трансмембранные рецепторы запуска апоптоза, в первую очередь Fas-рецепторы, являются также мишенью воздействия матриксных металлопротеиназ, что обуславливает их связующую функцию в межклеточных взаимодействиях. В свою очередь, ММП играют ключевую роль в ремо-

делировании экстрацеллюлярного матрикса, расщепляя его компоненты, а также продукты распада базальных мембран и ряд биологически активных провоспалительных и просклеротических субстанций [25].

Дисбаланс активности данных протеолитических ферментов стимулирует фибротические процессы в почках. В проведенном нами исследовании было установлено нарушение нормального функционирования основных форм металлопротеиназ и их тканевого ингибитора-1 у пациентов с прогрессирующим течением хронической патологии почек.

Исследуя активность ММП-3, ММП-8, ММП-9 и ТИМП-1 у детей (табл. 4.5), было показано, что их уровни были достоверно выше нормальных на всех стадиях ХБП. Наиболее высокая активность ММП-3 и ММП-9 была диагностирована в 1-й стадии ХБП, а наиболее высокий уровень ТИМП-1 — у пациентов при СКФ ниже 60 мл/мин ( $p < 0,05$ ). Уровень ММП-8 достоверно превышал нормальные значения во всех группах, однако колебания активности этого фермента в зависимости от изменения СКФ не были значимы.

**Таблица 4.5.** Динамика матриксных металлопротеиназ и их тканевого ингибитора-1 (нг/мл) у детей в зависимости от стадии хронической болезни почек (ХБП)

Пациенты	ММП-3	ММП-8	ММП-9	ТИМП-1
ХБП 1-й ст., $n = 66$	**13,3 ± 1,7*	19,9 ± 5,1*	**349,5 ± 84*	***830,0 ± 46*
ХБП 2-й ст., $n = 15$	10,1 ± 2,8*	18,4 ± 5,8*	250,3 ± 28*	***825,6 ± 101*
ХБП 3–4-й ст., $n = 12$	8,2 ± 2,4*	18,3 ± 1,4*	248,6 ± 35*	1132 ± 116*
Группа сравнения, $n = 19$	4,2 ± 1,4	13,4 ± 2,2	127,2 ± 46	300,5 ± 87

*Примечание.* \* —  $p < 0,05$  с группой сравнения; \*\* —  $p < 0,05$  с ХБП 2-й стадии; \*\*\* —  $p < 0,05$  с ХБП 3–4-й стадии.

Учитывая разнонаправленное патофизиологическое действие матриксных протеиназ и их ингибитора, была проведена оценка их соотношения на разных стадиях ХБП.

Как показано в табл. 4.6, наиболее значимые различия активности ММП-3, ММП-9, ТИМП-1 определены в первой стадии ХБП. При этом соотношения ММП-3/ТИМП-1 и ММП-9/ТИМП-1 у этих больных не отличались от подобного коэффициента в группе здоровых пациентов. В то же время у детей с СКФ < 60 мл/мин данные соотношения были существенно ниже, чем в группе сравнения (см. табл. 4.6).

**Таблица 4.6.** Соотношение активности ММП-3, ММП-9 и ТИМП-1 у детей с хронической болезнью почек (ХБП) 1-й стадии и ХБП 3–4-й стадий

Пациенты	ММП-3/ТИМП-1 (усл. ед)	ММП-9/ТИМП-1 (усл. ед)
ХБП 1-й ст., $n = 66$	0,01	0,4
ХБП 3–4-й ст., $n = 12$	0,007	0,2
Группа сравнения, $n = 19$	0,01	0,4

Выявленные наиболее высокие уровни ММП-9 и ММП-3 и нормальные соотношения ММП-3/ТИМП-1 и ММП-9/ТИМП-1 в стадии отсутствия снижения СКФ демонстрируют высокую репаративную антисклеротическую направленность протеолитических ферментов на начальной стадии хронической болезни почек. С другой стороны, достоверное повышение уровня ТИМП-1, ингибирующего активность металлопротеиназ, резкое снижение соотношений ММП-3/ТИМП-1 и ММП-9/ТИМП-1 к 3-й стадии ХБП свидетельствуют о выраженном подавлении протеолитической активности ММП у детей при снижении СКФ < 60 мл/мин. Это приводит к накоплению компонентов ЭЦМ и, соответственно, нарастанию склеротических изменений.

В работе также изучена активность ММП и ТИМП-1 у детей с иммунной и неиммунной патологией при СКФ > 90 мл/мин (табл. 4.7).

**Таблица 4.7.** Содержание матриксных металлопротеиназ и их тканевого ингибитора-1 (нг/мл) в крови у детей с хронической болезнью почек 1-й стадии

Формы нефропатий	ММП-3	ММП-8	ММП-9	ТИМП-1
СРНС АС, $n = 27$	***17,4 ± 2,7	20,6 ± 8,5	333,5 ± 34	**987,6 ± 98*
СРНС рем., $n = 15$	***16,6 ± 1,5	16,7 ± 1,9	318,1 ± 38	741,7 ± 38
СЗНС АС, $n = 10$	***14,1 ± 2,9	17,7 ± 3,4	353,9 ± 84	**851,8 ± 84
СЗНС рем., $n = 22$	11,9 ± 2,6	17,4 ± 3,8	243,7 ± 86	682,4 ± 46
Неиммунная, $n = 23$	7,9 ± 3,9	17,4 ± 8,0	342,7 ± 61	670,4 ± 88

*Примечание.* \* —  $p < 0,05$  с активной стадией (АС) СЗНС; \*\* —  $p < 0,05$  с ремиссией (рем.) СРНС и СЗНС; \*\*\* —  $p < 0,05$  с ремиссией СЗНС. СРНС/СЗНС — стероидрезистентный/стероидзависимый нефротический синдром.

Выявлены незначительные колебания активности ММП-9 и ММП-8 у пациентов со стероидрезистентным и стероидзависимым НС как в активной стадии, так и в стадии ремиссии идиопатического нефроти-



ческого синдрома. Уровни ММП-3 при активных формах СЗНС и СРНС, а также в ремиссии СРНС достоверно не отличались между собой. В то же время они были значительно выше, чем у детей в ремиссии прогностически благоприятного стероидзависимого нефротического синдрома ( $p < 0,05$ ). Сывороточное содержание ТИМП-1 у детей в активную стадию СРНС превышало аналогичный показатель при СЗНС ( $p < 0,05$ ). Также установлено достоверное снижение содержания ТИМП-1 у детей при достижении ремиссии как при стероидрезистентном, так и при стероидзависимом варианте нефротического синдрома.

Полученный результат позволяет рассматривать тканевой ингибитор металлопротеиназ-1 в качестве наиболее чувствительного показателя среди всех изучаемых маркеров протеолиза, так как изменения его активности были обусловлены не только формой нефротического синдрома, но и стадией болезни. Необходимо подчеркнуть, что максимальные значения ТИМП-1 были отмечены при наиболее прогностически неблагоприятном активном стероидрезистентном нефротическом синдроме.

Исследование содержания в крови матриксных металлопротеиназ и их тканевого ингибитора-1 в группе детей с неиммунной патологией показало, что активность ММП-8 и ММП-9 соизмерима с аналогичными значениями у детей с активным СЗНС и СРНС. Уровень ММП-3 соответствовал значениям стадии ремиссии стероидзависимого нефротического синдрома и был, соответственно, ниже, чем в активной стадии и СЗНС, и СРНС ( $p < 0,05$ ). Активность ТИМП-1 при неиммунных нефропатиях также была ниже, чем при активном нефротическом синдроме, и была сопоставима со значениями в ремиссии НС.

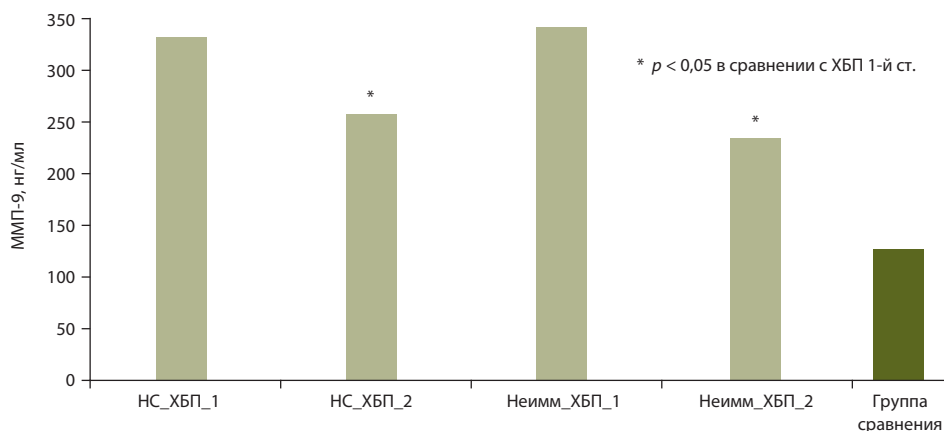
Более низкое содержание ММП-3 и ТИМП-1 в сыворотке у детей с ХБП 1-й стадии при неиммунных нефропатиях в сравнении с этими показателями при активном нефротическом синдроме дает основание констатировать меньшую выраженность процессов активации и ингибирования протеолиза компонентов ЭЦМ при неиммунном генезе патологии. Это в значительной степени обуславливает меньшую скорость прогрессирования неиммунных форм ХБП, установленную при проведении в настоящем исследовании ретроспективного анализа, представленного в *главе 3*.

Во второй стадии ХБП при сравнении уровней изучаемых матриксных протеиназ и их ингибитора достоверной разницы значений при разных типах нозологии получено не было. Такой результат дает основание говорить о единой направленности действия ММП и ТИМП-1 при прогрессировании как иммунных, так и неиммунных нефропатий. При сравнении

маркеров протеолиза у детей с 1-й и 2-й стадией ХБП были определены достоверные различия в уровнях ММП-9 и ТИМП-1 (рис. 4.2, 4.3).

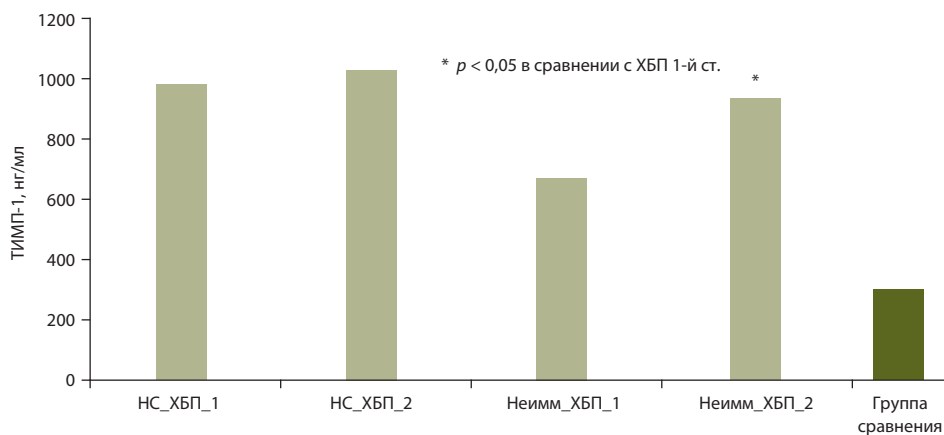
Активность ММП-9 достоверно снижалась у детей с ХБП 2-й стадии по сравнению с группой пациентов с нормальной СКФ.

Содержание ТИМП-1, наоборот, значимо увеличилось у детей с СКФ 89–60 мл/мин по сравнению с больными с СКФ > 90 мл/мин. Полученные данные свидетельствуют о преобладании процессов ингибирования протеолиза над процессами его активации при снижении СКФ ниже 90 мл/мин.



**Рис. 4.2.** Сывороточный уровень ММП-9 у детей с хронической болезнью почек (ХБП) 1-й и 2-й стадий

*Примечание.* Здесь и на рис. 4.3: НС — нефротический синдром, Неимм. — неиммунная форма.



**Рис. 4.3.** Сывороточный уровень ТИМП-1 у детей с хронической болезнью почек 1-й и 2-й стадий

Выявленные изменения подтверждают значимость баланса активности протеолитических металлопротеиназ и их ингибитора в развитии склеротических изменений в почках.

### 4.3. Просклеротические хемокины в регуляции нефросклероза у детей с хронической болезнью почек

Нарушение баланса клеточной массы, а также соотношения процессов накопления и расщепления компонентов ЭЦМ, приводящее к развитию нефросклероза, является результатом воздействия большого спектра регуляторных проапоптозных и просклеротических факторов.

Среди них ключевые позиции занимают такие биологически активные субстанции, как трансформирующий фактор роста- $\beta$ 1, фибронектин, факторы эндотелиальной дисфункции [100, 108, 166, 198].

При развитии нефросклероза инфильтрация гломерул и интерстиция мононуклеарами также определяет тяжесть повреждения почечной ткани и характеризует стадию необратимых структурных изменений почечной ткани [85, 135]. Среди основных индукторов данного процесса рассматривают моноцитарный хемоаттрактивный протеин-1.

В настоящем исследовании для расширения представления о механизмах регуляции формирования нефросклероза у детей с хронической патологией почек была дана характеристика сывороточной активности моноцитарного хемоаттрактивного протеина-1, трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1, фибронектина на разных стадиях прогрессирования патологии (табл. 4.8).

**Таблица 4.8.** Сывороточное содержание регуляторных просклеротических маркеров в крови у детей в зависимости от стадии хронической болезни почек (ХБП)

Пациенты	МХП-1 (нг/мл)	Фибронектин (мкг/мл)	ТФР- $\beta$ 1 (нг/мл)
ХБП 1-й ст., $n = 66$	**274,1 $\pm$ 19*	**161,4 $\pm$ 49*	45,7 $\pm$ 2,4*
ХБП 2-й ст., $n = 15$	**266,1 $\pm$ 78*	**256,2 $\pm$ 81*	41,8 $\pm$ 5,4*
ХБП 3–4-й ст., $n = 12$	318,8 $\pm$ 41*	340,1 $\pm$ 69*	34,5 $\pm$ 9,2*
Группа сравнения, $n = 19$	125 $\pm$ 42	108 $\pm$ 7,8	4,1 $\pm$ 0,6

Примечание.\* —  $p < 0,05$  с группой сравнения; \*\* —  $p < 0,05$  с ХБП 3–4-й стадии.

Установлено, что уровень изучаемых просклеротических маркеров на всех стадиях ХБП превышал нормальные значения ( $p < 0,05$ ). Следует отметить отсутствие различий в уровнях ТФР- $\beta 1$  у детей с ХБП 1–4-й стадии, что свидетельствует о непосредственной вовлеченности маркера в развитие склеротических процессов на всех стадиях прогрессирования патологии почек.

Необходимо констатировать, что наиболее высокое содержание МХП-1 отмечено у детей при СКФ  $< 60$  мл/мин, что также соответствует патофизиологической роли данного хемокина, отражающего выраженность мононуклеарной инфильтрации гломерулярного аппарата и интерстиция почек. Представленный анализ показал максимальное содержание в крови фибронектина у пациентов с ХБП 3–4-й стадии ( $p < 0,05$ ), что также характеризует его значимое участие в прогрессировании склеротических процессов в почке.

Проведено изучение содержания данных просклеротических агентов у детей с иммунными и неиммунными нефропатиями при СКФ  $> 90$  мл/мин (табл. 4.9).

**Таблица 4.9.** Уровни регуляторных просклеротических маркеров в крови у детей с хронической болезнью почек 1-й стадии при нефротическом синдроме

Формы нефропатий	МХП-1 (нг/мл)	Фибронектин (мкг/мл)	ТФР- $\beta 1$ (нг/мл)
СРНС АС, $n = 27$	**308,2 $\pm$ 24*	**179,4 $\pm$ 19*	**49,7 $\pm$ 2,7*
СРНС рем., $n = 15$	211,1 $\pm$ 33	158,2 $\pm$ 12	32,8 $\pm$ 6,5
СЗНС АС, $n = 10$	204,7 $\pm$ 15	152,7 $\pm$ 7,0	42,2 $\pm$ 6,0
СЗНС рем., $n = 22$	196,4 $\pm$ 19	121,0 $\pm$ 11	27,2 $\pm$ 4,3
Группа сравнения, $n = 19$	125 $\pm$ 42	108 $\pm$ 7,8	4,1 $\pm$ 0,6

*Примечание.* \* —  $p < 0,05$  с активной стадией СЗНС; \*\* —  $p < 0,05$  со стадией ремиссии СРНС. СРНС/СЗНС — стероидрезистентный/стероидзависимый нефротический синдром; АС/рем. — активная стадия/ремиссия.

Установлены максимально высокие показатели фибронектина, ТФР- $\beta 1$  и МХП-1 у детей с активным НС, достоверно превышающие значения как в активной стадии прогностически благоприятного стероидзависимого нефротического синдрома, так и в ремиссии стероидрезистентного варианта.

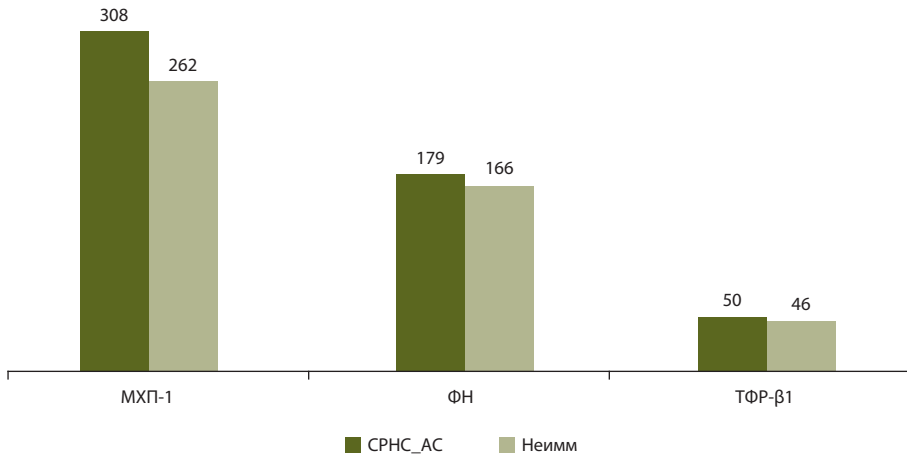
Полученные данные демонстрируют наиболее выраженную активность просклеротических хемокинов у детей в активной стадии прогностически неблагоприятного варианта нефротического синдрома.

Достоверное снижение их активности при достижении ремиссии СРНС, меньшая активность при активном стероидзависимом НС, выявленные в настоящем исследовании, позволяют рассматривать данные показатели в качестве прогностических критериев течения болезни. Высказанное нами положение о прогностической значимости МХП-1, фибронектина, ТФР-β1 было подтверждено при анализе активности данных маркеров в группе детей 1-й стадии ХБП с неиммунными нефропатиями, так как их уровни были соизмеримы с аналогичными значениями в активной стадии нефротического синдрома (рис. 4.4).

Это подтверждается и корреляционным анализом (рис. 4.5), выявившим наличие обратной связи между уровнем фибронектина и СКФ ( $R^2 = -0,7; p < 0,01$ ).

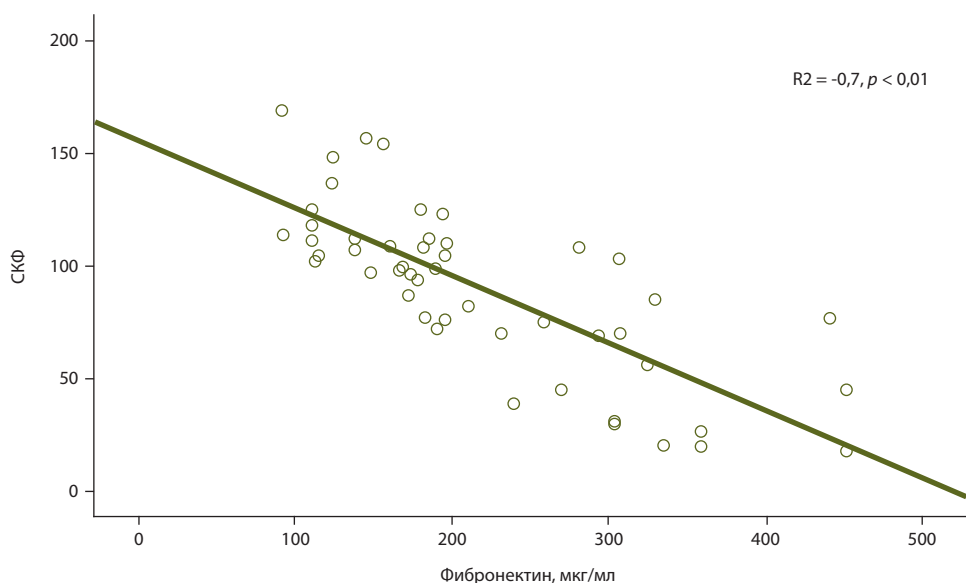
При анализе зависимости активности изучаемых просклеротических агентов у детей со 2-й стадией ХБП от нозологии, достоверной разницы значений не было выявлено (табл. 4.10).

Такой результат свидетельствует в пользу единообразия регуляции склеротических процессов при прогрессировании иммунной и неиммунной патологии.



**Рис. 4.4.** Уровни просклеротических маркеров у детей с хронической болезнью почек 1-й стадии разного генеза

*Примечание.* СРНС\_АС — стероидрезистентный нефротический синдром, активная стадия. ФН — фибронектин.



**Рис. 4.5.** Корреляция скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и сывороточного содержания фибронектина у детей с хронической болезнью почек

**Таблица 4.10.** Уровни регуляторных просклеротических маркеров у детей с хронической болезнью почек 2-й стадии

Формы нефропатий	МХП-1 (нг/мл)	Фибронектин (мкг/мл)	ТФР-β1 (нг/мл)
СРНС АС, n = 7	300,5 ± 34	238,1 ± 33	50,8 ± 6,0
Неиммунная, n = 8	278 ± 21	258,8 ± 24	48,1 ± 4,2

*Примечание.* СРНС АС — стероидрезистентный нефротический синдром, активная стадия.

Таким образом, в настоящей работе впервые дана оценка нескольким направлениям межклеточных взаимодействий, обуславливающих индукцию и развитие нефросклероза у детей с хронической патологией почек. В первую очередь продемонстрирована высокая активность рецепторного и митохондриального пути активации апоптоза у детей на всех стадиях ХБП. В то же время выявленное изменение активности протеолитических металлопротеиназ ММП-3, ММП-8, ММП-9 и тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 продемонстрировало нарушение

баланса активации и ингибирования протеолиза ЭЦМ у пациентов с прогрессирующим течением патологии почек.

Активация процессов клеточной гибели и повышенный синтез компонентов ЭЦМ определяются совокупностью воздействия группы просклеротических хемокинов. В настоящем исследовании установлена персистирующая высокая активность ключевого просклеротического индуктора — трансформирующего фактора роста- $\beta 1$  у детей на всех изучаемых стадиях ХБП (1–4-я стадии). Этот результат свидетельствует о важной роли этого биологически активного агента не только в стимуляции склеротических изменений в почечной ткани, но и в прогрессивном их развитии.

Сывороточное содержание фибронектина, одного из основных компонентов ЭЦМ, не только отражающего степень его профибротической трансформации, но и стимулирующего эти процессы, было также максимальным у детей с СКФ  $< 60$  мл/мин.

Выраженная активность в крови МХП-1 с максимальным повышением его у детей с ХБП 3–4-й стадии демонстрирует важную патофизиологическую роль моноклеарной инфильтрации почечных структур в формировании нефросклероза.

В результате изучения содержания в крови маркеров апоптоза, металлопротеиназ и их тканевого ингибитора, а также сывороточной активности просклеротических хемокинов в начальной стадии ХБП без снижения СКФ были определены чувствительные маркеры прогностически неблагоприятного течения патологии почек у детей.

Установлено, что наиболее неблагоприятному варианту патологии — активному стероидрезистентному нефротическому синдрому — свойственно максимальное повышение уровня sFas-R и ТИМП-1. Уровень этих показателей при данном варианте НС достоверно превышает значения при активном, но при этом прогностически благоприятном стероидзависимом варианте нефротического синдрома, а также при неиммунных нефропатиях. Это свидетельствует о выраженной активности Fas-опосредованного апоптоза и значимом подавлении протеолитической активности в ЭЦМ у детей с резистентным к стероидам нефротическом синдроме.

Выявленные изменения, происходящие на клеточном уровне, расширяют возможность поиска селективного терапевтического антисклеротического воздействия у пациентов на начальной стадии ХБП.

В то же время превышение нормальных уровней изучаемых просклеротических маркеров при всех вариантах иммунной и неиммунной



патологии в 1-й стадии ХБП, а также отсутствие различий их значений на 2-й стадии ХБП свидетельствуют об идентичности развития молекулярных просклеротических процессов у детей при хронической патологии любого генеза. Данное заключение, полученное в результате проведенной работы, формирует патофизиологическое обоснование применения концепции хронической болезни почек в детском возрасте.

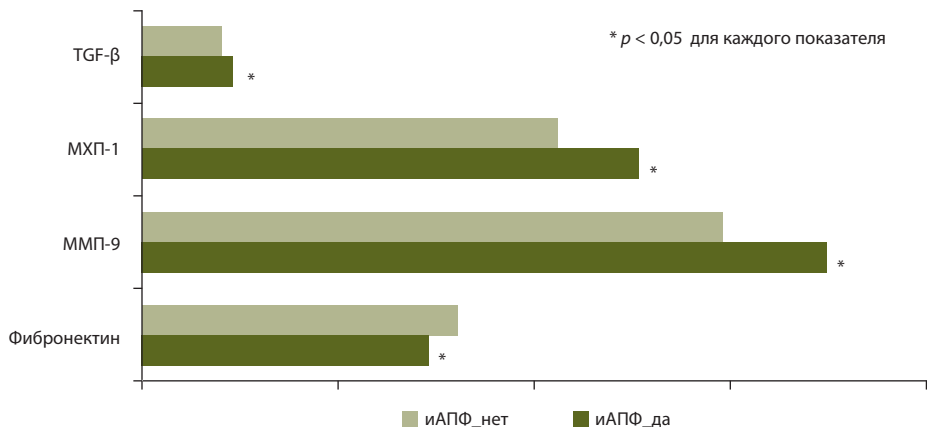
#### **4.4. Влияние нефропротективной терапии на клеточные процессы формирования нефросклероза**

Современные исследования различных видов повреждения почечной ткани показали, что применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента оказывает влияние на прогрессирование болезней почек, уменьшая протеинурию, инфильтрацию ткани почек воспалительными клетками и, соответственно, замедляя развитие фиброза. Однако до конца не изучены механизмы, в том числе и межклеточного взаимодействия, обуславливающие данное воздействие этих препаратов [140].

Для расширения представлений о молекулярных основах нефропротективного воздействия терапии путем ингибирования ангиотензинпревращающего фермента были изучены основные показатели апоптоза, активность протеолитических металлопротеиназ, а также содержание фибронектина, МХП-1 и ТФР- $\beta$ 1 в крови у детей с ХБП 1-й стадии.

Для анализа было выбрано 9 пациентов с неиммунными нефропатиями без артериальной гипертензии. Средний уровень протеинурии у них составил  $0,4 \pm 0,04$  г/сут. С антипротеинурической целью данные больные получали фозиноприл в дозе  $0,2 \pm 0,03$  (0,1–0,3) мг/кг в сутки. В группу сравнения вошли 11 пациентов с сопоставимым средним уровнем протеинурии —  $0,3 \pm 0,09$  г/сут без артериальной гипертензии и без терапии ингибиторами АПФ.

Было показано, что у детей, получающих ингибитор АПФ, уровни просклеротических хемокинов фибронектина, МХП-1 и ТФР- $\beta$ 1 были достоверно ниже, а уровень протеолитической активности, характеризующийся содержанием ММП-9, наоборот, достоверно выше по сравнению с детьми, у которых данная терапия не проводилась (рис. 4.6). Уровень Fas-R у детей без терапии иАПФ был выше, чем у тех, кто планово получал нефропротективную терапию, но без достоверной разницы в значениях показателя.



**Рис. 4.6.** Влияние терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) на содержание просклеротических хемокинов и MMP-9 у детей с хронической болезнью почек 1-й стадии

При этом обращало на себя внимание, что при контрольном обследовании через 6 месяцев уровень протеинурии у пациентов, получающих фозиноприл, достоверно снизился до  $0,2 \pm 0,07$  г/сут.

Данный анализ позволил описать один из основных аспектов антипротеинурического и, соответственно, антифиброзирующего действия блокады ангиотензинпревращающего фермента: уменьшение активности просклеротических субстанций и усиление протеолитической активности во внеклеточном матриксе.

Полученные данные согласуются с результатами ретроспективного анализа (см. главу 3), продемонстрировавшего значимо более длительный период до снижения СКФ  $< 60$  мл/мин у детей, получавших нефропротективную терапию ингибиторами АПФ. Выявленные закономерности обуславливают значимость клеточных маркеров для оценки прогноза почечной патологии, оценки эффективности и целесообразности нефропротективного лечения.

#### 4.5. Эндотелиальная дисфункция как фактор прогрессирования хронической болезни почек у детей

Роль эндотелиальной дисфункции (ЭД) как одного из возможных факторов риска прогрессирования почечной патологии широко обсуж-

дается в настоящее время. Это обусловлено многогранностью спектра выполняемых эндотелием физиологически значимых функций, нарушение которых приводит к изменению гемоваскулярного гомеостаза, стимуляции воспаления; нарушению обмена ЭЦМ [79, 168].

В настоящем исследовании были прицельно изучены аспекты потенциального нефросклеротического действия эндотелиальной дисфункции — вазоконстрикция и нарушение протеолиза экстрацеллюлярного матрикса. С этой целью у детей на разных стадиях ХБП были изучены следующие маркеры эндотелиальной дисфункции:

- 1) сывороточный уровень ПАИ-1-АГ, который участвует не только в процессах фибринолиза, но также обладает просклеротическим эффектом, влияя на клеточную миграцию и обмен внеклеточного матрикса, в первую очередь через активность матриксных металлопротеиназ;
- 2) сывороточный уровень Эт-1, одного из наиболее мощных вазоактивных субстратов;
- 3) сывороточное содержание оксида азота, играющего центральную роль в обеспечении сосудистого тонуса.

Эндотелиальная дисфункция — это, прежде всего, дисбаланс между продукцией вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов, с одной стороны, и вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных субстанций — с другой. В связи с этим несомненный интерес представил анализ не только динамики изменений синтеза основного сосудорасширяющего соединения, вырабатываемого эндотелием — оксида азота (NO), — и основного вазоконстриктора — эндотелина-1, но и определение их соотношения у детей при изменении СКФ.

Как было показано (табл. 4.11) уровень ПАИ-1-АГ не превышал нормальные значения в группе детей с СКФ > 90 мл/мин, однако достоверно увеличивался по мере снижения СКФ, что может свидетельствовать об активном усилении его участия в прогрессировании склеротических процессов в почечной ткани. Содержание эндотелина-1 было выше нормы у детей на всех стадиях ХБП, что демонстрирует большое прогностическое значение вазоконстрикции на всех этапах формирования нефросклероза.

В то же время максимальный уровень оксида азота у детей до снижения СКФ ниже 90 мл/мин позволяет говорить о значимой компенсаторной вазодилатационной способности эндотелия. Сопоставление соотношения NO/Эт-1 у больных при СКФ > 90 мл/мин с контрольной группой указывает на отсутствие разницы по данному показателю у больных

с нормальной фильтрационной функцией. Следует предположить, что высокий уровень оксида азота способствует торможению нарушения функции эндотелия, обусловленного гиперпродукцией эндотелина-1, что является благоприятным в данной ситуации фактором. По мере прогрессирования ХБП и снижения СКФ продукция оксида азота значительно уменьшалась, что сопровождалось существенным снижением соотношения NO/Эт-1 и преобладанием вазопрессорного эндотелина, т. е. формированием эндотелиальной дисфункции.

**Таблица 4.11.** Динамика маркеров эндотелиальной дисфункции у детей в зависимости от стадии хронической болезни почек (ХБП)

Пациенты	ПАИ-1-АГ (нг/мл)	Эт-1 (фмоль/мл)	Оксид азота (мкмоль/л)	Оксид азота/ Эт-1
ХБП 1-й ст., <i>n</i> = 66	43,8 ± 3,6	0,46 ± 0,05*	53,23 ± 2,3*/***	111,14 ± 7,1/***
ХБП 2-й ст., <i>n</i> = 15	**57,4 ± 4,2*	0,46 ± 0,04*	**30,39 ± 2,9*	**63,18 ± 6,9*
ХБП 3–4-й ст., <i>n</i> = 12	**102,4 ± 10,1*/***	0,56 ± 0,05*	**20,17 ± 4,3/***	**34,32 ± 6,1*/***
Группа сравнения, <i>n</i> = 19	45,2 ± 3,1	0,26 ± 0,03	24,09 ± 3,5	90,16 ± 11,5

*Примечание.* \* —  $p < 0,05$  с группой сравнения; \*\* —  $p < 0,05$  с ХБП 1-й стадии; \*\*\* —  $p < 0,05$  с ХБП 2-й стадии.

Полученные результаты позволяют говорить о том, что факторы эндотелиальной дисфункции активно вовлечены в патологический процесс развития нефросклероза.

Для выявления возможной прогностической ценности ЭД были исследованы ее маркеры у детей при почечной патологии в стадии отсутствия снижения скорости клубочковой фильтрации (табл. 4.12).

Были установлены следующие закономерности: уровень ПАИ-1-АГ не превышал нормальных значений как при иммунной, так и неиммунной формах патологии почек. Уровень эндотелина-1 был достоверно выше нормы у детей при активном стероидзависимом и стероидрезистентном НС, а также при неиммунных формах нефропатий. При этом в ремиссию НС уровень Эт-1 снижался, но при этом оставался также выше нормы.

**Таблица 4.12.** Содержание маркеров эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови у детей с нефропатиями иммунного и неиммунного генеза при скорости клубочковой фильтрации > 90 мл/мин

Формы нефропатий	ПАИ-1-АГ (нг/мл)	ЭТ-1 (фмоль/мл)	Оксид азота (мкмоль/л)
Неиммунная, $n = 23$	$29,2 \pm 12,8$	$0,46 \pm 0,06$	$48,1 \pm 4,8^*$
СРНС АС, $n = 27$	$46,7 \pm 15,9$	$0,52 \pm 0,07^*$	$44,9 \pm 3,6^*$
СРНС рем., $n = 15$	$49,7 \pm 7,8$	$0,32 \pm 0,04$	$26,5 \pm 3,5$
СЗНС АС, $n = 10$	$55,6 \pm 15$	$0,63 \pm 0,08^*$	$47,2 \pm 6,0^*$
СЗНС рем., $n = 22$	$32,2 \pm 13$	$0,39 \pm 0,2$	$26,2 \pm 3,2$
Группа сравнения, $n = 19$	$45,2 \pm 3,1$	$0,26 \pm 0,03$	$24,09 \pm 3,5$

*Примечание.* \* —  $p < 0,05$  с группой сравнения. СРНС/СЗНС — стероидрезистентный/стероидзависимый нефротический синдром, АС/рем. — активная стадия/ремиссия.

Уровень оксида азота тоже достоверно превышал нормальные значения у детей с активным нефротическим синдромом и неиммунными болезнями. Повышение данного вазодилатационного агента, вероятно, обусловлено компенсаторной реакцией в ответ на гиперпродукцию эндотелина-1. В стадии ремиссии отмечена нормализация данного показателя.

Отсутствие значимых различий показателей ЭД у детей с активным нефротическим синдромом и неиммунными нефропатиями позволило высказать предположение о единонаправленности ее патологического воздействия у детей с разными нозологическими формами хронической патологии.

В пользу данного предположения свидетельствовало изменение соотношения изучаемых маркеров эндотелиальной дисфункции в зависимости от степени выраженности артериальной гипертензии и протеинурии — симптомов, характерных для течения прогностически неблагоприятных форм нефропатий любого генеза.

Так, было показано, что содержание в крови ПАИ-1-АГ, ЭТ-1, оксида азота у детей с ХБП 1-й стадии зависит от наличия и степени выраженности артериальной гипертензии.

Проведенный анализ показал, что уровни всех исследуемых маркеров эндотелиальной дисфункции при наличии артериальной гипертензии как 1-й, так и 2-й степени значимо превышали значения этих показателей у детей без повышения АД. Необходимо отметить также, что у пациен-

тов при отсутствии артериальной гипертензии уровни ПАИ-1-АГ, Эт-1 и оксида азота не превышали нормальных значений (табл. 4.13).

**Таблица 4.13.** Содержание маркеров эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови у детей с хронической болезнью почек 1-й стадии в зависимости от наличия артериальной гипертензии

Пациенты с/без АГ	ПАИ-1-АГ (нг/мл)	Эт-1 (фмоль/мл)	Оксид азота (мкмоль/л)
Без АГ, $n = 54$	$39,6 \pm 3,9$	$0,34 \pm 0,06$	$26,3 \pm 5,0$
АГ 1-й степени, $n = 29$	$**51,5 \pm 4,9^*$	$**0,53 \pm 0,08^*$	$**44,6 \pm 6,9^*$
АГ 2-й степени, $n = 14$	$**69,2 \pm 4,9^*$	$**0,51 \pm 0,1^*$	$**66,3 \pm 7,6^*$
Группа сравнения, $n = 19$	$45,2 \pm 3,1$	$0,26 \pm 0,03$	$24,09 \pm 3,5$

*Примечание.* \* —  $p < 0,05$  с группой сравнения; \*\* —  $p < 0,05$  с группой без артериальной гипертензии (АГ).

Получены также достоверные умеренной степени выраженности корреляции между уровнем Эт-1 и ПАИ-1-АГ и артериальной гипертензией ( $R^2 = 0,5$  и  $R^2 = 0,4$  соответственно;  $p < 0,01$ ).

Было также проанализировано содержание изучаемых параметров у гетерогенной группы детей с СКФ  $> 90$  мл/мин при разной степени выраженности протеинурии.

Установлено, что при наиболее выраженной протеинурии более 3 г/сут отмечается достоверное превышение нормы всех трех изучаемых маркеров ЭД. При этом уровни ПАИ-1-АГ и оксида азота были выше не только значений контрольной группы, но и показателей у пациентов с небольшой протеинурией (менее 1 г/сут;  $p < 0,05$ ).

В то же время следует отметить, что даже и при минимальной протеинурии выявлено достоверно значимое повышение уровня Эт-1 и, вероятно, компенсаторно оксида азота. Это дает основание говорить о вовлеченности ЭД в развитие прогностически неблагоприятных форм нефропатий, даже при их минимальной клинической активности (табл. 4.14).

Следовательно, можно предположить, что не исключая участия ЭД в патогенезе различных форм ХБП, степень ее патологического влияния как при иммуноопосредованных, так и неиммунных формах нефропатий обусловлена выраженностью прогностически неблагоприятных клинических факторов — артериальной гипертензии и протеинурии.

**Таблица 4.14.** Содержание маркеров эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови у детей с хронической болезнью почек 1-й стадии при разной степени выраженности протеинурии

Пациенты с протеинурией	ПАИ-1-АГ (нг/мл)	Эт-1 (фмоль/мл)	Оксид азота (мкмоль/л)
Протеинурия менее 1 г/сут, $n = 43$	$39,3 \pm 8,2$	$0,56 \pm 0,06^*$	$46,9 \pm 6,0^*$
Протеинурия 1–3 г/сут, $n = 17$	$48,2 \pm 8,1$	$0,68 \pm 0,1^*$	$51,1 \pm 0,3^*$
Протеинурия более 3 г/сут, $n = 37$	$^{**}58,2 \pm 6,2^*$	$0,54 \pm 0,08^*$	$^{**}71,7 \pm 21,4^*$
Протеинурия отсутствует (группа сравнения; $n = 19$ )	$45,2 \pm 3,1$	$0,26 \pm 0,03$	$24,09 \pm 3,5$

*Примечание.* \* —  $p < 0,05$  с группой сравнения; \*\* —  $p < 0,05$  с группой при протеинурии  $< 1$  г/сут.

Помимо непосредственного воздействия ЭД на развитие хронической иммунной и неиммунной формы болезни почек, следует отметить и ее вовлечение в патологический каскад межклеточных взаимодействий, характерных для хронической болезни почек. Это было подтверждено в проведенном многофакторном дисперсионном анализе, в котором установлена связь между ПАИ-1-АГ и группой показателей, регулирующих межклеточное взаимодействие: ТИМП-1, sFAS-лиганд, ММП-3, МХП-1. Также было показано, что существует связь между уровнем эндотелина-1 и комплексным изменением содержания ТИМП-1, sFAS-рецептора ( $p < 0,05$ ). Данный анализ указывает на наличие взаимодействия между процессами клеточной гибели, протеолиза и эндотелиальной дисфункции.

Таким образом, следует констатировать, что эндотелиальная дисфункция может рассматриваться как один из основных факторов, определяющих прогрессирование патологического почечного процесса.

Нарушение нормального функционирования эндотелия не только непосредственно влияет на развитие и прогрессирование патологического процесса, но и определяет взаимодействие процессов регуляции клеточной массы и компонентов ЭЦМ, тем самым обладая многогранными просклеротическими эффектами.

Зависимость активности маркеров ЭД от степени выраженности основных клинических факторов прогрессирования — протеинурии и артериальной гипертензии — свидетельствует в пользу универсальности ее влияния на формирование нефросклероза.



## ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ТЕМПОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Для установления закономерностей в скорости прогрессирования хронической болезни почек до необратимой 3-й стадии ХБП и определения рисков достижения конечной 5-й стадии ХБП был проведен ретроспективный анализ историй болезни 145 детей (66 девочек, 79 мальчиков) с прогностически неблагоприятными формами нефропатий. Средний возраст пациентов составил  $11 \pm 4$  года. В данный анализ были включены пациенты как с прогностически неблагоприятными формами нефротического синдрома (65 — с морфологической основой фокально-сегментарного гломерулосклероза и 10 — с мембранопролиферативным гломерулонефритом 1-го типа), так и дети с различными неиммунными нефропатиями ( $n = 70$ ), сопровождающимися выраженным повреждением, в первую очередь тулубоинтерстициального аппарата почки. В группу пациентов с неиммунной патологией также были включены дети с врожденными пороками развития почек и мочевых путей (табл. 5.1). Средний период наблюдения за пациентами, включенными в ретроспективный анализ, составил  $7,7 \pm 3,9$  (2–16) года.

**Таблица 5.1.** Распределение пациентов по стадиям хронической болезни почек (ХБП) на момент окончания периода наблюдения

Клинический диагноз	ХБП 1-й ст.	ХБП 2-й ст.	ХБП 3-й ст.	ХБП 4-й ст.	ХБП 5-й ст.
СРНС с морфологической основой ФСГС	45	2	3	1	14
СРНС с морфологической основой МПГН	5	-	-	-	5
Рефлюкс-нефропатия	2	-	10	2	2
Состояние после перенесенного ГУС	2	-	8	1	-
Наследственный нефрит	5	1	3	1	4
Нефронофтиз	-	-	1	-	2
Ренальный тубулярный ацидоз	1	-	-	-	-
Хронический интерстициальный нефрит	-	-	2	2	-
Нефросклероз в исходе острого тубулярного некроза	-	-	-	-	1
Цистиноз	2	-	2	2	1
Поликистоз почек, аутосомно-рецессивный вариант	2	-	6	-	-

**Таблица 5.1. Продолжение**

Клинический диагноз	ХБП	ХБП	ХБП	ХБП	ХБП
	1-й ст.	2-й ст.	3-й ст.	4-й ст.	5-й ст.
Поликистоз почек, аутосомно-доминантный вариант	4	-	-	-	-
Агенезия правой почки в сочетании с кистозной дисплазией левой почки	-	-	-	-	1
Двусторонняя гипоплазия почек	-	-	-	-	1
Двусторонний мегауретер	-	-	-	-	1

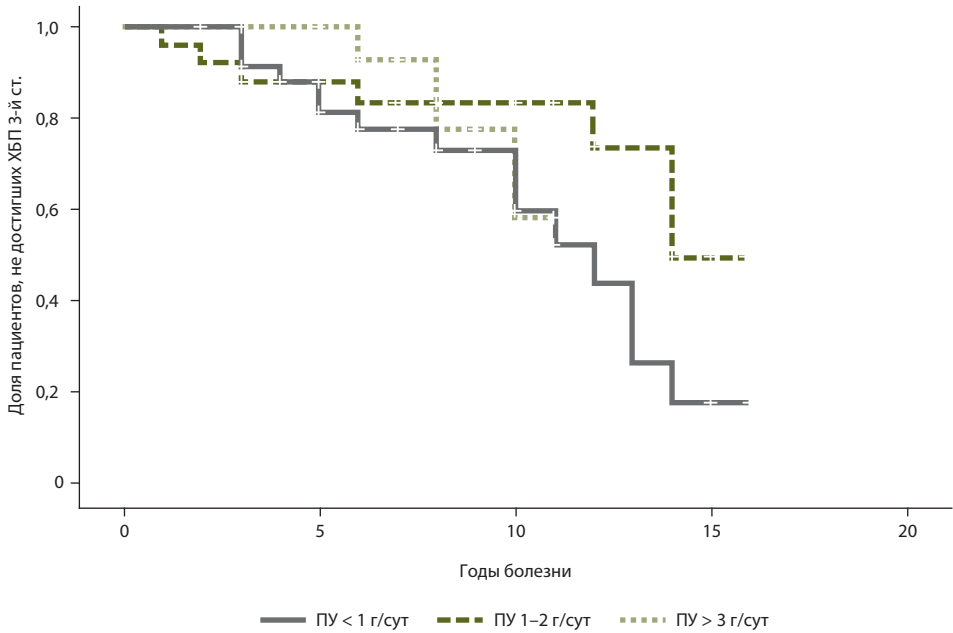
*Примечание.* СРНС — стероидрезистентный нефротический синдром, ФСГС — фокально-сегментарный гломерулосклероз, МПГН — мембранопролиферативный гломерулонефрит, ГУС — гемолитико-уремический синдром.

Как показано в табл. 5.1, за период наблюдения достижение второй стадии ХБП отмечено в трех случаях (2 ребенка с ФСГС, 1 — с наследственным нефритом); третьей стадии — у 3 детей с ФСГС и 32 пациентов с неиммунными нефропатиями; четвертой стадии — у 1 ребенка с ФСГС, 8 детей с неиммунными болезнями; пятой стадии — у 32 детей (у 19 — в исходе нефротического синдрома, у 13 — в исходе неиммунных нефропатий).

Дальнейший анализ был направлен на определение скорости прогрессирования ХБП различного генеза и установление основных факторов риска развития этого процесса. Для определения особенностей течения и прогрессирования хронической почечной патологии методом Каплана–Мейера была изучена длительность периода от дебюта болезни до достижения 3-й стадии ХБП, а также определены основные клинические предикторы, определяющие скорость прогрессирования патологии. Выбор достижения 3-й стадии ХБП в качестве конечной точки в данном исследовании был обусловлен тем, что именно снижение СКФ ниже 60 мл/мин является необратимым.

## **5.1. Влияние протеинурии на скорость прогрессирования хронической болезни почек у детей**

Было проанализировано влияние ключевого фактора прогрессирования ХБП — персистирующей протеинурии — на скорость снижения почечных функций у детей (рис. 5.1). Все пациенты были разделены в зависимости от уровня протеинурии на 3 категории:



**Рис. 5.1.** Динамика прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) у детей в зависимости от уровня персистирующей протеинурии (ПУ)

- 1) с протеинурией нефротического уровня  $> 3$  г/сут ( $n = 39$ );
- 2) с протеинурией  $1-2$  г/сут ( $n = 35$ );
- 3) с протеинурией  $< 1$  г/сут ( $n = 71$ ).

В группу с протеинурией более  $3$  г/сут были включены дети с активным стероидрезистентным нефротическим синдромом, а также пациенты с наследственным нефритом, клинически проявляющимся гематурией в сочетании с нефротическим синдромом.

Группу с умеренной протеинурией ( $1-2$  г/сут) составили пациенты с наследственным нефритом, состоянием после перенесенного гемолитико-уремического синдрома, а также дети с умеренной активностью ФСГС.

В группу с протеинурией  $< 1$  г/сут были объединены больные с различной неиммунной патологией, а также пациенты, достигшие ремиссии нефротического синдрома.

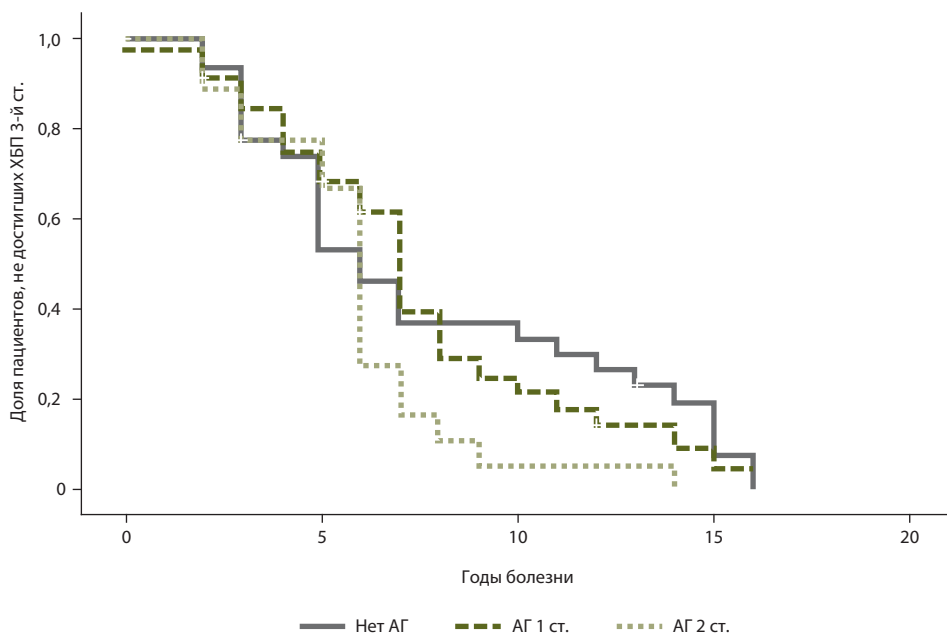
Проведенный анализ показал, что при стойкой протеинурии более  $3$  г/сут прогрессивное снижение СКФ ниже  $60$  мл/мин в среднем происходит через  $7,8 \pm 0,44$  ( $6-10$ ) года от дебюта болезни. Это достоверно быстрее, чем при протеинурических формах нефропатий с более низким уровнем протеинурии:  $11,1 \pm 0,9$  ( $9-12$ ) года при персистирующей

протеинурии в пределах 1–2 г/сут и  $10,9 \pm 0,7$  (4–12) года при протеинурии не более 1 г/сут. У детей с врожденными аномалиями развития почек даже при минимальном уровне протеинурии отмечалось быстрое (не более 4 лет) прогрессирование ХБП до 3-й стадии, обусловленное изначально выраженным поражением почечной ткани.

## 5.2. Влияние артериальной гипертензии на скорость прогрессирования хронической болезни почек у детей

Для большинства прогностически неблагоприятных форм нефропатий артериальная гипертензия также рассматривается как патогномичный признак и один из ключевых факторов, ускоряющих прогрессирование болезни.

Нами было показано, что артериальная гипертензия 2-й степени, диагностируемая от дебюта болезни, оказывает значимое влияние на увеличение скорости прогрессирования нефропатий (рис. 5.2). Средний срок достижения 3-й стадии ХБП у этих больных составил  $6,9 \pm 0,7$  года, что достоверно меньше, чем у пациентов без артериальной гипертензии



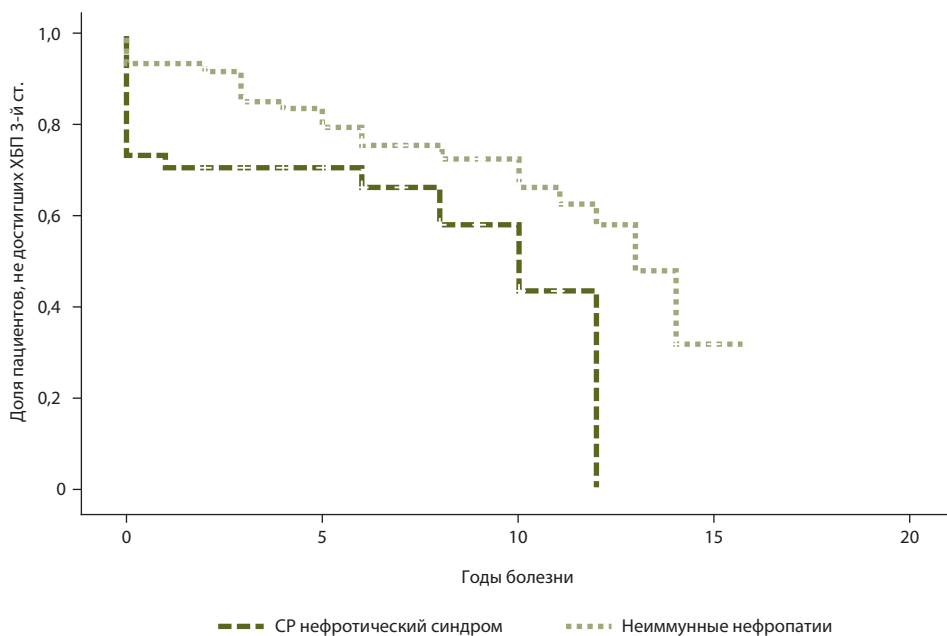
**Рис. 5.2.** Динамика прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) у детей в зависимости от наличия артериальной гипертензии (АГ) в дебюте болезни

в дебюте болезни или при наличии АГ 1-й степени —  $8,7 \pm 0,7$  и  $8,6 \pm 0,7$  соответственно ( $p < 0,05$ ).

Следует констатировать, что в нашем исследовании возраст и пол ребенка, возраст дебюта болезни не оказали значимого воздействия на скорость прогрессирования ХБП ( $p = 0,08$ ).

### 5.3. Влияние генеза патологии на скорость прогрессирования хронической болезни почек у детей

Далее для более подробного изучения особенностей течения нефропатий различного генеза дети были разделены в зависимости от основной патологии на 2 группы: пациенты с идиопатическим нефротическим синдромом и пациенты с неиммунными нефропатиями (рис. 5.3). У детей с нефротическим синдромом средний период прогрессирования до ХБП 3-й стадии составил  $7,9 \pm 0,9$  года (минимальный период 6 лет, максимальный — 14 лет), у детей с неиммунной патологией этот срок достоверно больше —  $11,2 \pm 0,7$  года (минимальный период 8 лет, максимальный — 16 лет;  $p < 0,05$ ).



**Рис. 5.3.** Темпы достижения 3-й стадии хронической болезни почек (ХБП) при стероидрезистентном (СР) нефротическом синдроме и неиммунной патологии

Полученные данные позволяют говорить о более низких темпах прогрессирования неиммунных нефропатий в детском возрасте по сравнению с неблагоприятными формами нефротического синдрома.

Дальнейшее детальное изучение течения данных вариантов патологии позволило установить ряд прогностически значимых закономерностей.

### **5.3.1. Особенности прогрессирования различных стероидрезистентных нефротических синдромов у детей**

Группу пациентов с **нефротическим синдромом** составили 75 больных, из них 65 с морфологическим диагнозом фокально-сегментарного гломерулосклероза, 10 — с мембранопролиферативным гломерулонефритом I-го типа.

У 63 пациентов в активной стадии НС с морфологической основой ФСГС при отсутствии снижения СКФ, подтвержденным при первичном обследовании в нефрологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», проводилась иммуносупрессивная терапия циклоспорином А (ЦсА) в средней дозе 3,9 (3–5) мг/кг в сутки. Для индукции ремиссии у 54 из них была выполнена пульс-терапия метилпреднизолоном внутривенно 30 мг/кг № 3–9. Ремиссия нефротического синдрома была достигнута у 43 пациентов (68%).

При исследовании темпов прогрессирования нефротического синдрома было показано, что у 100% детей, достигших ремиссии ФСГС в условиях приема ЦсА, отсутствует снижение СКФ к концу периода наблюдений. Период наблюдений за детьми, достигшими ремиссии НС, составил в среднем 7,5 лет; минимальный период наблюдения — 5 лет, максимальный — 13 лет. Средняя длительность терапии циклоспорином А у них составила 3 года 2 месяца.

У 2 детей (1%) с ФСГС, госпитализированных в нефрологическое отделение НЦЗД уже во второй стадии ХБП, иммуносупрессивная терапия не проводилась.

Также была дана оценка дальнейшему течению болезни у 20 пациентов с ФСГС (31%), у которых на фоне терапии циклоспорином А в среднетерапевтической дозе не была достигнута ремиссия нефротического синдрома (средняя длительность терапии — 11,9 (9–19) месяца).

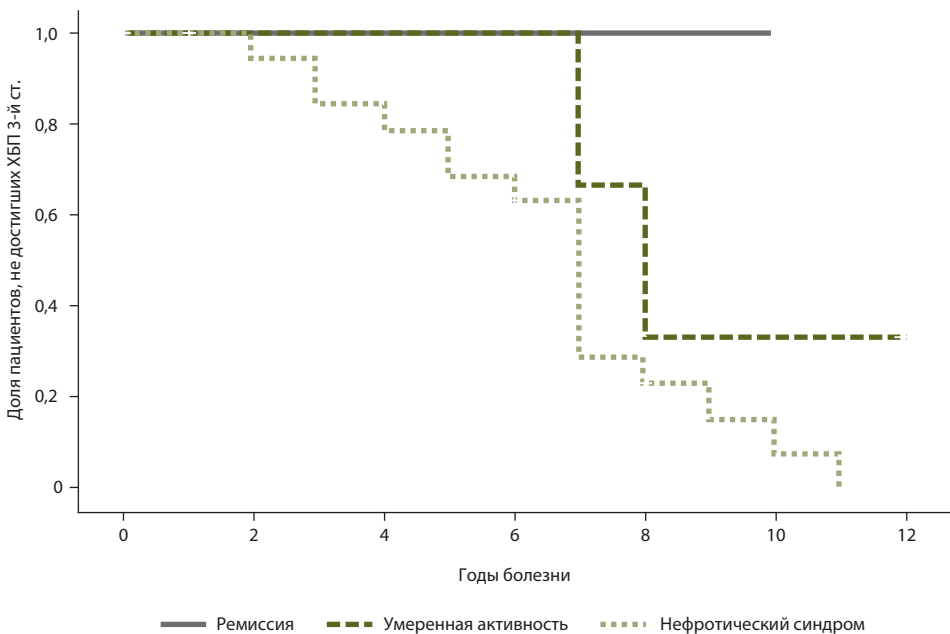
В 6 случаях отмечена стабилизация активности нефротического синдрома: уровень протеинурии был ниже 3 г/сут и колебался в пределах

1–2 г/сут. Среди этих детей с умеренной активностью НС последующее снижение СКФ ниже 60 мл/мин выявлено в 3 случаях (33%). У 2 из них к моменту окончания исследования была констатирована 3-я стадия ХБП, у 1 — 5-я.

В среднем период до снижения СКФ ниже 60 мл/мин при умеренной протеинурии (1–2 г/сут) составил 7 лет. У 3 пациентов с сохраняющейся протеинурией в пределах 1–2 г/сут к моменту окончания наблюдения, равному в среднем 9 (5–12) годам, снижения СКФ не было отмечено.

У 12 пациентов с ФСГС на фоне терапии ЦсА (средняя длительность 14 (8–18) месяцев) сохранялась высокая степень протеинурии — более 3 г/сут. У всех детей отмечено прогрессирование ФСГС: 3-я стадия ХБП к моменту окончания наблюдения диагностирована в 4 случаях, 4-я стадия — у 2 больных, 5-я стадия — у 6 (рис. 5.4). Медиана периода до снижения СКФ ниже 60 мл/мин у детей с сохранением высокой активности нефротического синдрома составила 6 лет. Длительность наблюдения в среднем была равна 8 (6–11) годам.

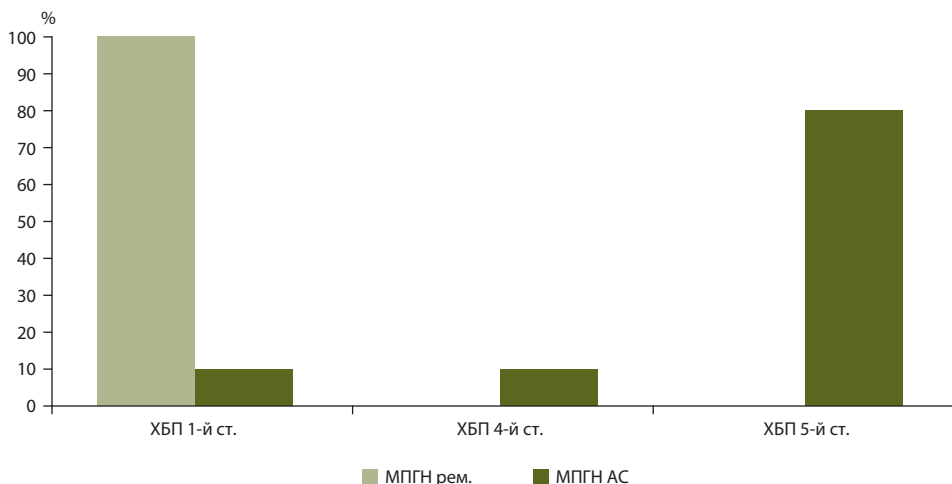
Проведенный ретроспективный анализ показал, что при достижении ремиссии ФСГС в условиях терапии циклоспорином А в 100% случаев отсутствует прогрессирование болезни в среднем в течение 7,5 лет.



**Рис. 5.4.** Динамика прогрессирования фокально-сегментарного гломерулосклероза в зависимости от эффективности терапии циклоспорином А

При снижении активности НС с сохранением умеренной протеинурии (1–2 г/сут) сохранение СКФ > 90 мл/мин констатируется в течение 7 лет у 67% детей. При неэффективности терапии ЦсА снижение СКФ < 60 мл/мин наступает в среднем через 6 лет от дебюта болезни.

В катамнестическое исследование также были включены 10 детей с мембранопролиферативным гломерулонефритом 1-го типа. В связи с активным нефротическим синдромом всем детям проводилась патогенетическая терапия микофенолата мофетилом (ММФ) в средней дозе 1000 мг/м<sup>2</sup>. У 4 детей отмечено снижение уровня протеинурии ниже 1 г/сут и достижение полной или частичной ремиссии болезни. Общая длительность приема иммуносупрессанта составляла 2 года 5 месяцев. Средняя продолжительность наблюдения за данными детьми была равна 6 годам. К окончанию периода наблюдения не было отмечено снижения СКФ ниже 90 мл/мин ни в одном случае. У 6 детей с мембранопролиферативным гломерулонефритом (МППН) 1-го типа диагностирована резистентность к проводимой терапии ММФ (средняя длительность приема ММФ — 1 год 9 месяцев). У пяти из этих пациентов отмечено прогрессирование болезни: до 5-й стадии ХБП — у 4, до 4-й стадии — у 1. У одного пациента на момент окончания периода наблюдения снижения СКФ не выявлено. Средняя длительность наблюдения за детьми, резистентными к терапии ММФ, составила 6 лет (рис. 5.5).



**Рис. 5.5.** Динамика изменения стадий хронической болезни почек (ХБП) у детей с мембранопролиферативным гломерулонефритом (МППН) в зависимости от эффективности терапии микофенолата мофетилом

*Примечание.* АС/рем. — активная стадия/ремиссия.



Следовательно, при достижении ремиссии на фоне терапии ММФ в течение 6 лет в 100% случаев отсутствует прогрессирование МПГН. При неэффективности данной терапии у большинства детей отмечается прогрессивное снижение фильтрационной функции почек в течение 6 лет.

Полученные результаты демонстрируют зависимость темпов прогрессирования неблагоприятных форм нефротического синдрома у детей от уровня персистирующей протеинурии, обусловленной эффективностью проводимой патогенетической терапии.

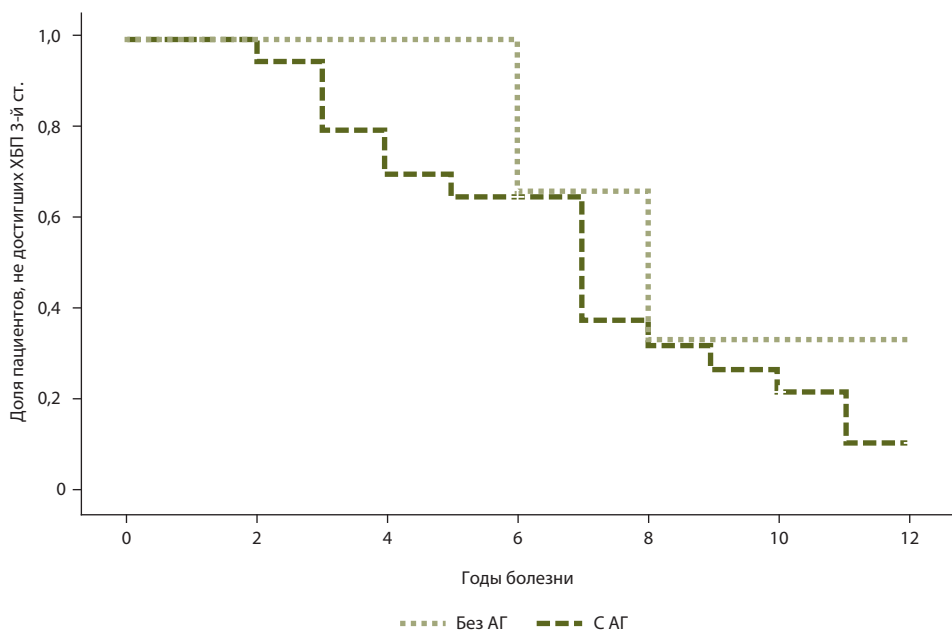
Артериальная гипертензия также определяется как прогностически значимый симптом нефротического синдрома в детском возрасте. Это послужило основанием для изучения воздействия длительности, степени выраженности АГ на динамику прогрессирования нефротического синдрома у детей.

Артериальная гипертензия 1-й степени в дебюте болезни была диагностирована у 39% детей с нефротическим синдромом (20 детей с ФСГС, 7 — с МПГН), в 22% случаев констатирована 2-я степень АГ (12 детей с ФСГС, 3 — с МПГН), у 39% дебют болезни не сопровождался повышением АД. Таким образом, данный прогностически неблагоприятный фактор был диагностирован более чем у половины детей с неблагоприятными формами НС.

Проведенный анализ темпов прогрессирования у детей со стероид-резистентным нефротическим синдромом в зависимости от наличия артериальной гипертензии показал достоверную разницу в скорости достижения 3-й стадии ХБП (рис. 5.6). Медиана снижения СКФ ниже 60 мл/мин при отсутствии артериальной гипертензии составила  $8,9 \pm 1,2$  года, а при наличии АГ в дебюте болезни —  $6,8 \pm 0,6$  года ( $p < 0,05$ ).

Патологическое влияние артериальной гипертензии определяется длительностью и выраженностью ее воздействия, что требует правильного выбора антигипертензионной терапии. В связи с этим представляет интерес изучение влияния именно адекватности коррекции артериальной гипертензии на изменение скорости прогрессирования болезни.

Далее представлен вариант описания гипотензии вне терапии в изучаемой выборке пациентов с прогностически неблагоприятными формами нефротического синдрома. Все дети при наличии артериальной гипертензии получали гипотензивную терапию (табл. 5.2).



**Рис. 5.6.** Динамика прогрессирования стероидрезистентного нефротического синдрома в зависимости от наличия артериальной гипертензии (АГ) в дебюте болезни

*Примечание.* ХБП — хроническая болезнь почек.

**Таблица 5.2.** Гипотензивная терапия у детей с ренальной артериальной гипертензией (АГ) при нефротическом синдроме

Гипотензивная терапия	АГ 1-й ст., n = 22	АГ 2-й ст., n = 17
иАПФ	18	2
Блокаторы кальциевых каналов	4	-
иАПФ + блокаторы кальциевых каналов	-	6
иАПФ + $\beta$ -блокатор	-	1
иАПФ + блокаторы кальциевых каналов $\pm$ диуретик	-	4
иАПФ + блокаторы кальциевых каналов $\pm$ диуретик $\pm$ $\beta$ -блокатор	-	4

*Примечание.* иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.

Монотерапию ингибиторами АПФ получали 18 детей (82%) с артериальной гипертензией 1-й степени, у 4 детей (18%) для коррекции АГ 1-й степени проводилась терапия блокатором кальциевых каналов.

У детей с АГ 2-й степени монотерапию иАПФ получали 2 (12%), иАПФ в составе 2-компонентной терапии с блокаторами кальциевых каналов — 6 (35%), 2-компонентной терапии с  $\beta$ -блокатором — 1 (5%), в сочетании с блокатором кальциевых каналов и диуретиком — 4 (24%), в сочетании с блокатором кальциевых каналов,  $\beta$ -блокатором и диуретиком — 4 (24%).

Следовательно, выраженность артериальной гипертензии определяла тактику подбора гипотензивной терапии. Монотерапия гипотензивными препаратами была эффективна только при умеренно выраженной АГ. При более стойкой АГ для ее коррекции требовалось применение от двух до четырех антигипертензивных препаратов.

### **5.3.2. Особенности прогрессирования неиммунных форм хронической болезни почек у детей**

В работе также проведено ретроспективное исследование темпов прогрессирования хронической неиммунной патологии. Особенностью течения большинства представленных в ретроспективном анализе неиммунных форм нефропатий служит отсутствие протеинурии как клинического проявления на ранних этапах развития болезни. При этом появление белка в моче свидетельствует о начале склеротических изменений в почечной ткани. У всех пациентов изначально была констатирована сохранная фильтрационная функция почек.

У всех детей с неиммунной патологией, включенных в ретроспективный анализ, появление протеинурии было диагностировано в стадию отсутствия снижения СКФ. Средний период до появления протеинурии от начала болезни или от рождения при наличии врожденной патологии составил 3,5 года (от 1 до 6 лет).

В связи с этим все пациенты были стратифицированы в зависимости от уровня протеинурии на начальной стадии болезни:

- с протеинурией менее 1 г/сут (38 пациентов);
- с протеинурией более 1 г/сут (32 пациента).

Было показано, что медианный временной период до снижения СКФ ниже 60 мл/мин при более низком уровне протеинурии меньше (8 лет), чем при протеинурии более 1 г/сут (9 лет). Однако достоверной разницы в скорости снижения СКФ в зависимости от уровня протеинурии не было получено. Дополнительная стратификация по наличию и сте-

пени выраженности артериальной гипертензии показала (табл. 5.3), что наименьший период до снижения СКФ ниже 60 мл/мин отмечен у пациентов при наличии артериальной гипертензии 2-й степени как в условиях минимальной протеинурии (менее 1 г/сут), так и умеренной (1–2 г/сут).

**Таблица 5.3.** Медианный временной период до снижения скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин у детей с протеинурическими формами неиммунных нефропатий

Протеинурия	Медиана срока достижения хронической болезни почек 3-й ст., годы		
	Без АГ, <i>n</i> = 45	АГ 1-й ст., <i>n</i> = 17	АГ 2-й ст., <i>n</i> = 8
Менее 1 г/сут, <i>n</i> = 38	9 ( <i>n</i> = 28)	9 ( <i>n</i> = 7)	5 ( <i>n</i> = 3)
1–2 г/сут, <i>n</i> = 32	8 ( <i>n</i> = 17)	9 ( <i>n</i> = 10)	5 ( <i>n</i> = 5)

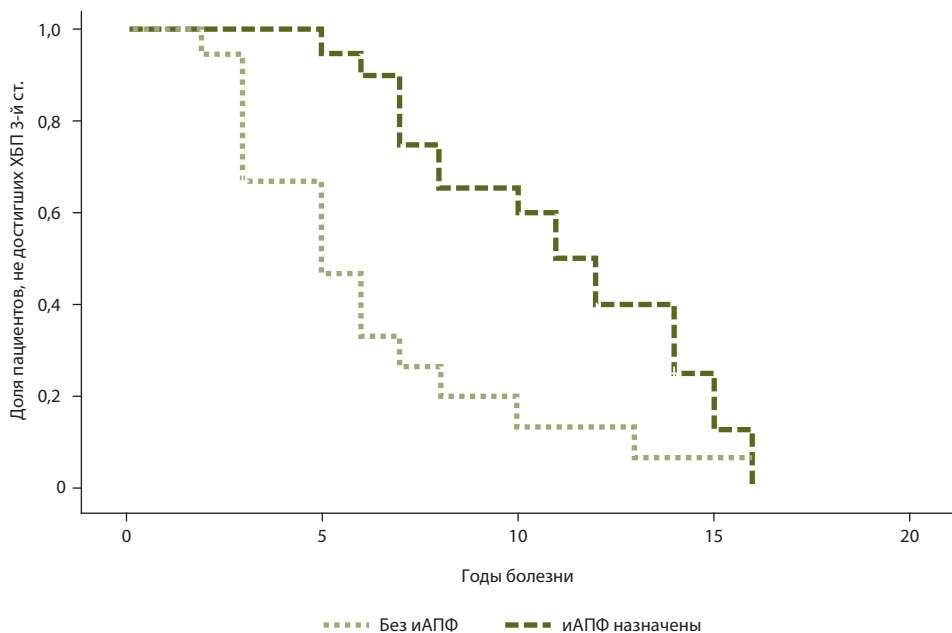
*Примечание.* АГ — артериальная гипертензия.

Таким образом, проведенный анализ позволяет определить сочетанное влияние протеинурии и артериальной гипертензии на скорость прогрессирования ХБП неиммунного генеза. Это обуславливает необходимость своевременного проведения нефропротективной, антипротеинурической и гипотензивной терапии у данной группы пациентов.

С целью обоснования влияния плановой нефропротективной терапии на течение неиммунной патологии почек в работе были проанализированы сроки снижения скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин у пациентов в условиях приема ингибиторов АПФ в сравнении с больными, не получающими данное лечение.

У 44 детей с неиммунной патологией без артериальной гипертензии проведена оценка сроков достижения ХБП 3-й стадии в зависимости от наличия антипротеинурической терапии ингибиторами АПФ на начальной стадии болезни (рис. 5.7). Показано, что период до снижения СКФ < 60 мл/мин достоверно увеличивался до 12 лет при использовании фозиноприла в средней дозе  $0,2 \pm 0,05$  мг/кг (*n* = 22) в сравнении с детьми без данной терапии (*n* = 18) — до 7 лет ( $p < 0,05$ ). Необходимо отметить, что ингибиторы АПФ назначались детям как при протеинурии более 1 г/сут (у 65%), так и при показателях менее 1 г/сут (у 35%).

Полученный результат позволяет констатировать, что плановое назначение ингибиторов АПФ в стадии отсутствия снижения СКФ значительно замедляет скорость прогрессирования неиммунных нефропатий при протеинурии любой степени выраженности.



**Рис. 5.7.** Влияние терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) на темпы прогрессирования неиммунной патологии

В группе детей с неиммунными нефропатиями у 24 пациентов течение болезни сопровождалось наличием артериальной гипертензии. При этом в первую стадию ХБП АГ была констатирована у 16 из них: 1-й степени у 9 и 2-й степени у 7 детей. Повышение АД в дебюте болезни было отмечено у 7 пациентов, присоединение артериальной гипертензии в течение 2–4 лет от появления первых клинических симптомов патологии — у 9. У детей с АГ 1-й степени уровень АД был нормализован в условиях монотерапии ингибиторами АПФ у 7 больных, блокаторами кальциевых каналов — у 2. Коррекция АГ 2-й степени была осуществлена на фоне приема ингибиторов АПФ в сочетании с блокаторами кальциевых каналов у 3 детей, в сочетании с блокаторами кальциевых каналов и диуретиком — у 2, в составе 4-компонентной схемы (иАПФ + блокатор кальциевых каналов +  $\beta$ -блокатор + диуретик) — у 2.

Несмотря на проводимую адекватную коррекцию артериальной гипертензии, период до снижения СКФ ниже 60 мл/мин был меньше у тех пациентов, у которых повышение АД зафиксировано через 2–4 года (в среднем через  $3,4 \pm 0,9$  года) от дебюта, по сравнению с теми пациентами, у которых повышение АД отмечено в дебюте болезни (6 и 10 лет соответственно).

Появление артериальной гипертензии в процессе развития болезни отражает прогрессивное развитие склеротических процессов, что и подтверждается более коротким периодом достижения 3-й стадии ХБП у этих больных.

У 8 пациентов стойкое повышение АД было диагностировано уже на 3–4-й стадиях ХБП: АГ 1-й степени — у 4, АГ 2-й степени — у 4. Фармакологическая коррекция проводилась блокаторами кальциевых каналов в 4, блокаторами кальциевых каналов +  $\beta$ -блокатор — в 2, блокаторами кальциевых каналов +  $\beta$ -блокатор + иАПФ — в 2 случаях.

Изучение особенностей течения и прогрессирования неиммунной патологии у детей, включенных в ретроспективный анализ, позволило сформулировать следующие заключения.

1. У детей с протеинурическими формами неиммунных нефропатий на замедление темпов развития склеротических изменений в почечной паренхиме оказывает значимое воздействие плановое назначение ингибиторов АПФ.
2. При наличии артериальной гипертензии ее ранняя адекватная коррекция также способствует замедлению темпов прогрессирования болезни.

Ключевую роль протеинурии в прогрессировании ХБП, а также целесообразность нефропротективного лечения подтверждают результаты регрессионного анализа Кокса для всей когорты пациентов, включенных в ретроспективный анализ. Данный анализ показал, что увеличение уровня протеинурии на каждый 1 г/сут увеличивает риск возникновения почечной недостаточности в 1,3 раза, а прием ингибиторов АПФ снижает риск ее достижения в 2 раза. Включение в модель анализа таких параметров, как пол пациента, возраст дебюта болезни, в качестве дополнительных кофакторов, не показало их значимого влияния на скорость прогрессирования патологии.

#### **5.4. Оценка почечной выживаемости у детей с хронической болезнью почек**

В нефрологии для оценки прогноза болезни принято использовать также критерий почечной выживаемости. Представленная в настоящей работе выборка пациентов позволила установить показатели 3-, 5-, 7-летней почечной выживаемости у детей с прогностически неблагоприятными формами хронических нефропатий (табл. 5.4). Почечную

выживаемость (в годах) оценивали от года дебюта болезни до возраста достижения 5-й стадии ХБП (как конечная точка) или возраста завершения периода наблюдения в нефрологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» (цензурированное наблюдение).

**Таблица 5.4.** Почечная выживаемость у детей с хронической иммунной и неиммунной патологией, %

Диагноз	3 года	5 лет	7 лет
ФСГС (все пациенты)	95	85	75
ФСГС АС	80	70	50
ФСГС рем.	100	100	100
МППГН (все пациенты)	90	75	50
МППГН АС	80	60	25
МППГН рем.	100	100	100
Неимм. (все пациенты)	100	80	70
Неимм. на терапии иАПФ	100	95	90

*Примечание.* ФСГС — фокально-сегментарный гломерулосклероз, МППГН — мембранопролиферативный гломерулонефрит, АС/рем. — активная стадия/ремиссия, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.

В нашей работе в результате анализа темпов прогрессирования ХБП до пятой стадии было показано, что выживаемость у пациентов с нефротическим синдромом определяется наличием достижения ремиссии болезни. Так, у детей с ФСГС и МППГН во все исследуемые декретивные сроки в 100% случаев отмечено отсутствие снижения СКФ. Сохранение активности болезни вызвало прогрессивное уменьшение числа детей без нарушения СКФ.

При этом установлена более высокая почечная выживаемость при неиммунных нефропатиях, чем при нефротическом синдроме, резистентном к проводимой терапии. В то же время снижение на протяжении 7 лет частоты пациентов с неиммунными нефропатиями без нарушения СКФ свидетельствует о прогностически неблагоприятном течении данных вариантов ХБП. Выявленная закономерность подтверждает необходимость своевременного проведения нефропотективного лечения, которое, как показано в нашем исследовании, повышает почечную выживаемость через 5 лет с 80 до 95% и через 7 лет с 70 до 90% в сравнении со средним значением этого показателя по всей группе детей.

## 5.5. Основные результаты ретроспективного анализа

Следует отметить, что, несмотря на патогенетические различия нефротического синдрома, наследственного нефрита, рефлюкс-нефропатии и других неиммунных вариантов ХБП, на этапе развития склеротических изменений в почечной ткани скорость их прогрессирования определяется именно выраженностью протеинурии и артериальной гипертензии.

Единство патогномичных клинических факторов прогрессирования иммунной и неиммунной патологии почек, установленное в работе, подтверждает правомочность использования концепции хронической болезни почек в детской практике для оценки прогноза течения нефропатий и определения тактики их ведения.

Установление темпов снижения СКФ у детей с ХБП, проведенное в настоящем ретроспективном анализе, выявило, что скорость прогрессирования ХБП и почечная выживаемость определяются:

- 1) эффективностью иммуносупрессивной терапии;
- 2) своевременным началом гипотензивной и нефропротективной терапии.



## ГЛАВА 6. ПОСТРОЕНИЕ МОДЕЛИ КЛИНИКО-МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПРЕДИКТОРОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Общие результаты проспективного и ретроспективного анализа можно констатировать следующим образом.

Во-первых, значимое вовлечение апоптоза, нестабильной протеолитической активности ЭЦМ, гиперпродукции просклеротических субстанций, нарушения функции эндотелия в индукцию и прогрессирование хронической болезни почек у детей, что обосновывает необходимость поиска среди них наиболее значимых молекулярных предикторов снижения СКФ.

Во-вторых, параметры межклеточного взаимодействия не могут быть рассмотрены в отрыве от клинического уровня патологических изменений при ХБП. Это положение подтверждает высокая диагностическая и прогностическая значимость протеинурии и артериальной гипертензии при формировании модели прогностических критериев развития нефросклероза.

В то же время существует ряд других потенциально значимых параметров, которые рассматриваются в детской нефрологии для оценки течения и прогноза болезни: пол, возраст ребенка, возраст дебюта болезни, характер морфологических изменений в почечной ткани, состояние кислотно-щелочного состояния крови пациента, уровни гемоглобина, альбумина крови и т. д.

В нашей работе для построения прогностически значимой модели в изучаемой выборке из 126 пациентов в первую очередь был определен список показателей, которые можно рассматривать в качестве потенциальных предикторов снижения СКФ. Параметр СКФ, в соответствии с международными стандартами концепции ХБП, использованными в настоящей работе, был выбран в качестве главного индикатора прогрессирования болезни почек. С целью отбора потенциально значимых критериев был проведен статистический анализ для определения наличия связи каждого отдельного критерия с уровнем СКФ (табл. 6.1, 6.2).

При уровне значимости  $p < 0,05$  с СКФ достоверно были связаны следующие параметры: возраст дебюта болезни; морфологический диагноз; протеинурия; артериальная гипертензия; холестеринемия, уровень гемоглобина крови, содержание стандартных бикарбонатов крови; наличие

нефропротективной терапии ингибиторами АПФ, а также сывороточное содержание ЦсС, sFas-рецептора, ММП-9, ТИМП-1, МХП-1, ТФР- $\beta$ 1, фибронектина, оксида азота, Эт-1 и ПАИ-1-АГ. Однако при наличии статистически достоверной связи каждого из этих параметров с уровнем СКФ сила связи в большинстве случаев была минимальной.

Отсутствие установленного изолированного влияния отдельного параметра на изменение СКФ не исключало его вклада в развитие склеротических процессов. В связи с этим целесообразным представилось определение возможного сочетанного влияния потенциально значимых профибротических клинических и молекулярных факторов на динамику СКФ.

**Таблица 6.1.** Статистическая связь скорости клубочковой фильтрации с потенциальными клиническими предикторами прогрессирования хронической болезни почек (ХБП)

Потенциальный предиктор	<i>p</i>
Пол	0,14
Возраст	0,2
Возраст дебюта болезни	<b>0,05</b>
Клинический диагноз (по нозологиям)	0,12
Клинический диагноз (категориальная переменная: иммунный или неиммунный генез ХБП)	0,06
Морфологический диагноз (для пациентов с нефротическим синдромом)	<b>0,02</b>
Уровень протеинурии (категориальная переменная: менее 1 г/сут; 1–3 г/сут; более 3 г/сут)	<b>0,04</b>
Уровень артериальной гипертензии (категориальная переменная: АГ отсутствует; АГ 1-й ст.; АГ 2-й ст.)	<b>0,03</b>
Уровень холестерина крови	<b>0,05</b>
Уровень альбумина крови	0,08
Уровень гемоглобина крови (категориальная: Нб выше 110 г/л; Нб ниже 110 г/л)	<b>0,01</b>
Уровень стандартных бикарбонатов крови	<b>0,01</b>
Нефропротективная терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (категориальная переменная: есть иАПФ; нет иАПФ)	<b>0,03</b>

*Примечание.* *p* — коэффициент достоверности. АГ — артериальная гипертензия, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.

**Таблица 6.2.** Статистическая связь скорости клубочковой фильтрации с потенциальными молекулярными предикторами прогрессирования хронической болезни почек

Потенциальный предиктор	<i>p</i>
Цистатин С	<b>0,05</b>
sFas-R	<b>0,01</b>
sFas-L	0,09
Аннексин V	0,12
Цитохром С	0,07
ММП-9	<b>0,05</b>
ММП-3	0,1
ММП-8	0,09
ТИМП-1	<b>0,05</b>
МХП-1	<b>0,05</b>
ТФР- $\beta$ 1	<b>0,05</b>
Фибронектин	<b>0,01</b>
Оксид азота	<b>0,01</b>
Эт-1	<b>0,05</b>
ПАИ-1-АГ	<b>0,01</b>

*Примечание.* *p* — коэффициент достоверности.

На основании анализа всей выборки пациентов с различными стадиями ХБП при помощи мультифакторного регрессионного анализа были суммированы полученные результаты и определен комплекс статистически значимых маркеров развития склеротических процессов в почечной ткани (рис. 6.1).

Для категориальных переменных были определены именно достоверно значимые пределы значений признака: протеинурия более 1 г/сут, артериальная гипертензия 1-й и 2-й степени, гемоглобин менее 110 г/л.

Молекулярные предикторы были представлены количественными переменными. Их воздействие было охарактеризовано направлением связи (прямая или обратная). Для переменных ТИМП-1, МХП-1, ПАИ-1-АГ и фибронектин была установлена обратная связь, т. е. про-склеротическое действие этих биологических агентов определяется их гиперпродукцией.



**Рис. 6.1.** Модель прогностических критериев прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) у детей

*Примечание.* иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.

Таким образом, мультифакторный анализ позволил определить совокупность значимых клиничко-молекулярных критериев, на 78% обуславливающих снижение ХБП ( $p < 0,05$ ).

Сформированная модель дает возможность обобщить полученные в настоящем исследовании результаты и установить главные прогностически значимые индикаторы прогрессирования хронической патологии почек в детском возрасте.

## ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Современная концепция хронической болезни почек подразумевает неизбежное прогрессирующее патологическое процесса со снижением СКФ. Данный показатель широко используется в терапевтической практике для определения тяжести поражения и прогноза болезней почек [4, 5, 36, 105].

В детской нефрологии также актуальной остается проблема адекватного контроля фильтрационной функции почек с целью оценки прогноза нефропатий, определения продолжительности и качества жизни ребенка, выработки оптимальной нефропротективной стратегии, а также показаний для заместительной почечной терапии. Установление ранних клинических и биохимических предикторов прогрессирования нефросклероза при хронической патологии почек на сегодняшний день является для нефрологов крайне важной и еще не решенной задачей [38, 77, 129, 199].

Проведение настоящего исследования было направлено на установление механизмов прогрессирования болезней почек у детей для обоснования единых подходов ведения данной категории больных.

Выполнено два параллельных исследования:

- 1) проспективный анализ и наблюдение за пациентами для выявления чувствительных клинико-молекулярных предикторов формирования нефросклероза;
- 2) ретроспективный анализ для определения закономерностей скорости прогрессирования хронической болезни почек.

По современным представлениям, понятие ХБП включает в себя не только универсальность факторов развития склеротических процессов в почечной ткани, но и подразумевает необходимость эффективного мониторинга фильтрационной способности почек. Именно потенциальная возможность утраты функции почек является важнейшим моментом в оценке прогноза течения болезни [32, 48, 200].

В проспективный анализ было включено 126 детей в возрасте от 1 до 17 лет с установленным нозологическим диагнозом поражения почек на 1–4-й стадиях ХБП и 19 детей без признаков поражения почек.

По современным представлениям, клиническое использование понятия ХБП подразумевает необходимость эффективного мониторинга

фильтрационной способности почек. Для установления диагностической значимости альтернативного параметра оценки фильтрационной функции почек иммуноферментным методом было определено сывороточное содержание ЦсС у детей с ХБП 1–4-й стадии. Целесообразность изучения ЦсС у детей на разных стадиях ХБП была обусловлена тем, что в современной отечественной педиатрической нефрологии не уделяется должного внимания диагностической значимости данного показателя. Представлено лишь небольшое число работ, в которых цистатин С используется в качестве альтернативного маркера оценки фильтрационной функции почек.

В то же время, в соответствии с литературными данными, цистатин С отвечает основным требованиям оценки фильтрации: свободно фильтруется в клубочках, не реабсорбируется и не секретируется в канальцах. Продолжается обсуждение вопроса о возможности рассматривать цистатин С не только как объективный, но и как наиболее ранний показатель для оценки фильтрационной функции почек во взрослой и педиатрической практике [17, 23, 74, 201].

В настоящей работе было выявлено достоверно значимое повышение уровня ЦсС у пациентов со снижением фильтрационной функции почек по сравнению с группой сравнения и референтными значениями [77]. При этом у детей с активным нефротическим синдромом, резистентным к мультилекарственной иммуносупрессивной терапии, и у пациентов с прогностически неблагоприятными неиммунными нефропатиями выявлено достоверное превышение нормального содержания цистатина С в сыворотке еще при отсутствии гиперазотемии. Полученный результат свидетельствует в пользу того, что ЦсС может быть рассмотрен в качестве более раннего индикатора снижения функций почек, чем креатинин.

Для информативного использования ЦсС в рутинной практике нефролога с помощью ROC-анализа была подтверждена высокая диагностическая значимость ЦсС, определено прогностическое пороговое значение содержания ЦсС в сыворотке крови — 1288 нг/мл (чувствительность 78%, специфичность 70%). Полученные данные подтверждает проведенный J. Roos метаанализ результатов наблюдения 27 групп педиатрических пациентов, который продемонстрировал преимущество ЦсС по сравнению с креатинином для определения фильтрационной функции и установил пограничный интервал содержания ЦсС 0,9–1,4 мг/л, диагностирующий ее снижение [202].

В современной научной литературе существует несколько клинических и экспериментальных исследований, показавших высокую информативность ЦсС как маркера нефротоксичности ряда лекарственных препаратов, токсических элементов и рентгеноконтрастных веществ [104, 203, 204]. Однако не было найдено исследований, посвященных изучению информативности ЦсС для выявления нефротоксического действия селективного иммуносупрессанта циклоспорина А.

При этом хорошо известно, что при весомых положительных аспектах лечения ЦсА как стероидзависимых, так и стероидрезистентных форм нефротического синдрома крайне важным остается вопрос о длительности его применения и своевременности диагностики его нефротоксического действия [205, 206]. В связи с этим большой клинический интерес вызвало изучение ЦсС в качестве возможного маркера нефротоксического действия ЦсА у детей с нефротическим синдромом, длительно получающих данный препарат.

Был проанализирован уровень ЦсС у 33 детей со стероидрезистентным и стероидзависимым нефротическим синдромом в условиях разной длительности приема циклоспорина А.

У пациентов, принимающих ЦсА менее 1 года, не отмечено достоверной разницы в содержании ЦсС в крови со значениями группы сравнения и группы детей с ХБП 1-й стадии. У больных, получающих данный иммуносупрессивный препарат в среднетерапевтической дозе длительностью от 18 до 24 месяцев, уровень ЦсС также не превышает диапазона средних значений в группе детей с ХБП 1-й стадии. При продолжении лечения более 2 лет уровень ЦсС оказался достоверно выше значений контрольной группы и его показателей при применении циклоспорина А менее двух лет. Необходимо подчеркнуть, что у всех исследованных детей, получающих циклоспорин А, уровень креатинина крови был в пределах нормы. В двух случаях нефротоксичность ЦсА, диагностированная по максимальному повышению уровня ЦсС, была подтверждена морфологическим исследованием почечного биоптата.

Проведенный нами анализ отчетливо показал, что повышение уровня ЦсС свидетельствует о нефротоксическом эффекте циклоспорина раньше, чем изменение уровня креатинина крови. Измерение данного показателя целесообразно использовать у детей при длительном применении циклоспорина А и для подбора оптимальной дозы препарата.

Вышеизложенное дает убедительное основание рекомендовать данный показатель для включения в спектр рутинных биохимических исследований при патологии почек в детском возрасте.

**Проведенное исследование демонстрирует необходимость внедрения в практическую детскую нефрологию ЦсС в качестве маркера, альтернативного эндогенному креатинину, для своевременной оценки изменения фильтрационной функции почек, а также ранней диагностики нефротоксического эффекта циклоспорина А.**

Внедрение понятия «хроническая болезнь почек» в современную детскую нефрологию вызвало необходимость проведения в настоящей работе поиска единых молекулярных механизмов прогрессирования почечной патологии у детей.

По современным представлениям, развитие нефросклероза характеризуется утратой функциональной ткани почек в результате гиперактивации процессов апоптоза, приводящих к гибели таких функционально значимых клеток, как подоциты и тубулярные эпителиоциты, а также разрастанием функционально неактивной соединительной ткани как следствие избыточной клеточной пролиферации и гиперпродукции экстрацеллюлярного матрикса [28, 29, 207].

Изучению роли программированной гибели клетки в развитии острой и хронической почечной патологии посвящены многие научные исследования. Так, в экспериментальных работах W. Liberthal (1996), S. Khan (2001), C. Sun (2012), T. Uramatsu (2013), J. Peng (2014) было показано, что в случаях острого или хронического повреждения почки гибель эпителиальных клеток канальцев осуществляется именно путем апоптоза [208–212].

В работах R. Dixon (1999), S. Tang (2003), E. Erkan (2007), X. Li (2010) на экспериментальных моделях животных с протеинурическими нефропатиями было установлено, что повышение экскреции белка индуцирует апоптоз тубулярных клеток посредством активации каспазного механизма через Fas и ФНО-рецепторы смерти, а также через стимуляцию митохондриальных белков, в первую очередь белка Bax [161–164].

В литературе представлены данные и о вовлечении процессов апоптоза в поражение клубочкового аппарата почки [86, 156]. S. Shankland показал, что гибель подоцитов при развитии различных гломерулопатий, обусловленных иммунными нарушениями, генетическими мутациями или другими этиологическими факторами, реализуется путем именно



программированной гибели клетки [213]. N. Kimura при исследовании биоптатов почечной ткани у пациентов на разных стадиях нефросклероза, обусловленного артериальной гипертензией, выявил высокое содержание маркера апоптоза белка Вах в подоцитах и эпителиальных клетках. Также была установлена корреляция активности белка Вах подоцитов с уровнем креатинина крови у данных больных [214].

Актуальность изучения данных клеточных процессов несомненна, в первую очередь для более полного понимания основ прогрессирования почечной патологии до терминальной стадии почечной недостаточности.

В настоящем исследовании активность процесса апоптоза у детей на разных стадиях ХБП была оценена по сывороточному содержанию его маркеров: растворимых форм рецептора Fas (sFas-R) и его лиганда (sFas-L), цитохрома С и аннексина V. Было установлено выраженное повышение содержания всех показателей у детей с ХБП 1–4-й стадии. При этом уровни цитохрома С и аннексина V были соизмеримы на всех стадиях ХБП, что позволяет рассматривать их в качестве возможных индикаторов непосредственного повреждения целостности клеточных структур.

Прогрессивное повышение уровня Fas-рецептора и, соответственно, понижение уровня Fas-лиганда по мере снижения СКФ позволяют говорить об изменении степени активации Fas-опосредованного рецепторного пути реализации программированной гибели клеток в зависимости от выраженности склеротических процессов. Данное предположение согласуется с работами E. Dounousi, M. Perianayagam, S. Troyanov, в которых была продемонстрирована связь изменений в системе Fas-R/Fas-L с динамикой снижения клубочковой фильтрации у взрослых пациентов [166, 215, 216].

До начала снижения СКФ наиболее значимое превышение нормальных значений было установлено для растворимой формы Fas-рецептора у детей с активным стероидрезистентным нефротическим синдромом и с прогностически неблагоприятными неиммунными нефропатиями. Данное наблюдение свидетельствует в пользу того, что именно параметры рецепторного пути реализации апоптоза могут рассматриваться в качестве информативных биомаркеров прогноза течения нефропатий.

В регуляции межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействий на территории нефрона большая роль принадлежит не только

программированной гибели клетки, но и протеолитическим ферментам — матриксным металлопротеиназам и их тканевым ингибиторам. Субстратом их действия являются компоненты экстрацеллюлярного матрикса, факторы роста и их рецепторы, молекулы клеточной адгезии, а также непосредственно трансмембранные рецепторы запуска апоптоза [173, 179, 217].

В проведенном исследовании была выявлена гиперпродукция протеолитических ферментов ММП-9, ММП-3 ММП-8 и их тканевого ингибитора у детей на всех стадиях ХБП. При этом было показано, что протеолитическая активность ММП-9 и ММП-3 значительно снижается по мере прогрессирования ХБП, а уровень их ингибитора, блокирующего активность протеиназ в экстрацеллюлярном матриксе, наоборот, нарастает по мере снижения СКФ.

Учитывая разнонаправленность патофизиологического действия ММП и их тканевого ингибитора, было оценено соотношение этих величин для более объективной интерпретации их влияния. В стадии отсутствия снижения СКФ соотношения ММП-3/ТИМП-1 и ММП-9/ТИМП-1 соответствовали норме, что демонстрирует выраженную репаративную направленность системы регуляции протеолиза на начальной стадии хронической болезни почек. Резкое снижение данных соотношений у детей к 3-й стадии ХБП свидетельствует о существенном подавлении протеолитической активности при нарастании нефросклероза.

Участие системы металлопротеиназ и их ингибиторов в развитии фибротических трансформаций в почечной ткани, установленное в работе, подтверждается рядом экспериментальных и клинических исследований [177, 212]. Так, при IgA-нефропатии и мезангиопролиферативном ГН было выявлено снижение уровня в плазме и экспрессии в ткани почки ММП-9 и/или ММП-2, а также увеличение ТИМП-1 [218]. В исследовании В. Vanvois и соавт. у пациентов с IgA-нефропатией подтверждена четкая взаимосвязь между увеличением в плазме крови и в ткани почки ТИМП-1 и формированием тубулоинтерстициального фиброза [198].

На основании полученных нами закономерностей изменения активности ММП и ТИМП-1 у детей с ХБП стало возможным заключить, что тканевой ингибитор металлопротеиназ-1 может быть выбран в качестве наиболее чувствительного молекулярного показателя прогноза течения иммуноопосредованных нефропатий. Это обусловлено тем, что изменение активности этого биомаркера в стадии до начала снижения СКФ

определялось не только формой нефротического синдрома, но и стадией болезни. Сывороточное содержание ТИМП-1 у детей в активную стадию СРНС превышало аналогичный показатель при СЗНС ( $p < 0,05$ ). Также установлено достоверное снижение содержания ТИМП-1 у детей при достижении ремиссии как при стероидрезистентном, так и при стероид-зависимом варианте нефротического синдрома.

При сравнении активности металлопротеиназ и их ингибитора у детей ХБП 1-й стадии было определено более низкое содержание ММП-3 и ТИМП-1 в сыворотке при неиммунных нефропатиях в сравнении с нефротическим синдромом. Это дает основание констатировать меньшую выраженность как активации, так и ингибирования протеолиза компонентов ЭЦМ при неиммунном генезе патологии, что в значительной степени обуславливает меньшую скорость прогрессирования неиммунных форм ХБП, установленную в проведенном ретроспективном анализе.

Нарушение баланса клеточной массы и соотношения процессов накопления и расщепления компонентов экстрацеллюлярного матрикса — основы формирования нефросклероза — является результатом воздействия широкого спектра просклеротических факторов. Стимуляция фибротических процессов во многом зависит от действия трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ , который обладает многогранными просклеротическими функциями, в том числе является потенциальным ингибитором роста мезангиальных клеток, индуктором апоптоза и стимулятором синтеза основных компонентов экстрацеллюлярного матрикса [142, 145, 219]. Весомая роль в прогрессировании патологии почек ТФР- $\beta 1$  была продемонстрирована и в настоящем исследовании. Повышение его уровня отмечено у детей на всех стадиях ХБП. А в стадии болезни до начала снижения фильтрационной функции почек максимальная продукция ТФР- $\beta 1$  была выявлена у пациентов с прогностически неблагоприятным активным стероидрезистентным нефротическим синдромом.

Тяжесть повреждения почечной ткани при развитии нефросклероза определяется и выраженностью инфильтрации гломерул и интерстиция мононуклеарами. Моноцитарный хемоаттрактивный протеин-1 рассматривается в качестве основного индуктора и показателя данного процесса. Нами также было показано достоверное повышение сывороточного содержания МХП-1 у пациентов на 1–4-й стадиях ХБП. При этом наиболее высокие значения данного показателя были установлены

у детей при снижении СКФ < 60 мл/мин, что демонстрирует его прогностическую значимость для определения необратимости склеротических изменений в почке.

Фибронектин в настоящее время рассматривается не только как один из базисных составляющих экстрацеллюлярного матрикса, но и как важный индуктор дальнейшего накопления многообразных его компонентов [220, 221]. Проведенный анализ выявил повышение продукции данного просклеротического агента у детей на всех исследуемых стадиях ХБП. Максимальное содержание фибронектина было установлено у пациентов 3–4-й стадии ХБП, что свидетельствует о важности маркера в качестве индикатора степени выраженности прогрессирования патологии.

Серьезный интерес для нефрологов представляет определение активности индукторов склеротических процессов почечной ткани еще до начала снижения почечных функций. В связи с этим было проведено сравнение сывороточных уровней исследуемых маркеров склерозирования у детей с прогностически благоприятной и неблагоприятной патологией в группе пациентов с сохранной фильтрационной функцией почек.

Установлены максимально высокие показатели фибронектина, ТФР- $\beta$ 1 и МХП-1 у детей с активным стероидрезистентным нефротическим синдромом, что свидетельствует о наиболее выраженной активности просклеротических хемокинов у этих детей. Достоверное снижение их уровней при достижении ремиссии СРНС, меньшая активность при активном стероидзависимом НС, выявленные в настоящем исследовании, позволяют рассматривать данные показатели в качестве прогностических критериев течения болезни.

Высказанное положение о прогностической значимости МХП-1, фибронектина, ТФР- $\beta$ 1 было подтверждено при анализе их активности в группе детей в 1-й стадии ХБП с неиммунными нефропатиями, так как их уровни были соизмеримы со значениями в активной стадии стероидрезистентного нефротического синдрома. При сравнении уровней МХП-1, фибронектина, ТФР- $\beta$ 1 у детей с иммунной и неиммунной патологией при снижении СКФ < 90 мл/мин также не обнаружено достоверной разницы в значениях. Сопоставимость активности просклеротических субстанций у детей с прогностически неблагоприятными формами иммунной и неиммунной патологии как при нормальной СКФ, так и при ее снижении ниже 90 мл/мин свидетельствует в пользу единообразия регуляторных процессов формирования нефросклероза у детей.

Таким образом, **раскрытие новых значимых закономерностей в изменении активности апоптоза, нарушении баланса синтеза и деградации компонентов экстрацеллюлярного матрикса, гиперактивации просклеротических хемокинов позволило не только расширить представление о патофизиологических процессах прогрессирования ХБП у детей, но и дало более глубокое понимание направленности антисклеротической терапевтической стратегии у данной группы пациентов.**

В соответствии с современными представлениями, ингибиторы АПФ применяются для замедления прогрессирования хронической почечной патологии [5, 6]. Реализация их фармакологического действия осуществляется вследствие подавления ренин-ангиотензин-альдостероновой системы посредством блокады ангиотензина-2 и увеличения продукции брадикинина. В свою очередь ангиотензин-2 повышает выработку ТФР- $\beta$ 1, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и других провоспалительных и просклеротических хемокинов, а также способен синергетически усиливать локальное действие ТФР- $\beta$ 1, повышая накопление фибронектина в ЭЦМ [112, 184, 187, 222]. Рядом исследователей высказано предположение, что положительный эффект назначения ингибитора АПФ может быть связан с ингибированием апоптоза как одного из механизмов прогрессирования эндотелиальной дисфункции [223–225].

Анализ изменения основных показателей апоптоза, активность протеолитических металлопротеиназ, а также содержание фибронектина, МХП-1 и ТФР- $\beta$ 1 в крови у нормотензивных пациентов с неиммунной патологией при СКФ > 90 мл/мин на фоне терапии иАПФ и без нее позволил нам представить молекулярные основы нефропротективной терапии у детей с ХБП.

Было показано, что у детей с неиммунной патологией, получающих ингибитор АПФ, уровни просклеротических хемокинов фибронектина, МХП-1 и ТФР- $\beta$ 1 были достоверно ниже, а уровень протеолитической активности, характеризуемый содержанием ММП-9, наоборот, достоверно выше у пациентов, получавших нефропротективную терапию, по сравнению с детьми, у которых данная терапия не проводилась.

**Установленное достоверное снижение просклеротической активности у детей с ХБП в условиях терапии ингибиторами АПФ демонстрирует значимость клеточных маркеров не только для оценки прогноза почечной патологии, но и эффективности и целесообразности нефропротективного лечения.**

Участие эндотелиальной дисфункции в прогрессировании почечной патологии достаточно широко обсуждается в настоящее время. Это связано с многогранностью ее непосредственного патологического влияния, в том числе обусловленного индуцированием апоптоза функциональных клеток почек под воздействием факторов нарушенного гомеостаза [97, 118, 223].

В настоящей работе эндотелиальная дисфункция была рассмотрена с точки зрения ее возможного прямого и опосредованного просклеротического действия. С этой целью были определены взаимосвязи ее основных параметров с клиническими и молекулярными маркерами развития нефросклероза у детей. Так, уровень ПАИ-1-АГ, определяющий не только выраженность процессов фибринолиза, но и подавляющий активность протеолитических металлопротеиназ, прогрессивно увеличивался по мере снижения СКФ с достижением максимальных значений при СКФ ниже 60 мл/мин. Содержание эндотелина-1, ключевого вазопрессорного фактора эндотелия, было выше нормы на всех стадиях ХБП, что объясняет важное прогностическое значение вазоконстрикции на всех этапах развития нефросклероза. Максимальное высокое содержание оксида азота и, соответственно, нормальное соотношение оксид азота/Эт-1 при СКФ выше 90 мл/мин позволяет говорить о компенсаторных вазодилатационных возможностях эндотелия в ответ на развитие патологического процесса. По мере усиления склеротических процессов происходит истощение этих защитных способностей, что подтверждается выраженным снижением уровня оксида азота и уменьшением соотношения оксид азота/Эт-1 при снижении СКФ ниже 60 мл/мин.

У детей с ХБП 1-й стадии нами не было выявлено достоверных различий показателей ЭД в зависимости от генеза нефропатий. При этом было установлено, что наличие протеинурии более 3 г/сут и артериальной гипертензии 1-й и 2-й степени вызывает повышение сывороточного содержания ПАИ-1-АГ, Эт-1, оксида азота. Превышение нормальных значений Эт-1 и оксида азота отмечены и у пациентов с минимальным уровнем протеинурии (менее 1 г/сут), что позволяет предположить вовлечение ЭД в развитие прогностически неблагоприятных форм нефропатий даже при их минимальной клинической активности.

Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции с процессами клеточной гибели и нарушением протеолиза у детей с ХБП была подтверждена



многофакторным дисперсионным анализом. Выявлена связь ПАИ-1-АГ с совокупностью факторов ТИМП-1, sFas-лиганд, ММП-3, МХП-1, а также между Эт-1, комплексом ТИМП-1 и sFas-рецептором, что раскрывает дополнительные аспекты межклеточных взаимодействий при прогрессировании почечной патологии.

Установленная в работе взаимосвязь клинических, биохимических и молекулярных параметров прогрессирования ХБП определила необходимость комплексной оценки предпосылок развития нефросклероза у детей, т. к. обнаружение среди возможных факторов риска наиболее значимых предикторов снижения СКФ является важной задачей для прогнозирования течения болезни.

В ретроспективном анализе изучены истории болезни 145 детей с прогностически неблагоприятными формами нефропатий. Важность такого анализа определялась необходимостью оценки темпов прогрессирования ХБП различного генеза и определения основных факторов риска неблагоприятного течения патологии. В настоящее время число таких исследований в педиатрии невелико, а значимость несомненна для максимально объективного прогнозирования течения болезни у детей с вновь диагностированной патологией почек [43, 226, 227].

В проведенном нами ретроспективном исследовании методом Каплана–Мейера была изучена длительность периода достижения 3-й стадии ХБП. Выбор 3-й стадии ХБП в качестве конечной точки в данном исследовании был обусловлен тем, что именно снижение СКФ ниже 60 мл/мин отражает гибель более 50% функционирующих нефронов и тем самым становится показателем необратимости склеротических процессов в почечной ткани [56].

Катамнестическое обследование представительной выборки детей на разных стадиях ХБП позволило выявить основные клинические предикторы, определяющие скорость прогрессирования прогностически неблагоприятных форм идиопатического нефротического синдрома (фокально-сегментарный гломерулосклероз, мембранопролиферативный гломерулонефрит) и больных с разнородной группой неиммунных нефропатий — наследственным нефритом, рефлюкс-нефропатией, нефросклерозом в исходе гемолитико-уремического синдрома, поликистозом почек, цистинозом, нефронофтизом).

Было показано, что у детей с нефротическим синдромом средний период прогрессирования до необратимой 3-й стадии хронической

болезни почек достоверно меньше, чем у детей с неиммунной патологией ( $6,3 \pm 0,4$  и  $8,2 \pm 0,6$  г соответственно;  $p < 0,05$ ).

Полученные результаты свидетельствуют о более быстрых темпах прогрессирования тяжелых форм нефротического синдрома в сравнении с неиммунными нефропатиями.

Детальный анализ закономерностей течения иммунной и неиммунной форм ХБП в представленной выборке больных дал возможность выявить основные предикторы прогрессирования нефропатий различного генеза.

В результате катамнестического исследования особенностей течения стероидрезистентного нефротического синдрома было показано, что к окончанию наблюдения как у пациентов с ФСГС, так и у пациентов с МПГН (средний период наблюдений 7,5 и 6 лет соответственно) отсутствует снижение СКФ в 100% случаев при условии достижения ремиссии на фоне иммуносупрессивной терапии.

У пациентов с ФСГС достижение ремиссии в условиях терапии циклоsporином А произошло в 68% случаев. У всех пациентов отсутствовало прогрессирование болезни в течение периода наблюдения, в среднем в течение 7,5 лет (максимально до 13 лет).

Сохранение нефротического уровня протеинурии в отсутствии ответа на терапию циклоsporином А приводило к прогрессированию ФСГС с достижением 3-й стадии ХБП в среднем через 6 лет от дебюта болезни.

Прогноз при мембранопролиферативном гломерулонефрите 1-го типа у детей крайне неблагоприятен. Среди вариантов иммуносупрессивной терапии рассматриваются длительные курсы пероральных стероидов, циклофосфамид, микофеноловая кислота.

В настоящей работе были проанализированы 10 пациентов с установленным диагнозом мембранопролиферативного гломерулонефрита 1-го типа. Все дети в качестве патогенетической терапии получали микофенолата мофетил в сочетании с поддерживающей дозой стероидов. При динамическом контроле СКФ у детей с МПГН, резистентным к патогенетической терапии ММФ, отмечено прогрессивное снижение фильтрационной функции в среднем через 6 (5–8) лет от дебюта болезни.

У детей, достигших ремиссии МПГН в условиях терапии микофенолата мофетилом, не отмечено прогрессирования болезни в течение 6 лет наблюдения, что предполагает использование данного иммуносупрессанта в качестве препарата первого ряда при данной патологии.



Исследование почечной выживаемости у детей с прогностически неблагоприятными вариантами нефротического синдрома позволило установить, что через 3, 5 и 7 лет от дебюта болезни у детей, достигших ремиссии как ФСГС, так и МПГН, в 100% отсутствует снижение СКФ в эти декретированные сроки. При отсутствии эффекта от проводимой иммуносупрессивной терапии трехлетняя почечная выживаемость установлена у 80% больных с ФСГС и 80% детей с МПГН. Пятилетняя почечная выживаемость выявлена у 70% детей с ФСГС и у 60% — с МПГН, семилетняя — только у половины таких пациентов.

**Суммируя полученные результаты ретроспективного исследования пациентов с прогностически неблагоприятными формами нефротического синдрома, следует констатировать, что, несмотря на первично неблагоприятный характер поражения почек, именно эффективность иммуносупрессивной терапии определяет прогноз болезни.**

Артериальная гипертензия также определяется как прогностически важный симптом течения нефротического синдрома. В настоящей работе было установлено, что наличие артериальной гипертензии значительно ускоряет темпы достижения 3-й стадии ХБП у детей с НС.

В работе осуществлен анализ темпов прогрессирования СРНС у детей в зависимости от степени выраженности артериальной гипертензии. Было показано достоверное увеличение скорости достижения 3-й стадии у пациентов при наличии артериальной гипертензии в дебюте нефротического синдрома. Следовательно, адекватность и своевременность коррекции артериальной гипертензии также являются одними из основных составляющих лечебной тактики детей с прогностически неблагоприятными формами нефротического синдрома.

Данных о скорости прогрессирования различных вариантов неиммунной патологии в литературе крайне мало. Исходя из патогенетических особенностей большинства из них, появление протеинурии свидетельствует о начале формирования склеротических процессов в почечной ткани. В нашем исследовании достоверной разницы в скорости снижения СКФ в зависимости от уровня протеинурии не получено. В то же время дополнительная стратификация пациентов по наличию и степени выраженности артериальной гипертензии позволила определить, что наименьший период до снижения СКФ ниже 60 мл/мин отмечен у пациентов с артериальной гипертензией 2-й степени в условиях как минимальной протеинурии (менее 1 г/сут), так и умеренной (1–2 г/сут).

Установленная ведущая роль протеинурии и артериальной гипертензии в определении сроков прогрессирования различных форм нефропатий обосновывает проведение антипротеинурической/гипотензивной терапии.

В педиатрической практике имеется лишь небольшое число научных работ, посвященных изучению нефропротективного эффекта ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину-2 у пациентов с протеинурическими формами нефропатий. Среди ученых и клиницистов продолжается дискуссия о сроках начала нефропротективной терапии у детей с хронической патологией почек [32, 78, 192, 228, 229].

Проведенный в настоящей работе сравнительный анализ темпов прогрессирования протеинурических форм неиммунной патологии у детей в условиях планового назначения ингибиторов АПФ и без данной терапии убедительно продемонстрировал обоснованность назначения нефропротективной терапии для замедления прогрессирования хронической болезни почек у детей. Было показано, что время до снижения СКФ ниже 60 мл/мин у нормотензивных пациентов, планово получающих фозиноприл в средней дозе  $0,2 \pm 0,05$  мг/кг в сутки, было практически в 2 раза больше, чем у детей без терапии (11 и 6 лет соответственно).

Ключевую роль протеинурии в прогрессировании ХБП, а также целесообразность нефропротективного лечения подтверждают результаты регрессионного анализа Кокса для всей когорты пациентов, включенных в ретроспективный анализ. Данный анализ показал, что увеличение уровня протеинурии на каждый 1 г/сут увеличивает риск возникновения почечной недостаточности в 1,3 раза, а прием ингибиторов АПФ снижает риск ее достижения в 2 раза. Включение в модель анализа в качестве дополнительных кофакторов таких параметров, как пол пациента, возраст дебюта болезни, не показало их значимого влияния на скорость прогрессирования патологии.

**Полученные нами данные обосновывают целесообразность использования у детей ингибитора АПФ при недиабетических формах нефропатий вне зависимости от уровня АД даже при минимальной протеинурии.**

Ретроспективный анализ позволил констатировать, что четкое ранжирование стадий болезни в соответствии с концепцией ХБП дает возможность единообразно оценивать темпы прогрессирования патологии у детей. При этом выявленная общность факторов риска прогрессирова-

ния иммунной и неиммунной патологии у детей подтверждает не только методологическую правомочность, но и патогенетическую обоснованность использования концепции хронической болезни почек в детской нефрологии.

Отличительной особенностью проведенного в настоящей работе поиска значимых независимых факторов прогрессирования ХБП стало изучение именно совокупности клинических и молекулярных предикторов прогрессирования болезни, что позволило более полно охарактеризовать основные предпосылки развития нефросклероза у детей.

На основании мультифакторного регрессионного анализа всей выборки пациентов впервые была сформирована модель клинико-молекулярных критериев прогрессирования хронической болезни почек у детей. Установлено, что с 78% долей вариации прогрессивное снижение СКФ определяется совокупностью следующих факторов: персистирующая протеинурия более 1 г/сут; артериальная гипертензия 1-й и 2-й степени в дебюте болезни; снижение гемоглобина крови ниже 110 г/л; гиперпродукция ПАИ-1-АГ, фибронектина, МХП-1, ТИМП-1 и отсутствие нефропротективной терапии ингибиторами АПФ.

Данная обобщающая модель подтверждает прогностическую значимость не только клинических, но и молекулярных биомаркеров развития нефросклероза у детей и дополнительно обосновывает необходимость нефропротективной терапевтической тактики.

Следует констатировать сложную иерархическую систему развития нефросклероза у детей.

Полученные в настоящем исследовании результаты демонстрируют патофизиологическое взаимодействие молекулярных просклеротических субстанций, показателей апоптоза, индикаторов нарушения протеолитической активности ЭЦМ и эндотелиальной дисфункции при прогрессировании хронической болезни почек у детей.

Впервые продемонстрировано единообразие процессов активации и реализации программирования гибели клеток, дисбаланса протеолитических процессов и единоподчиненность действия просклеротических хемокинов и факторов эндотелиальной дисфункции у детей не только в стадии необратимых фибротических процессов, но и на ранних стадиях развития хронической болезни почек иммунного и неиммунного генеза.

Обоснована универсальная роль протеинурии и артериальной гипертензии в развитии и нарастании склеротических процессов в почках.

Расширено представление о взаимосвязи молекулярных и клинических факторов прогрессирования болезни почек.

Изучены особенности течения и прогрессирования неиммунной патологии у детей, что позволило доказать следующее: несмотря на патогенетические различия нефротического синдрома, наследственного нефрита, рефлюкс-нефропатии и других неиммунных вариантов ХБП на этапе развития склеротических изменений в почечной ткани, замедление скорости их прогрессирования и повышение почечной выживаемости обусловлено эффективностью иммуносупрессивной терапии и своевременным началом гипотензивной и нефропротективной терапии.

Таким образом, все вышеизложенное позволяет считать целесообразным использование единых подходов к диагностике, оценке тяжести поражения почек у детей не только для проведения терапевтического комплекса мероприятий, но и для решения медико-социальных и медико-экономических проблем. Только на основе универсальных подходов и единой терминологии можно проводить адекватную оценку распространенности заболеваемости, составлять соответствующие национальные регистры пациентов и на их основе рассчитывать потребность в соответствующих методах лечения, планировать необходимые финансовые затраты.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Coresh J. Update on the Burden of CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(4): 1020–1022.
2. Schieppati A, Remuzzi G. Chronic renal diseases as a public health problem: epidemiology, social, and economic implications. *Kidney Int Suppl*. 2005;(98):S7–S10.
3. United States Renal Data System. 2013 USRDS annual data report: Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2013.
4. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1–266.
5. Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):1–150.
6. Смирнов А. В., Шилов Е. М., Добронравов В. А., и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // *Клиническая нефрология*. 2012;(4):4–26.
7. Мухин Н. А. Снижение скорости клубочковой фильтрации — общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза // *Терапевтический архив*. 2007;(6):5–10.
8. Лойман Э., Цыгин А. Н., Саркисян А. А. Детская нефрология: практическое руководство. М.: Литтерра, 2010. 390 с.
9. Баранов А. А., Сергеева Т. В. Амбулаторная нефрология. Т. 1. М.: Союз педиатров России, 2009. 156 с.
10. Frennby B, Sterner G, Almén T, et al. The use of iohexol clearance to determine GFR in patients with severe chronic renal failure — a comparison between different clearance techniques. *Clin Nephrol*. 1995;43(1): 35–46.
11. Миллер Г. Лабораторная оценка заболеваний почек // *Клинико-лабораторный консилиум*. 2012;(3):34–39.
12. Astor BC, Levey AS, Stevens LA, et al. Method of glomerular filtration rate estimation affects prediction of mortality risk. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(10):2214–2222.

13. Evans M, van Stralen KJ, Schön S, et al. Glomerular filtration rate-estimating equations for patients with advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(10):2518–2526.
14. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*. 1976;58(2):259–263.
15. Пашкова Ю. В., Ситникова В. П. Практическое значение различных формул расчета скорости клубочковой фильтрации у детей с использованием эндогенных маркеров // *Фундаментальные исследования*. 2013;(2):140–144.
16. Filler G, Huang SH, Yasin A. The usefulness of cystatin C and related formulae in pediatrics. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(12):2081–2091.
17. Вельков В. В. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики. Часть 1 // *Клинико-лабораторный консилиум*. 2010;(5):23–31.
18. Peralta CA, Katz R, Sarnak MJ. Cystatin C identifies chronic kidney disease patients at higher risk for complications. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22(1):147–155.
19. Wu CK, Lin JW, Caffrey JL, et al. Cystatin C and long-term mortality among subjects with normal creatinine-based estimated glomerular filtration rates: NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey). *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(23):1930–1936.
20. Вельков В. В. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики. Часть 2 // *Клинико-лабораторный консилиум*. 2011;(1):27–38.
21. Каюков И. Г., Смирнов А. В., Эмануэль В. Л. Цистатин С в современной медицине // *Нефрология*. 2012;16(1):22–39.
22. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, et al. Cystatin C: A new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics*. 1998;101(5):875–881.
23. Andersen TB, Eskild-Jensen A, Frøkiaer J, Brøchner-Mortensen J. Measuring glomerular filtration rate in children: Can cystatin C replace established methods? A review. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(5): 929–941.
24. Christensson A, Ekberg J, Grubb A, et al. Serum cystatin C is a more sensitive and more accurate marker of glomerular filtration rate than enzymatic measurements of creatinine in renal transplantation. *Nephron Physiol*. 2003;94(2):19–27.

25. Fan L, Inker LA, Rossert J, et al. Glomerular filtration rate estimation using cystatin C alone or combined with creatinine as a confirmatory test. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(6):1195–1203.
26. Lezaic V, Dajak M, Radivojevic D, et al. Cystatin C and serum creatinine as predictors of kidney graft outcome. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(7):1447–1454.
27. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int*. 2014;85(1):49–61.
28. Паунова С. С. Патогенетические основы нефросклероза (обзор литературы) // *Нефрология и диализ*. 2005;7(2):130–135.
29. Eddy A. A. Molecular basis of renal fibrosis. *Pediatr Nephrol*. 2000;15(3–4):290–301.
30. Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(12):684–696.
31. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(3):363–373.
32. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet*. 2013;382(9887):158–169.
33. Иванов Д. Д. Хроническая болезнь почек и хроническая почечная недостаточность у детей // *Нефрология*. 2006;10;(3):100–126.
34. Levin A, Tonelli M, Bonventre J, et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet*. 2017;390(10105):1888–1917.
35. Hsu C. Y. Where is the epidemic in kidney disease? *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(10):1607–1611.
36. McLaughlin MJ, Courtney AE. Early recognition of CKD can delay progression. *Practitioner*. 2013;257(1758):13–17.
37. Наумова В. И., Папаян А. В. Почечная недостаточность у детей. Л.: Медицина, 1991. 288 с.
38. Смирнов А. В., Есян А. М., Каюков И. Г., Кучер А. Г. Концепция хронической болезни почек в педиатрии // *Нефрология*. 2005;(9):7–12.
39. Ратнер М. Я., Серов В. В., Томилина Н. А. Ренальные дисфункции (клинико-морфологическая характеристика): монография. М.: Медицина, 1977. 296 с.
40. Levey AS, Atkins R, Coresh J, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives — a position statement



- from kidney disease improving global outcomes. *Kidney Int.* 2007; 72(3):247–259.
41. Collins AJ, Chen SC, Gilbertson DT, Foley RN. CKD surveillance using administrative data: Impact on the health care system. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(3 Suppl 3):S27–36.
  42. Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet.* 2005;365(9456):331–340.
  43. Furth SL, Cole SR, Moxey-Mims M, et al. Design and methods of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) prospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(5):1006–1015.
  44. Fivush BA, Jabs K, Neu AM, et al. Chronic renal insufficiency in children and adolescents: the 1996 annual report of NAPRTCS. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol.* 1998;12(4):328–337.
  45. Ardissino G, Daccò V, Testa S, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics.* 2003;111(4 Pt 1): e382–387.
  46. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics.* 2003;111(6 Pt 1):1416–1421.
  47. Mak R. H. Chronic kidney disease in children: state of the art. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(10):1687–1688.
  48. Сигитова О. Н. Хроническая болезнь почек и хроническая почечная недостаточность: современные подходы к терминологии, классификации и диагностике // *Вестник современной клинической медицины.* 2008;1(1):83–87.
  49. Bauer C, Melamed ML, Hostetter TH. Staging of chronic kidney disease: time for a course correction. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(5):844–846.
  50. Neilson EG. Web Surveillance for CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(1):1–3.
  51. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global prevalence of chronic kidney disease — a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(7): e0158765.
  52. Бикбов Б. Т., Томилина Н. А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг. (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии) // *Нефрология и диализ.* 2011;(3):152–248.



53. Van Stralen KJ, Tizard EJ, Verrina E, et al. Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: 2007 annual report of the ESPN/ERA-EDTA registry. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(7):1379–1382.
54. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) 2008 Annual report. 2008 [Accessed 24/01/2014]. The EMMES Corporation, Rockville, MD. URL: <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/Annual%20Report%20–2008.pdf> webcite.
55. Mong Hiep TT, Ismaili K, Collart F, et al. Clinical characteristics and outcomes of children with stage 3–5 chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(5):935–940.
56. Fathallah-Shaykh SA, Flynn JT, Pierce CB, et al. Progression of pediatric CKD of nonglomerular origin in the CKiD cohort. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(4):571–577.
57. Нефрология: национальное руководство / под ред. Н. А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 720 с.
58. Sirwal IA, Banday KA, Reshi AR, et al. Estimation of glomerular filtration rate (GFR). *JK Science.* 2004;6(3):121–123.
59. Berding G, Geisler S, Melter M, et al. Estimation of glomerular filtration rate in liver-transplanted children: Comparison of simplified procedures using <sup>51</sup>Cr-EDTA and endogenous markers with Sapirsteins method as a reference standard. *Pediatr Transplant.* 2010;14(6):786–795.
60. Schwartz GJ, Furth S, Cole SR, et al. Glomerular filtration rate via plasma iohexol disappearance: Pilot study for chronic kidney disease in children. *Kidney Int.* 2006;69(11):2070–2077.
61. Van Biesen W, Vanholder R, Veys N, et al. The importance of standardization of creatinine in the implementation of guidelines and recommendations for CKD: Implications for CKD management programmes. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(1):77–783.
62. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31–41.
63. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461–470.
64. Новикова М. С., Кутырина И. М., Шилов Е. М. Современные методы определения скорости клубочковой фильтрации у лиц с нормальной и избыточной массой тела // *Терапевтический архив.* 2010;82;(3): 67–71.

65. Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: From physiology to public health. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(5):820–834.
66. Poggio ED, Wang X, Greene T, et al. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(2):459–466.
67. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604–612.
68. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(3):629–637.
69. Branten AJ, Vervoort G, Wetzels JF. Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(4):707–711.
70. Helou R. Should we continue to use the Cockcroft-Gault formula? *Nephron Clin Pract.* 2010;116(3):172–185.
71. Резниченко Н. Е., Панфилова Е. Ю., Данковцева Е. Н., и др. Возможности использования цистатина в кардиологии // *Медицинский алфавит. Больница.* 2009;(3):23–26.
72. Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, et al. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int.* 2006;69(2):399–405.
73. Rule AD, Lieske JC. Cystatin C is more than GFR, and this may be a good thing. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(5):795–797.
74. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(2):221–226.
75. Короленко Т. А., Черканова М. С., Филатова Т. Г. и др. Возрастные изменения содержания ЦсС и С-реактивного белка у здоровых лиц // *Terra medica nova.* 2007;(1):13.
76. Hojs R, Bevc S, Ekart R, et al. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(7):1855–1862.
77. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, et al. Cystatin C as a marker of GFR: history, indications, and future research. *Clin Biochem.* 2005; 38(1):1–8.
78. Horio M, Imai E, Yasuda Y, et al. GFR estimation using standardized serum cystatin C in Japan. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(2):197–203.
79. Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE, et al. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial

- measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(5):1404–1412.
80. Виллевальде С. В., Гудгалис Н. И., Кобалава Ж. Д. Цистатин С как новый маркер нарушения функции почек и сердечно-сосудистого риска // *Кардиология*. 2010;(6):78–82.
  81. Le Bricon T, Thervet E, Froissart M, et al. Plasma cystatin C is superior to 24-h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation. *Clin Chem*. 2000;46(8 Pt 1):1206–1267.
  82. Mussap M, Dalla Vestra M, Fioretto P, et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int*. 2002;61(4):1453–1461.
  83. Premaratne E, MacIsaac RJ, Finch S, et al. Serial measurements of cystatin C are more accurate than creatinine-based methods in detecting declining renal function in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(5):971–973.
  84. Tangri N, Inker LA, Tighiouart H, et al. Filtration markers may have prognostic value independent of glomerular filtration rate. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(2):351–359.
  85. Soto K, Coelho S, Rodrigues B, et al. Cystatin C as a marker of acute kidney injury in the emergency department. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(10):1745–1754.
  86. Krawczeski CD, Vandevoorde RG, Kathman T, et al. Serum Cystatin C is an early predictive biomarker of acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(9):1552–1557.
  87. Slort PR, Ozden N, Pape L, et al. Comparing cystatin C and creatinine in the diagnosis of pediatric acute renal allograft dysfunction. Comparing cystatin C and creatinine in the diagnosis of pediatric acute renal allograft dysfunction. *Pediatr Nephrol*. 2012;27:843–849.
  88. Hellerstein S, Berenbom M, Erwin P, et al. The ratio of urinary cystatin C to urinary creatinine for detection of decreased GFR. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(5):521–525.
  89. Herget-Rosenthal S, van Wijk JA, Bröcker-Preuss M, Bökenkamp A. Increased urinary cystatin C reflects structural and functional renal tubular impairment independent of glomerular filtration rate. *Clin Biochem*. 2007;40(13–14):946–951.
  90. Смирнов А. В., Каюков И. Г., Есяян А. М., и др. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации в современной нефрологии: новый индикатор — цистатин С // *Нефрология*. 2005;9(3):16–27.

91. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. CG182; NICE, London; 2015.
92. Larsson A, Malm J, Grubb A, Hansson LO. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest.* 2004;64(1):25–30.
93. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(10):2024–2031.
94. Filler G, Lepage N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? *Pediatr Nephrol.* 2003;18(10):981–985.
95. Mian AN, Schwartz GJ. Schwartz measurement and estimation of glomerular filtration rate in children. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24(6):348–356.
96. Larsson A, Palm M, Hansson LO, Axelsson O. Cystatin C and modification of diet in renal disease (MDRD) estimated glomerular filtration rate differ during normal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(7):939–944.
97. Sharma AP, Yasin A, Garg AX, Filler G. Diagnostic accuracy of cystatin C-based eGFR equations at different GFR levels in children. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(7):1599–1608.
98. Zappitelli M, Parvex P, Joseph L, et al. Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(2):221–230.
99. Ситникова В. П., Пашкова Ю. В., Попова И. Н. Использование нового маркера для определения скорости клубочковой фильтрации ЦсС в педиатрической практике // *Нефрология.* 2013;17;(3):75–79.
100. Сыркина А. В., Румянцев А. Л., Неудахин Е. В., и др. Исследование сывороточной концентрации ЦсС у детей с хроническими заболеваниями почек // *Нефрология и диализ.* 2009;11(4):27.
101. Михалева Л. Л., Золотавина М. Л., Хаблюк В. В. Цистатин С — надежный биохимический индикатор нарушения фильтрационной функции почек у детей // *Современные проблемы науки и образования.* 2012;(5):24–29.
102. Кисельникова О. В., Мозжухина Л. Н., Туз В. В., Спирина Е. А. Сравнительная оценка методов определения скорости клубочковой фильтрации у детей с сахарным диабетом 1-го типа // *Пермский медицинский журнал.* 2013;30(1):60–65.
103. Сенаторова А. С., Муратова Е. Г. Цистатин С — ранний маркер повреждения почек у детей с сахарным диабетом 1-го типа // *Здоровье ребенка.* 2013;(2):74–77.

104. Цыгина Е. Н., Кучеренко А. Г., Задкова Г. Ф., и др. Влияние рентгеноконтрастных средств на функцию почек и показатели гомеостаза у детей с нефропатиями // *Медицинская визуализация*. 2010;(2): 109–114.
105. Смирнов А. В., Есаян А. М., Каюков И. Г. Хроническая болезнь почек на пути к единству представлений // *Нефрология*. 2002;6(4):11–17.
106. Taal MW, Brenner BM. Renal risk scores: progress and prospects. *Kidney Int*. 2008;73(11):1216–1219.
107. Крупнова М. Ю., Бондаренко М. В., Марасаев В. В. Факторы риска развития и прогрессирования хронической болезни почек // *Клиническая нефрология*. 2013;(5):53–59.
108. Litwin M. Risk factors for renal failure in children with non-glomerular nephropathies. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(2):178–186.
109. Кузьмин О. Б., Бучнева Н. В., Пугаева М. О. Почечные гемодинамические механизмы формирования гипертонической нефропатии // *Нефрология*. 2009;13(4):28–36.
110. Mitsnemes M, Ho PL, McEnery PT. Hypertension and progression of chronic renal insufficiency in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(10):2618–2622.
111. Brenner B. M. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int*. 1983;23(4):647–655.
112. Томилина Н. А., Багдасарян А. Р. Механизмы нефросклероза и фармакологическая ингибиция внутри почечной ренин-ангиотензиновой системы как основа нефропротективной стратегии при хронических заболеваниях нативных почек и почечного трансплантата (Обзор литературы) // *Нефрология и диализ*. 2004;6(3):226–234.
113. Fogo AB. Progression and potential regression of glomerulosclerosis. *Kidney Int*. 2001;59(2):804–819.
114. Fogo A. B. Mechanisms of progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2007 Dec;22(12):2011–2022.
115. Fine LG, Bandyopadhyay D, Norman JT. Is there a common mechanism for the progression of different types of renal disease other than proteinuria? Towards the unifying theme of chronic hypoxia. *Kidney Int Suppl*. 2000; 75:S22–26.
116. Basile DP, Leonard EC, Beal AG, et al. Persistent oxidative stress following renal ischemia-reperfusion injury increases ANG II hemodynamic and fibrotic activity. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012;302(11):F1494–1502.

117. Kopp JB. Rethinking hypertensive kidney disease: arterionephrosclerosis as a genetic, metabolic, and inflammatory disorder. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22(3):266–272.
118. Сивцева Е. М. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронических заболеваний почек у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2011;(1):47–53.
119. Zoccali C. Endothelial dysfunction in CKD: a new player in town? *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(3):783–785.
120. Костюшина И. С., Комарова О. В., Мазо А. М., и др. Роль показателей центральной гемодинамики, толщины комплекса интима-медиа и эндотелиальной дисфункции у детей с ренальной артериальной гипертензией // *Педиатрическая фармакология*. 2013;10(3):32–37.
121. Пушкарева Т. А., Корякина Л. Б., Рунович А. А., и др. Критерии оценки дисфункции эндотелия артерий и пути ее коррекции (обзор литературы) // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2008;(5):3–8.
122. Hogg SM, Voroneanu L, Serban DN, et al. Methods and potential biomarkers for the evaluation of endothelial dysfunction in chronic kidney disease: a critical approach. *J Am Soc Hypertens*. 2010;4(3):116–127.
123. Смыр К. В., Щербак А. В., Козловская Л. В. и др. Значение маркеров эндотелиальной дисфункции и гемореологических нарушений для оценки активности и прогноза хронического гломерулонефрита // *Терапевтический архив*. 2010;(1):47–51.
124. Fogo AB, Kon V. The glomerulus — a view from the inside — the endothelial cell. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010;42(9):1388–1397.
125. Malyszko J. Mechanism of endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2010;411(19–20):1412–1420.
126. Настаушева Т. Л., Ситникова В. П., Швырев А. П., и др. Протеинурия у детей и подростков: генез, диагностический алгоритм, принципы терапии // *Нефрология*. 2011;15(2):70–76.
127. Ardissino G, Testa S, Daccò V, et al. Proteinuria as a predictor of disease progression in children with hypodysplastic nephropathy: data from the Ital Kid Project. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(2):172–177.
128. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, et al. The long-term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol*. 1978; 10(6):213–218.
129. Abrantes MM, Cardoso LS, Lima EM, et al. Clinical course of 110 children and adolescents with primary focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(4):482–489.



130. Çaltık Yılmaz A, Aydog Ö, Akyüz SG, et al. The relation between treatment and prognosis of childhood membranoproliferative glomerulonephritis. *Ren Fail.* 2014;36(8):1221–1225.
131. Celedón GC, Bitsori M, Tullus K. Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidneys. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(7):1014–1020.
132. Erkan E. Proteinuria and progression of glomerular diseases. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(7):1049–1058.
133. Mallick NP, Short CD, Hunt LP. How far since Ellis? The Manchester Study of glomerular disease. *Nephron.* 1987;46(2):113–124.
134. Ruggenti P, Perna A, Mosconi L, et al. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. «Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia» (GISEN). *Kidney Int.* 1998;53(5):1209–1216.
135. Мухин Н. А., Арутюнов Г. П., Фомин В. В. Альбуминурия — маркер поражения почек и риска сердечно-сосудистых осложнений // *Клиническая нефрология.* 2009;(1):5–10.
136. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int.* 2011;79(12):1331–1340.
137. Inker LA, Coresh J, Levey AS, et al. Estimated GFR, albuminuria, and complications of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(12):2322–2331.
138. Van der Velde M, Halbesma N, de Charro FT, et al. Screening for albuminuria identifies individuals at increased renal risk. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(4):852–862.
139. Liu Y. Renal fibrosis: New insights into the pathogenesis and therapeutics. *Kidney Int.* 2006;69(2):213–217.
140. Metcalfe W. How does early chronic kidney disease progress? A background paper prepared for the UK Consensus Conference on Early Chronic Kidney Disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22Suppl 9:ix26–30.
141. Klahr S, Morrissey JJ. The role of vasoactive compounds, growth factors and cytokines in the progression of renal disease. *Kidney Int Suppl.* 2000;75:S7–14.
142. Bottinger E. TGF- $\beta$  in renal injury and disease. *Semin Nephrol.* 2007; 27(3):309–320.
143. Wu DT, Bitzer M, Ju W, et al. TGF- $\beta$  concentration specifies differential signaling profiles of growth arrest. Differentiation and apoptosis in podocytes. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(11):3211–3221.

144. Смирнов А. В., Петрищев Н. Н., Мнускина М. М., и др. Дисфункция эндотелия и апоптоз на ранних стадиях хронической болезни почек // *Терапевтический архив*. 2012;84;(6):9–15.
145. Lan HY. Diverse roles of TGF- $\beta$ . Smads in renal fibrosis and inflammation. *Int J Biol Sci*. 2011;7(7):1056–1067.
146. Stam F, van Guldener C, Becker A, et al. Endothelial dysfunction contributes to renal function-associated cardiovascular mortality in a population with mild renal insufficiency: the Hoorn study. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(2):537–545.
147. Nangaku M. Mechanisms of tubulointerstitial injury in the kidney: final common pathways to end-stage renal failure. *Intern Med*. 2004;43(1):9–17.
148. Małgorzewicz S, Skrzypczak-Jankun E, Jankun J. Plasminogen activator inhibitor-1 in kidney pathology (Review). *Int J Mol Med*. 2013; 31(3):503–510.
149. Nangaku M, Rosenberger C, Heyman SN, Eckardt KU. Regulation of hypoxia-inducible factor in kidney disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2013;40(2):148–157.
150. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interferon Cytokine Res*. 2009;29(6):313–326.
151. Fried L, Solomon C, Shlipak M, et al. Inflammatory and prothrombotic markers and the progression of renal disease in elderly individuals. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(12):3184–3191.
152. Musiał K, Zwolińska D. New markers of cell migration and inflammation in children with chronic kidney disease. *Biomarkers*. 2019;24(3):295–302.
153. Паунова С. С. Апоптоз — физиология и патология // *Нефрология и диализ*. 2004;6(2):132–137.
154. Ding G, Reddy K, Kapasi AA, et al. Angiotensin II induces apoptosis in rat glomerular epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;283(1): F173–180.
155. Oh SW, Lee ES, Kim S, et al. Bilirubin attenuates the renal tubular injury by inhibition of oxidative stress and apoptosis. *BMC Nephrol*. 2013;14:105.
156. Sanz AB, Santamaría B, Ruiz-Ortega M, et al. Mechanisms of renal apoptosis in health and disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(9):1634–1642.
157. Brooks C, Cho SG, Wang CY, et al. Fragmented mitochondria are sensitized to Bax insertion and activation during apoptosis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2011;300(3):C447–455.
158. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*. 2007;35(4):495–516.



159. Широкова А. В. Апоптоз. Сигнальные пути и изменение ионного и водного баланса клетки // *Цитология*. 2007;49(5):385–394.
160. Эмануэль В. Л., Мнускина М. М., Смирнов А. В., и др. Аннексин-5 — биохимический маркер ранних сосудистых нарушений при хронической болезни почек // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013;(4):9–10.
161. Dixon R, Brunskill NJ. Activation of mitogenic pathways by albumin in kidney proximal tubule epithelial cells: Implications for the pathophysiology of proteinuric states. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(7):1487–1497.
162. Erkan E, Devarajan P, Schwartz GJ. Mitochondria are the major targets in albumin-induced apoptosis in proximal tubule cells. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(4):1199–1208.
163. Tang S, Leung JC, Abe K, et al. Albumin stimulates interleukin-8 expression in proximal tubular epithelial cells in vitro and in vivo. *J Clin Invest*. 2003; 111(4):515–527.
164. Li X, Pabla N, Wei Q, et al. PKC-promotes renal tubular cell apoptosis associated with proteinuria. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(7):1115–1124.
165. Пак Л. Б., Дубиков А. И., Кабанцева Т. А., и др. Апоптоз и патология почек // *Нефрология*. 2013;17(4):36–43.
166. Dounousi E, Kolioussi E, Papagianni A, et al. Mononuclear leukocyte apoptosis and Inflammatory markers in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2012;36(6):531–536.
167. Musia K., Zwolinska D. Matrix metalloproteinase and soluble Fas/Fas-L system as novel regulators of apoptosis in children and young adults on chronic dialysis. *Apoptosis*. 2011;16:653–659.
168. Sugiyama H, Kashiwara N, Makino H, et al. Apoptosis in glomerular sclerosis. *Kidney Int*. 1996;49(1):103–311.
169. El-Agroudy AE, El-Baz A. Soluble Fas: a useful marker of inflammation and cardiovascular diseases in uremic patients. *Clin Exp Nephrol*. 2010; 14(2):152–157.
170. Catania JM, Chen G, Parrish AR. Role of matrix metalloproteinases in renal pathophysiology. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;292(3): F905–911.
171. Brew K, Nagase H. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): as ancient family with structural and functional diversity. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1803(1):55–71.
172. Mott JD, Werb Z. Regulation of matrix biology by matrix metalloproteinases. *Curr Opin Cell Biol*. 2004;16(5):558–564.

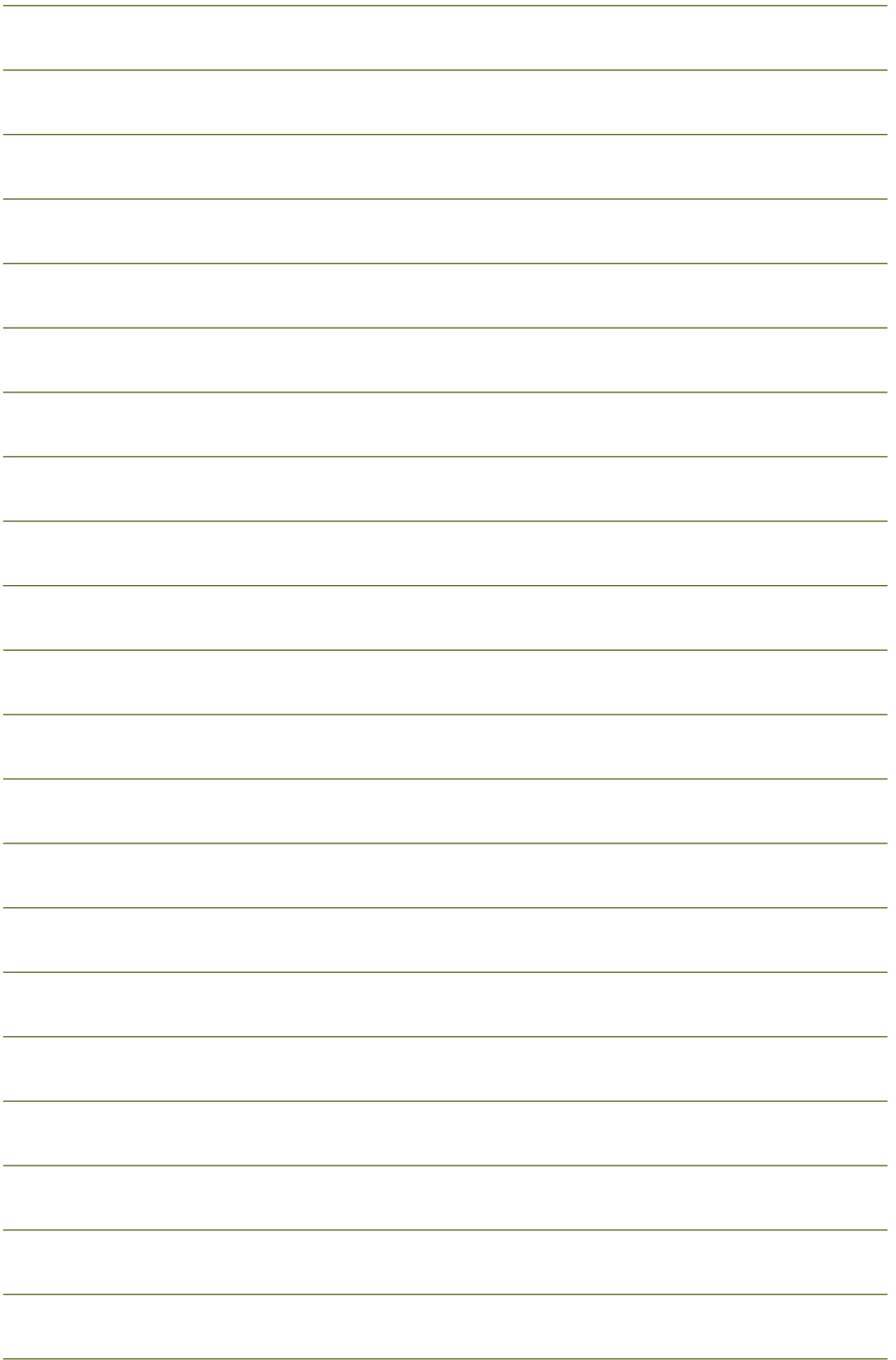
173. Ли О. А., Бобкова И. Н., Козловская Л. В. Концентрация в моче матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов как показатель, характеризующий течение хронического гломерулонефрита // *Клиническая нефрология*. 2009;(1):50–54.
174. Rao VH, Lees GE, Kashtan CE, et al. Increased expression of MMP-2, MMP-9 (type IV collagenases/gelatinases), and MT1-MMP in canine X-linked Alport syndrome (XLAS). *Kidney Int*. 2003;63(5):1736–1748.
175. Zeisberg M, Khurana M, Rao VH, et al. Stage-specific action of matrix metalloproteinases influences progressive hereditary kidney disease. *PLoS Med*. 2006;3(4):e100.
176. Bengatta S, Arnould C, Letavernier E, et al. MMP9 and SCF protect from apoptosis in acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(4):787–797.
177. Carome MA, Striker LJ, Peten EP, et al. Human glomeruli express TIMP-1 mRNA and TIMP-2 protein and mRNA. *Am J Physiol*. 1993;264(6 Pt 2): F923–929.
178. Баширова З. Р. Клинико-прогностическое значение факторов протеолиза у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек // *Нефрология*. 2019;23(2):91–99.
179. Lambert E, Dassé E, Haye B, Petitfrère E. TIMPs as multifacial proteins. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004;49(3):187–198.
180. Marti HP. [Role of matrix metalloproteinases in the progression of renal lesions. (In French)]. *Presse Med*. 2000;29(14):811–817.
181. Schaefer B, Wühl E. Educational paper: progression in chronic kidney disease and prevention strategies. *Eur J Pediatr*. 2012;171:1579–1588.
182. Murphy DP, Drawz PE, Foley RN. Trends in angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blocker use among those with impaired kidney function in the United States. *J Am Soc Nephrol*. 2019; 30(7):1314–1321.
183. Bakris GL. Slowing nephropathy progression: focus on proteinuria reduction. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3Suppl 1:S3–10.
184. Николаев А. Ю., Милованов Ю. С. Нефропротективная стратегия: влияние на прогрессирование хронической болезни почек. В кн.: *Лечение почечной недостаточности. Руководство для врачей*. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. С. 226–279.
185. Ruilope LM, Segura J. Blood pressure lowering or selection of antihypertensive agents: which is more important? *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21(4):843–845.
186. Федосеев А. Н., Кудрякова А. С., Смирнов В. В., и др. Применение ингибиторов АПФ с целью коррекции эндотелиальной дисфункции

- у пациентов на разной стадии хронической болезни почек // *Клиническая нефрология*. 2012;(4):42–45.
187. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M. AIPRD study group: progression of CKD: the role of BP control, proteinuria and ACE inhibition. A patient-level meta-analysis. *Ann Int Med*. 2003;139:244–252.
  188. Maschio G, Alberti D, Locatelli F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and kidney protection: the AIPRI trial. The ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency (AIPRI) Study Group. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999;33Suppl 1:S16–20; discussion S41–43.
  189. Ruggenti P, Perna A, Remuzzi G. Ramipril in non-diabetic renal failure (REIN study). *Lancet*. 1997;350 Issue 9079:736.
  190. Wunnapuk K, Liu X, Peake P, et al. Renal biomarkers predict nephrotoxicity after paraquat. *Toxicol Lett*. 2013;222(3):280–288.
  191. Van Dyck M, Proesmans W. Renoprotection by ACE inhibitors after severe hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(6):688–690.
  192. Coppo R, Peruzzi L, Amore A, et al. IgACE: a placebo-controlled, randomized trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(6):1880–1888.
  193. Webb NJ, Lam C, Loeys T, et al. Randomized, double-blind, controlled study of losartan in children with proteinuria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5(3):417–424.
  194. Lou-Meda R, Stiller B, Antonio ZL, et al. Long-term safety and tolerability of valsartan in children aged 6 to 17 years with hypertension. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(3):495–506.
  195. Van den Belt SM, Heerspink HJL, Gracchi V, et al. Early proteinuria lowering by angiotensin-converting enzyme inhibition predicts renal survival in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(8): 2225–2233.
  196. Chu PY, Campbell MJ, Miller SG, Hill KD. Anti-hypertensive drugs in children and adolescents. *World J Cardiol*. 2014;6(5):234–244.
  197. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents *Pediatrics*. 2017;140(3). pii: e20171904.
  198. Bauvois B, Mothu N, Nguyen J, et al. Specific changes in plasma concentrations of matrix metalloproteinase-2 and -9, TIMP-1 and TGF-beta1 in patients with distinct types of primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(4):1115–1122.

199. Валов А. Л., Беляев А. Ю., Молчанова Е. А. и др. Факторы, влияющие на выживаемость почечных трансплантатов в отдаленном периоде у пациентов детского возраста // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2006;(1):9–15.
200. Hogg RJ. Screening for CKD in children: a global controversy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(2):509–515.
201. Inker LA, Okparavero A. Cystatin C as a marker of glomerular filtration rate: prospects and limitations. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011;20(6):631–639.
202. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children — a meta-analysis. *Clin Biochem*. 2007;40(5–6):383–391.
203. Cárdenas-González MC, Del Razo LM, Barrera-Chimal J, et al. Proximal renal tubular injury in rats subchronically exposed to low fluoride concentrations. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013;272(3):888–894.
204. Karsch-Völk M, Schmid E, Wagenpfeil S, et al. Kidney function and clinical recommendations of drug dose adjustment in geriatric patients. *BMC Geriatr*. 2013;13:92.
205. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;365(25):2398–2411.
206. Chen LZ, Jiang XY, Lu HY, et al. Efficacy and safety of cyclosporine A in treatment of refractory nephrotic syndrome in children: a systematic review of randomized controlled trials. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2009;47(12):898–903.
207. Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G. Mechanisms and Treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(12):1917–1928.
208. Lieberthal W, Levine JS. Mechanisms of apoptosis and its potential role in renal tubular epithelial cell injury. *Am J Physiol*. 1996;271(3 Pt 2):F477–488.
209. Khan S, Koepke A, Jarad G, et al. Apoptosis and JNK activation are differentially regulated by Fas expression level in renal epithelial cells. *Kidney Int*. 2001;60(1):65–76.
210. Sun CY, Cherng WJ, Jian HZ, et al. Aliskiren reduced renal fibrosis in mice with chronic ischemic kidney injury beyond the direct renin inhibition. *Hypertens Res*. 2012;35(3):304–311.
211. Uramatsu T, Nishino T, Obata Y, et al. Involvement of apoptosis inhibitor of macrophages in a rat hypertension model with nephrosclerosis: possible mechanisms of action of olmesartan and azelnidipine. *Biol Pharm Bull*. 2013;36(8):1271–1277.

212. Peng J, Li X, Zhang D, et al. Hyperglycemia, p53 and mitochondrial pathway of apoptosis are involved in the susceptibility of diabetic models to ischemic acute kidney injury. *Kidney Int.* 2015;87(1):137–150.
213. Shankland SJ. The podocyte's response to injury: Role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2006;69(12):2131–2147.
214. Kimura N, Yonemoto S, Machiguchi T, et al. Synthetic/secretory and apoptotic phenotypes in renal biopsy tissues from hypertensive nephrosclerosis patients. *Hypertens Res.* 2006;29(8):573–580.
215. Perianayagam MC, Murray SL, Balakrishnan VS, et al. Serum soluble Fas (CD95) and Fas ligand profiles in chronic kidney disease. *J Lab Clin Med.* 2000;136(4):320–327.
216. Troyanov S, Hébert MJ, Masse M, et al. Soluble Fas: a novel predictor of atherosclerosis in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(5):1043–1051.
217. Леонтьева Ю. А., Паунова С. С., Кучеренко А. Г., и др. Концентрация в моче матричных металлопротеиназ-2 и -9 и их тканевых ингибиторов у детей с пиелонефритом // *Клиническая нефрология.* 2011; (5):54–57.
218. Coppo R, D'Amico G. Factors predicting progression of IgA nephropathies *J Nephrol.* 2005;18(5):503–512.
219. Bottinger E. TGF- $\beta$  in renal injury and disease. *Semin Nephrol.* 2007; 27(3):309–320.
220. Van Vliet A, Baelde HJ, Vleming LJ, et al. Distribution of fibronectin isoforms in human renal disease. *J Pathol.* 2001;193(2):256–262.
221. Reilly JT, Nash JR. Fibronectin (serum spreading factor): its localization in normal and fibrotic tissue. *J Clin Pathol.* 1988;41(12):1269–1272.
222. Brenner BM. AMGEN International Prize: the history and future of renoprotection. *Kidney Int.* 2003;64(4):1163–1168.
223. Jia G, Kwon M, Liang HL, et al. Chronic treatment with lisinopril decreases proliferative and apoptotic pathways in autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(6):1139–1146.
224. Kida Y, Tchoo BN, Yamaguchi I. Peritubular capillary rarefaction: a new therapeutic target in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2014; 29(3):333–342.
225. Rubel D, Stock J, Ciner A, Antifibrotic, nephroprotective effects of paricalcitol versus calcitriol on top of ACE-inhibitor therapy in the COL4A3 knockout mouse model for progressive renal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(5):1012–1019.

226. Chesney RW, Brewer E, Moxey-Mims M, et al. Report of an NIH task force on research priorities in chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(1):14–25.
227. Soares CM, Diniz JS, Lima EM, et al. Clinical outcome of children with chronic kidney disease in a pre-dialysis interdisciplinary program. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(11):2039–2046.
228. Vivian E, Mannebach C. Therapeutic approaches to slowing the progression of diabetic nephropathy — is less best? *Drugs Context.* 2013; 2013:212249.
229. Furth SL, Pierce C, Hui WF, et al. Estimating Time to ESRD in Children With CKD. *Am J Kidney Dis.* 2018;71(6):783–792.



ФГАУ «НМИЦ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНЗДРАВА РОССИИ

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

**О.В. Комарова, А.Н. Цыгин, А.П. Фисенко**

# **МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ**

Выпускающий редактор У.Г. Пугачёва  
Литературный редактор М.Н. Шошина  
Верстка Е.А. Трухтанова

Подписано в печать 13.12.2019.  
Формат 70x100/16. Усл. печ. л. 10,075.  
Тираж 1000 экз. Заказ 190375.

Отпечатано ООО «Полиграфист и издатель»  
119501, г. Москва, ул. Веерная, 22-3-48