ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ

БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»

РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

на правах рукописи

Комарова Ольга Викторовна

КЛИНИКО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

14.01.08 − Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:

д.м.н., профессор А.Н. Цыгин

Москва - 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 5

ВВЕДЕНИЕ 9

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 19

1.1.Концепция хронической болезни почек. Значение в педиатрической практике 19

1.2.Факторы риска прогрессирования хронической болезни почек 25

1.3.Патофизиологические аспекты прогрессирования хронической болезни почек 30

1.4.Современные принципы нефропротективной терапии 40

1.5.Современные подходы к оценке скорости клубочковой фильтрации 43

Глава 2. ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 54

2.1. Дизайн исследования 54

2.2. Характеристика пациентов, включенных в исследование 55

2.3. Методология исследования 58

2.4. Статистическая обработка полученных данных 61

Глава 3. АНАЛИЗ ТЕМПОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ 63

Глава 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ 82

4.1. Клиническая характеристика пациентов с хронической болезнью почек 1-й стадии 83

4.2. Клиническая характеристика пациентов с хронической болезнью почек 2-й стадии 96

4.3. Клиническая характеристика пациентов с хронической болезнью почек 3−4-й стадии 100

Глава 5. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ НЕФРОСКЛЕРОЗА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 105

5.1. Патофизиологическая роль маркеров апоптоза в прогрессировании хронической болезни почек у детей 105

5.2. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии нефросклероза у детей с хронической болезнью почек 112

5.3. Просклеротические хемокины в регуляции нефросклероза у детей с хронической болезнью почек 119

5.4. Влияние нефропротективной терапии на клеточные процессы формирования нефросклероза 126

5.5. Эндотелиальной дисфункция как фактор прогрессирования хронической болезни почек у детей 128

Глава 6. ЦИСТАТИН С КАК РАННИЙ МАРКЕР СНИЖЕНИЯ ФИЛЬТРАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 137

6.1. Сывороточный уровень цистатина С у детей на разных стадиях хронической болезни почек 137

6.2.Цистатин С как маркер нефротоксического действия циклоспорина А 142

6.3. Определение диагностически значимых порогов уровней цистатина С 147

Глава 7. ПОСТРОЕНИЕ МОДЕЛИ КЛИНИКО-МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПРЕДИКТОРОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ 149

Глава 8. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ 154

ВЫВОДЫ 176

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 179

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 181

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АС– активная стадия

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

БМИ – болезнь минимальных изменений

БРА – блокатор рецептора ангиотензина 2

ГУС– гемолитико-уремический синдром

МезПГН – мезангио-пролиферативный гломерулонефрит

ММП – металлопротеиназа

ММФ – мофетила микофенолат

МПГН – мембранопролиферативный гломерулонефрит

МХП-1- моноцитарный хемоаттрактивный протеин-1

Неимм. –неиммунные нефропатии

НС – нефротический синдром

НФk-β– нуклеарный фактор каппа-бетта

ПАИ-1-АГ– антиген ингибитора активатора плазменогена-1

ПТГ– паратгормон

ПУ – протеинурия

Рем. – ремиссия

СЗНС– стероидзависимый нефротический синдром

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СРНС– стероидрезистентный нефротический синдром

ТИМП– таневой ингибитор металлопротеиназ

ТФР- β1 –трансформирующий фактор роста

ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз

ХБП – хроническая болезнь почек

ХН- холестерин

ФНО-R1– рецептор- 1 фактора некроза опухоли

ЦсА – циклоспорин А

ЦсС- цистатин С

ЭТ-1- эндотелин-1

Apaf-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

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы

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 [14, 41, 55,163, 201].

В то же время достижения современной нефрологии, накопленный мировой опыт ведения пациентов с патологией почек позволили выявить общность как в факторах риска развития и прогрессирования патологии, так и в терапевтических подходах, направленных на замедление склеротических процессов в почках [56, 70, 309, 311, 379, 382]. 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. Хроническая болезнь почек определяется наличием или отсутствием повреждения почек и уровнем почечной функции независимо от типа нозологии [65, 279]. 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^2 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. С клинической точки зрения, наиболее важным является тот факт, что понятие «хроническая болезнь почек» подразумевает неизбежное дальнейшее прогрессирование процесса [245, 267].

Многие годы серьезность проблемы хронической болезни почек недооценивалась, она оставалась в «тени» других социально значимых заболеваний. При этом в настоящее время распространенность хронической болезни почек сопоставима с такими социально значимыми заболеваниями, как эссенциальная гипертензия, сахарный диабет и ожирение [134, 141, 205]. Признаки повреждения почек и/или снижение скорости клубочковой фильтрации, по современным данным, определяются как минимум у каждого десятого представителя общей популяции [2, 153, 280, 323, 364].

Информация по эпидемиологии ХБП, особенно ее ранних стадий в педиатрической популяции крайне ограничена. По данным национальных и региональных регистров, снижение фильтрационной функции диагностируется в 18,5−58,3 случаев на 1 миллион детского населения [153, 184, 189, 192].

Интерес представляет анализ этиологической структуры ХБП у детей, который был проведен в ряде стран. Исследование американских нефрологов, проведенное в 2008 году [291], выявило следующие основные причины развития ХБП в детской популяции:

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

Похожие результаты были получены бельгийскими и итальянскими учеными: частота гломерулонефритов была несколько ниже врожденных аномалий развития мочевой системы и наследственных нефропатий [91, 195].

Актуальной задачей детской нефрологии остается не только выявление этиологической структуры ХБП, но и установление закономерностей прогрессирования прогностически неблагоприятных нозологических форм поражения почек [81, 121, 115, 116, 121, 195, 210, 345]. Значимость этой проблемы велика для улучшения качества прогнозирования течения патологии, предотвращения рисков развития жизнеугрожающих осложнений и повышения качества жизни ребенка.

По современным представлениям, к унифицированным факторам риска прогрессирования хронической болезни почек относят [4, 22, 36, 111, 250, 272, 381]:

- появление и/или увеличение уже существующей протеинурии;
- системную артериальную гипертензию;
- гемодинамические нарушения в почке, проявляющиеся повышенной перфузией почечных клубочков с развитием внутриклубочковой гипертензии и гиперфильтрации;
- гипергликемию, стимулирующую гиперфильтрацию;
- гиперлипидемию;
- гипоксию;
- нарушение микроциркуляции и эндотелиальную дисфункцию;
- высокобелковую диету.

В детской нефрологии среди факторов риска, имеющих возможное влияние на развитие ХБП, следует также выделить отягощенный семейный анамнез по наличию ХБП, уменьшение размеров и объема почек, низкую массу тела ребенка при рождении или недоношенность [101, 174, 259, 345].

Прогрессирование почечной патологии обусловлено развитием гломерулярного и интерстициального склероза. Патофизиологическую основу данных процессов определяет дисбаланс между клеточной пролиферацией и гибелью клеток [50, 145, 251, 253]. В ряде экспериментальных и клинических работ было продемонстрировано, что реализация процессов программированной гибели клеток (апоптоза) обусловливает гибель функционально значимых клеток почечной ткани и стимулирует экстрацеллюлярные пролиферативные процессы [87, 142, 151, 159, 207, 248, 275, 333, 357, 384].

Однако до настоящего времени недостаточно изучена степень участия различных регуляторных процессов баланса клеточной массы и компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Актуальной проблемой остается поиск наиболее значимых предикторов индукции и развития нефросклероза.

На клиническом уровне в соответствии с современной концепцией хронической болезни почек индикатором степени выраженности склеротических изменений в почке является скорость клубочковой фильтрации [37, 65, 279]. 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 [1, 27, 43, 103, 171, 212, 338].

В клинической практике нефролога фильтрационную функцию почек оценивают 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) [30, 94, 138, 154, 265, 302, 317]. В педиатрической практике широко используется формула, предложенная в 1976 г. Шварцем [326, 327].

По данным разных авторов СКФ, рассчитанная по формуле Шварца, сопоставима с СКФ, определяемой по измерению клиренса эндогенного инулина или радиозотопных агентов [27, 51, 160].

В современной нефрологии в качестве альтернативного маркера оценки состояния почечных функций рассматривается цистатин С [9, 57, 297, 318, 385]. Цистатин С — белок, принадлежащий ко 2-й группе генетического семейства цистатинов с низкой молекулярной массой, ингибитор протеаз. Цистатин отвечает основным требованиям для оценки фильтрации: свободно фильтруется в клубочках, не реабсорбируется и не секретируется в канальцах. Исследования показали, что уровень цистатина С в крови не зависит от массы тела и роста, а также от мышечной массы и пола [10, 18, 105, 208, 319]. 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 [11, 25, 89, 125, 156, 197, 246, 307].

На современном этапе развития нефрологии 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. Ключевым фактором адекватной оценки наличия и прогноза почечного повреждения должна стать единая общепризнанная трактовка тяжести поражения почек для использования в практической детской нефрологии.

Цель исследования: 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.

Задачи исследования

1. Адаптировать концепцию хронической болезни почек к практике педиатрической нефрологии.

2. Установить клинические критерии достижения необратимой стадии хронической болезни почек у детей с нефропатиями иммунного и неиммунного генеза.

3. Определить прогностически значимые показатели, определяющие почечную выживаемость у детей с хронической болезнью почек.

4. Изучить содержание в сыворотке крови ключевых патофизиологических маркеров развития нефросклероза, отражающих процессы апоптоза клеток почечной ткани и нарушение протеолитической активности ферментов экстрацеллюлярного матрикса.

5. Выявить наиболее ранние просклеротические биомаркеры прогностически неблагоприятного течения нефропатий у пациентов детского возраста.

6. Охарактеризовать участие эндотелиальной дисфункции в прогрессировании различных нозологических форм ХБП у детей.

7. Обосновать целесообразность использования сывороточного уровня цистатина С в качестве альтернативного маркера фильтрационной функции почек в рутинной практике детского нефролога для своевременной оценки возможного нефротоксического действия проводимой фармакотерапии и для прогноза исхода болезни.

8. Определить наиболее эффективные терапевтические меры, направленные на замедление прогрессирования прогностически неблагоприятных вариантов иммунной и неиммунной патологии почек.

Научная новизна

Впервые на репрезентативной выборке пациентов в возрасте от 1 до 17 лет проведено комплексное исследование совокупности клинических и молекулярных аспектов прогрессирования хронической болезни почек у детей.

При ретроспективном анализе 145 историй болезней детей впервые обоснована универсальность воздействия клинических факторов прогрессирования протеинурии и артериальной гипертензии на скорость развития склеротических изменений в почечной ткани. Впервые показано, что при прогностически неблагоприятных формах первичного нефротического синдрома с морфологической основой фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) и мембранопролиферативный гломерулонефрит (МПГН) длительность периода до начала необратимых склеротических изменений определяется адекватностью коррекции этих факторов в условиях патогенетической иммуносупрессивной и гипотензивной терапии.

Впервые установлено, что при достижении ремиссии фокально-сегментарного гломерулосклероза и мембранопролиферативного гломерулонефрита в 100% случаев отсутствует снижение СКФ через три, пять и семь лет от дебюта болезни. Частота ремиссии первичного нефротического синдрома обусловлена выбором адекватных режимов иммуносупрессивной терапии- циклоспорином А при фокально-сегментарном гломерулосклерозе и мофетила микофенолатом при мембранопролиферативном гломерулонефрите. При отсутствии эффекта от проводимой иммуносупрессивной терапии трехлетняя почечная выживаемость установлена у 80% больных с фокально-сегментарным гломерулосклерозом и мембранопролиферативным гломерулонефритом, пятилетняя почечная выживаемость выявлена у 70% детей с ФСГС и у 60% детей с МПГН, семилетняя - только у половины таких пациентов.

Впервые дано доказательное обоснование целесообразности раннего назначения ингибиторов АПФ у детей с неиммунными нефропатиями не только с гипотензивной, но и антипротеинурической целью, т.к. данная нефропротективная терапия позволяет значимо снизить темпы прогрессирования патологии как при протеинурии более 1 г/сут, так и при протеинурии менее 1г/сут. Впервые продемонстрирована более высокая почечная выживаемость у детей с неиммунными нефропатиями в условиях приема ингибиторов АПФ в сравнении со средними показателями во всей группе детей с данной патологией: через 5 лет -95% и 80%, через 7 лет - 90% и 70% соответственно.

На основании широкого спектра исследований молекулярных маркеров рецепторного и митохондриального путей реализации апоптоза, регуляторов состояния внеклеточного матрикса - матриксных металлопротеиназ и их ингибитора, просклеротических молекулярных индукторов и показателей эндотелиальной дисфункции, тесно взаимосвязанных между собой, доказано единство патофизиологических процессов прогрессирования иммуноопосредованной и неиммунной почечной патологии у детей.

Впервые обоснована целесообразность использования цистатина С как высокочувствительного предиктора снижения фильтрационной функции почек. Проведен лонгитудинальный анализ течения прогностически неблагоприятной хронической патологии почек у детей, который показал, что у детей с изначально высоким уровнем цистатина С в сыворотке крови при нормальном содержании креатинина крови в течение 5 лет отмечается прогрессирование патологии. Установлено прогностически значимое пороговое значение содержания цистатина С в сыворотке крови $\geq$ 1288 нг/мл, отражающее нарушение фильтрационной функции почек.

Впервые показано, что цистатин С является достоверным критерием нефротоксического действия циклоспорина А у детей с нефротическим синдромом.

Выявленные в работе закономерности позволили разработать уникальную модель оценки риска снижения СКФ по совокупности клинических (уровень протеинурии, артериальной гипертензии и гемоглобина крови), молекулярных (гиперпродукция фибронектина, ингибитора активатора плазменогена-1-АГ, тканевого ингибитора протеиназ-1, моноцитарного хемоаттрактивного протеина-1) и терапевтических (отсутствие нефропротективной терапии) критериев прогрессирования хронической почечной патологии.

Практическая значимость работы состоит в установлении частоты и скорости достижения необратимой стадии хронической болезни почек разной этиологии, что необходимо для перспективного прогнозирования течения и исходов ХБП у пациентов в детском возрасте. Определены универсальные факторы риска снижения СКФ (протеинурия и артериальная гипертензия) и способы замедления развития нефросклероза у детей (своевременное проведение антипротеинурической иммуносупрессивной и нефропротективной терапии, адекватная медикаментозная коррекция артериальной гипертензии).

Определены значимые молекулярные прогностические маркеры прогрессирования иммуноопосредованных и неиммунных нефропатий в детском возрасте, к которым относятся растворимая форма Fas-рецептора (сигнальный белок рецепторного пути реализации апоптоза), тканевой ингибитор металлопротеиназ (фактор, регулирующий обмен внеклеточного матрикса), а также просклеротические хемокины (фибронектин, МХП-1 и ТФР- β1).

Доказана целесообразность использования лабораторного показателя цистатина С в рутинной практике педиатра в качестве маркера фильтрационной функции почек и выявления нефротоксического эффекта циклоспорина А.

Разработана прогностическая модель оценки вероятности снижения СКФ у детей с хронической патологией почек.

На защиту выносятся следующие положения диссертации:

1. Прогрессирование иммуноопосредованных и неиммунных нефропатий в детском возрасте обусловлено универсальностью воздействия клинических и молекулярных факторов.

2. Основными методами замедления прогрессирования ХБП иммунного и неиммуного генеза и повышения почечной выживаемости у детей является антипротеинурическая и гипотензивная терапевтическая стратегия. У пациентов со стероидрезистентным нефротическим синдромом необходимо проведение патогенетической терапии селективными иммуносупрессантами в зависимости от морфологического варианта поражения почек и адекватной медикаментозной коррекции артериальной гипертензии. Плановая фармакологическая блокада АПФ при неиммунных нефропатиях обеспечивает значимое замедление прогрессирование патологии и повышает почечную выживамость у данной группы пациентов.

3. Цистатин С является чувствительным методом оценки и предиктором нарушения фильтрационной функции почек при прогрессировании патологии, а также при использовании нефротоксического препарата циклоспорина А, поэтому должен быть включен в спектр рутинного клинико-лабораторного обследования пациентов с патологией почек.

4. Молекулярные индикаторы просклеротических процессов в почке, таких как апоптоз, снижение протеолитической активности экстрацеллюлярного матрикса, нарушение функции эндотелия, отражают механизмы формирования нефросклероза у детей и могут быть использованы в качестве прогностических критериев развития данного процесса.

5. Клиническая и патофизиологическая общность прогрессирования иммунной и неиммунной патологии у детей обосновывает диагностическую и прогностическую целесообразность использования концепции «хронической болезни почек» в детской нефрологии.

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

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 [14, 65, 76, 132, 243, 332].

Для унификации подходов к диагностике, лечению и профилактике болезней почек в 2002 г. было введено понятие «хроническая болезнь почек» [279]. Критериями хронической болезни почек являются структурные или функциональные повреждения почек с или без снижения скорости клубочковой фильтрации в течение 3 и более месяцев, или снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м^2 также продолжительностью более 3 месяцев [245].

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 миллионов жителей во всем мире [134, 141, 205].

В зависимости от скорости клубочковой фильтрации выделяют 5 стадий ХБП .

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

Именно потенциальная возможность утраты функции почек позволяет адекватно оценить вероятность и риски развития неблагоприятных исходов болезни, что особенно важно у детей [27, 267]. Выбор 60 мл/мин/1,73 м^2 в качестве порогового значения скорости клубочковой фильтрации обусловлен тем, что соответствует и отражает гибель более 50% нефронов, а также свидетельствует о необратимости прогрессирования патологии [55].

Следует подчеркнуть, что диагноз хронической болезни почек не отменяет нозологический верификации заболеваний [16, 242, 245]. 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, подготовки и определения сроков начала заместительной почечной терапии [128, 150, 175, 293].

В педиатрической практике до введения определения ХБП использовались 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. [163], а также в работе итальянских педиатров в 2003 г. [91] почечную недостаточность диагностировали при СКФ ниже 75 мл/мин/1,73 м^2.

В 2003 г. R.J. Hogg с соавт. в журнале Pediatrics впервые в педиатрической нефрологии представили термин «хроническая болезнь почек» [200]. С этого времени рекомендованы единые критерии определения ХБП у взрослых и детей [66, 259].

Диагноз «Хроническая болезнь почек» (даже при отсутствии в первой стадии снижения СКФ) подразумевает неизбежное дальнейшее прогрессирование процесса и призван привлечь внимание педиатра и нефролога. Именно потенциальная возможность утраты функции почек является важнейшим моментом в понимании термина «хроническая болезнь почек». Концепция ХБП расширяет старое понятие «хроническая почечная недостаточность» за счет оценки начальных стадий заболеваний почек, что позволяет раньше начать превентивные мероприятия и приостановить ухудшение почечных функций [14, 60, 76, 84, 99, 280, 370].

В настоящее время признаки повреждения почек или умеренное/выраженное снижение скорости клубочковой фильтрации выявляются у каждого десятого в общей популяции. Сопоставимые цифры получены как в индустриальных странах с высоким уровнем жизни, так и в развивающихся странах со средним и низким уровнем дохода у населения. Реальная частота ХБП в разных популяциях значительно выше, чем диагностируется (1%), и колеблется от 10 до 13% [39, 201, 203, 323]. Среди населения Великобритании распространенность ХБП составляет до 100, в США и Австралии — до 100−150 на 1 миллион взрослого контингента соответственно [133, 364, 369, 365, 380]. Б.Т. Бикбов и Н.А. Томилина считают, что ежегодный прирост диализной ХПН (ХБП 5-й стадии) у взрослых

составляет около 100 пациентов на 1 миллион населения, находясь в пределах от 60 до 150 больных соответствующего возраста в различных регионах России [2].

Следует учитывать, что информация по эпидемиологии ХБП, особенно ее ранних стадий, в педиатрической популяции крайне ограничена. Тем не менее, в последние годы в литературе опубликованы данные национальных и региональных обществ детских нефрологов о распространенности ХБП среди детского населения. Несмотря на то, что возрастные категории популяционных выборок отличались в разных странах, можно говорить, что в Европе 3−5-я стадии ХБП выявлялись в среднем у 11−12, а 4−5-я стадии — у 8 детей на 1 миллион соответствующего населения [184, 189, 195, 266, 337].

Число детей, нуждающихся в заместительной почечной терапии, по разным источникам, существенно колеблется — от 7 до 100 пациентов на 1 миллион детского населения [7, 192, 284].

По данным на 2008 г., у пациентов моложе 20 лет заместительная почечная терапия проводилась у 9 детей: в среднем от 4 (в России) до 18 (в Новой Зеландии) случаев на 1 миллион населения данной возрастной группы [153, 268]. Частота применения заместительной почечной терапии в среднем составляла 9−11 на 1 миллион детского населения в странах западной Европы и Австралии и 15,5 — в США [189, 304]. По данным группы американских нефрологов в США за период 2005−2009 гг. по сравнению с более ранним периодом (2000−2004 гг.) на 4% отмечен рост детей, получающих заместительную почечную терапию [157].

Этиологическая структура причин развития ХБП в детском возрасте также продолжает изучаться. В исследовании американских нефрологов NAPRTCS в 2008 г. [291] 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 в двух европейских исследованиях [91,195]. Данные бельгийских и итальянских специалистов показали несколько 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%). Сопоставимые результаты получены также нефрологами Турции, Австралии, Японии. В то же время, по данным ученых из Индии и Латинской Америки, в этих регионах наиболее частой причиной ХБП является хронический гломерулонефрит (до 60% случаев [101, 190, 201, 268].

До настоящего времени нерешенной остается и проблема скрининга ранней стадии почечного повреждения. В первую очередь это обусловлено тем, что в большинстве стран мира, за исключением Японии, Кореи, Китая, отсутствует программа массового скрининга детей на наличие ХБП. Хотя в этих регионах, по данным национальных регистров, отмечено снижение частоты встречаемости терминальной стадии ХБП в детском возрасте [15, 209].

Еще одним дискуссионным вопросом остается выбор метода скрининг-диагностики ХБП. В настоящее время чаще всего используют только тест-полоски для выявления степени выраженности протеинурии без определения соотношения альбумин/креатинин в моче и расчета СКФ, как рекомендовано для взрослой популяции [198].

Важным направлением научных исследований является не только своевременная диагностика ХБП в детском возрасте, но и изучение ее темпов прогрессирования, а также обнаружение наиболее значимых факторов риска неблагоприятного течения патологии. В работе A. Staples (2010) изучение динамики СКФ у более 4000 детей с ХБП 2−4-й стадии из американского

регистра показало, что через год достижение терминальной стадии ХПН констатируется в 17% случаев, а через 3 года — в 39% [345].

При наблюдении за 143 пациентами моложе 20 лет с гломерулярной и негломерулярной патологией M. Hiep установил, что прогрессирование с третьей до пятой стадии ХБП в течение 5 лет происходит в среднем в 38% случаев [195]. По данным японских коллег (Ishikura K. и соавт., 2014), в течение 1 года с третьей до пятой стадии ХБП спрогрессировало 2,8% детей, а с четвертой до пятой — 27% [210].

Прогностический интерес представляет определение темпов развития различных нозологических форм почечной патологии. Так, M. Litwin показал, что у детей с негломерулярной патологией со средним уровнем СКФ 43 мл/мин и среднем уровнем протеинурии 0,57 г/сут снижение скорости клубочковой фильтрации до терминальной ХПН через 3 года констатируется в 42% случаев [250].

C. Celedon провел мониторинг СКФ у детей с дисплазией почек, рефлюкс-нефропатией, обструктивными уропатиями с рождения до возраста пубертата. Было установлено, что начало снижения СКФ в 47% случаев происходит в возрастном диапазоне 3−11 лет, у 42% пациентов — уже в пубертатном периоде [121].

Существует и достаточно большой разброс значений скорости прогрессирования первичных гломерулопатий. Так, по данным разных авторов, 5-летняя почечная выживаемость у детей и взрослых со стероидрезистентным нефротическим синдромом колеблется в пределах 50−94% и определяется, по заключению разных исследователей, характером и выраженностью морфологических повреждений, уровнем протеинурии и проводимой иммуносупрессивной терапией [81, 83, 115, 177, 232, 287] .

Таким образом, несмотря на большой спектр вопросов, требующих дальнейшего изучения, все вышеизложенное позволяет считать

целесообразным использование единых подходов к диагностике, оценке тяжести поражения почек как у взрослых, так и 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.

1.2. 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 и универсальных механизмов формирования нефросклероза [63, 242, 353, 394].

По современным представлениям, прогрессирование хронических заболеваний почек развивается 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 гиперфильтрации;
- 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 [22, 34, 110, 170, 250, 381].

Так, системная гипертензия, которая может быть как причиной, так и следствием поражения почек, вызывает повреждение почечных капилляров с нарушением в них внутрипочечной гемодинамики и в конечном итоге стимулирует процессы склерозирования органа [23,52, 272].

Согласно теории, выдвинутой B.M. Brenner, одним из механизмов прогрессирования почечных заболеваний является именно нарушение внутрипочечной гемодинамики с развитием внутриклубочковой гипертензии и гиперфильтрации, которые приводят к увеличению проницаемости базальных мембран капилляров клубочков и гломерулосклерозу [111]. Согласно гипотезе B.M. 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 Шумлянского−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 [70].

Расширяя данную теорию, A. Fogo с соавт. в своих работах 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 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 [165-167].

В качестве еще одного механизма стимуляции фиброгенеза в современной литературе рассматривается гипоксия [188, 398]. Так, L.C. Fine с соавторами, не отрицая значения адаптивных гемодинамических механизмов, предложили «гипоксическую» гипотезу, согласно которой основным фактором, определяющим процессы фиброгенеза в почке, является хроническая гипоксия [162].

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 [98, 289, 292, 294].

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 [29, 59, 399].

При этом эндотелиальная дисфункция является одним из ведущих звеньев в патогенезе болезней почек иммунного и неимунного генеза.

Многочисленные исследования по изучению роли эндотелиальной дисфункции в развитии патологического процесса проведены у пациентов с диабетической нефропатией, артериальной гипертензией, различными формами гломерулонефритов [3, 21, 28, 54, 199, 283].

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 [4, 67, 137, 343] .

Таким образом, правомочно считать эндотелиальную дисфункцию независимым фактором риска прогрессирования ХБП [79, 168, 223, 344].

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 [40, 35, 92].

Еще в работах Cameron в 1978 г. 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 [82, 115, 116, 121, 152, 228].

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 [261].

P. Rugginenti с соавт. в своем исследовании (1998) показали, что у взрослых пациентов с недиабетической нефропатией при протеинуриии 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 [311].

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 [36, 93, 196, 209, 255, 249, 371].

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 [81, 96, 130, 219, 269, 341].

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.

1.3. Патофизиологические аспекты 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) [50, 145, 251, 253].

Представить последовательность процессов развития нефросклероза можно следующим образом [56, 217, 315]:

- 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 [13, 70, 271].

Следует подчеркнуть, что в развитие почечного поражения вносят свой вклад не только гемодинамические эффекты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [17, 320, 382]. Основополагающая 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-β_1 (ТФР-β_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, Е-селектин и др.);

— хемотаксических факторов, таких как моноцитарный хемоаттрактивный протеин-1 (МХП-1).

Помимо этого, ангиотензин-2 индуцирует зависимые от нуклеарного фактора каппа-β (НФk-β) «запрограммированные» пролиферативные и фибриногенные каскады в почечном мезангии и интерстиции, усиливает миграцию эндотелиоцитов, а также гладкомышечных клеток сосудов, вызывает гипертрофию и гиперплазию мезангиоцитов [8, 32, 48, 68, 88, 227].

Ведущую роль в развитии склеротических процессов отводят и трансформирующему фактору роста (ТФР-β_1). ТФР-β_1 является потенциальным эндогенным ингибитором роста мезангиальных клеток (в высоких концентрациях) и стимулятором синтеза основных компонентов ЭЦМ (коллагена, фибронектина, протеогликанов) [108, 383, 386]. Он стимулирует приобретение подоцитами фенотипа фибробластов, при котором они теряют маркеры дифференцировки и *de novo* экспрессируют гладкомышечный актин альфа (a-SMA). На экспериментальных моделях было показано, что в низких дозах ТФР-β_1 ингибирует рост и дифференцировку подоцитов, в то время как в высоких дозах вызывает их гибель путем апоптоза [235, 325]. Обнаружена способность ТФР-β_1 вызывать гипертрофию и фиброцеллюлярную

гиперплазию гладкой мускулатуры сосудов почек, что приводит к нарушению внутриорганной почечной гемодинамики [75, 107].

Этот ключевой просклеротический агент, как и ангиотензин-2, стимулирует также локальную почечную экспрессию эндотелийзависимого звена гемостаза, в частности активность ПАИ-1 и эндотелина-1 [108].

Эндотелин-1 — самый мощный из ныне известных вазоконстрикторов. Синтез Эт-1 регулируется физиохимическими факторами, такими как пульсационное растяжение, напряжение давления потока и pH. Сильнейшими стимулами синтеза Эт-1 являются гипоксия, гиперхолестеринемия, гипергликемия, ожирение, прокоагулянтные медиаторы (тромбин), факторы роста, адгезивные молекулы (VCAM-1, ICAM-1) и др. [168, 324, 353, 391]

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 [21, 28, 344]. К ингибиторам синтеза Эт-1 относят оксид азота, простациклин, натрийуретический пептид, эстрогены [273, 339].

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-β_1 [67,277, 348, 396].

В свою очередь, ингибитор активатора плазминогена-1 также является мультифункциональным протеином [260]. Этот биологический агент участвует не только в процессах фибринолиза, но и обладает просклеротическим 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 [26, 146, 206, 392] .

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 [278, 330, 352, 362]. 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-β. НФk-β, 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 [335, 372]. Гиперпродукция МХП-1 рассматривается как один из потенциальных маркеров выраженности склеротических процессов в почках [5, 85,135, 182].

Кроме того МХП-1, также как и ТФР-β_1, ангиотензин II, увеличивает экспрессию и синтез белков ЭЦМ, таких как фибронектин, ламинин и коллаген [95, 164, 172, 216]. 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 [306, 375, 400]. 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 [290, 401].

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 [49, 87, 140, 305, 351, 384, 393].

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 цитоплазменный 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 деградации клеток [211, 292, 322].

Второй путь запуска апоптоза — внутриклеточный с активацией митохондрий со 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 Apaf-1, воздействует на активность каспазного каскада [183]. 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 [114, 149].

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 [78].

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 [80, 86, 264].

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 [207, 248, 270, 368].

В экспериментальных работах R. Dixon (1999), S. Tangs (2003), E. Erkan (2007), X. Li (2010) был подробно исследован альбумининдуцированный апопотоз 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 [142,151, 247, 359].

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 С, аннексин V, которые являются ключевыми участниками в каскаде механизмов апоптоза [47, 144, 155, 361].

Роль растворимой формы рецептора смерти (sFas) и его лиганда в активации апоптоза при почечной патологии в настоящее время продолжает изучаться [349]. В ряде работ был установлен рост числа гломерулярных клеток, подвергающихся апоптозу при IgA-нефропатии, ФСГС, мембранозной нефропатии, волчаночном нефрите, артериальной гипертензии, аутоиммунном гломерулонефрите [321, 333, 350, 387]. Работа K. Musia демонстрирует высокую активность растворимой формы Fas-L у пациентов с терминальной почечной недостаточностью и находящихся на заместительной терапии [275].

Характеризуя данные маркеры апоптоза, необходимо отметить, что проапоптическая активность растворимой формы sFasL по данным C.Lorz ниже, чем у мембранной формы Fas-L [257]. В литературе продолжается

полемика, является ли превращение, контролируемое металлопротеиназами, мембраносвязанной формы в растворимую антиапоптозным механизмом или все-таки, хотя и в меньшей степени, растворимая форма sFas-L обладает именно проапоптозной функцией [147, 181].

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 [3, 119, 179].

Матриксные металлпротеиназы, 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 гидролизируют все компоненты экстрацеллюлярного матрикса: коллагены и проколлагены, протеогликаны, эластин, фибронектин, ламинин [113, 274, 378].

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 обусловливает важную функцию ММП в межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействиях на территории нефрона [25, 357, 401].

На основании доменной структуры и субстратной специфичности ММР можно разделить на 5 подсемейств [373]:

1) коллагеназы (ММР-1, ММР-8, ММР-13, ММР-18);

2) желатиназы (ММР-2, ММР-9);

3) стромелизины (ММР-3, ММР-10, ММР-11, ММР-19);

4) мембранный тип ММР — МТ-ММР (ММР-14 – ММР-17, ММР-23 – ММР-27);

5) 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 экпериментальных и клинических работ. Так, О.А. Ли, И.Н. Бобковой и Л.В. Козловской (2009) были продемонстрированы 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 [26].

Интерес представляет и изучение роли матриксных металлопротеиназ в развитии нефропатий, обусловленных нарушением синтеза коллагена. Так, в работах V.H. 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 [303, 397].

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) 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 [102]. В работе Carome была обнаружена связь повышенной экспрессии ТИМП-1 и ТИМП-2 с развитием нефросклероза *in vivo* [120].

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 [233, 275].

С другой стороны, получены данные, что ММП вызывают расплавление базальной мембраны эпителиальных клеток почечных канальцев, расщепляют коллагены, стимулируя эпителиомезенхимальную трансформацию этих клеток, тем самым обладают просклеротическими свойствами [191, 262, 296].

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 продолжения исследовательской работы.

1.4. Современные принципы нефропротективной терапии

Вышеописанные механизмы лежат в основе прогрессирующего течения почечной патологии. Именно концепция хронической болезни почек, устанавливающая идентичность основных механизмов прогрессии различных форм нефропатий, дает возможность выработать единые схемы консервативной нефропротективной терапии и профилактики, позволяющие в определенной мере предупреждать и достаточно эффективно контролировать течение болезни, отдаляя начало заместительной почечной терапии [13, 44, 76, 112, 254].

Нефропротективные методы неспецифичны: они воздействуют на общие неиммунные механизмы прогрессирования ХБП с целью ингибирования протеинурического ремоделирования тубулоинтерстиция, а также замедления ремоделирования эндотелия почечных сосудов [24, 32, 97, 312].

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 частоту исхода в терминальную ХПН. При этом в большинстве работ отмечено, что коррекция артериальной гипертензии тормозит скорость прогрессирования ХБП и исход в терминальную стадию только в том случае, если сопровождается снижением протеинурии [44, 314, 316].

Наиболее выраженный антипротеинурический эффект характерен для ингибиторов АПФ 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 [71, 90, 126, 309, 313, 354].

Реализация их фармакологического действия осуществляется вследствие подавления ренин-ангиотензин-альдостероновой системы посредством 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 [46, 90, 213] .

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 [379].

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 [263].

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, получавшах плацебо. Причем нефропротективный эффект был более выражен у тех пациентов, у которых исходно уровень протеинурии был выше [310].

В соответствии с рекомендациями KDOQI, 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 ≥200 мг/г [279].

В педиатрической практике имеются лишь единичные мультицентровые рандомизированные исследования 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 [38]. 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, 377]. Так, в работе E. Wuhl (2004) было установлено, что применение в течение 6 месяцев рамиприла у детей с ХБП 2−4-й стадии в дозе 6 мг/м^2 в среднем снижало уровень протеинурии на 50% как у пациентов с гиподиспастическими нефропатиями, так и с гломерулонефритами [389].

Определенный интерес представляет малочисленное, но долгосрочное исследование M. 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 [143].

В 2008 г. R. Coppo 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 [131].

В 2010 г. большим коллективом авторов во главе с N.J. 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) [376].

К сожалению, следует констатировать, что аналогичные исследования в педиатрической практике крайне малочисленны. Дискутабельными также остаются вопросы о дозозависимом характере антипротеинурического действия данной группы фармакологических препаратов, оптимальных сроках начала превентивной терапии [239, 288]. В связи с этим представляется необходимым продолжение изучения многогранных аспектов нефропротективной терапии при хронической болезни почек у детей.

1.5. 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) [1,37].

Для точного определения скорости клубочковой фильтрации принято использовать метод клиренса ряда эндогенных и экзогенных субстанций [инулин, эндогенный креатинин, 51Cr-ЭДТА (меченная хромом этилендиаминтетрауксусная кислота)], которые фильтруются в почечных клубочках, но не реабсорбируются и не секретируются почечными канальцами. Использование таких маркеров обусловлено тем, что количество этих веществ, экскретируемое в 1 минуту с мочой, идентично профильтрованному количеству. Следовательно, под клиренсом понимают отношение между экскретированным в минуту количеством вещества к его концентрации в крови [27, 43].

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 [42, 338, 355].

С 60-х годов прошлого века для оценки СКФ стали применять другие экзогенные препараты: радиоизотопные и радиоконтрастные агенты. Преимущество их заключалось 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 [103, 171, 212, 230].

В повседневной клинической практике для оценки почечных функций на протяжении многих лет используют показатель эндогенного креатинина в плазме и расчет его клиренса [30, 41, 104, 160, 317, 327]. 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 [240, 258].

В настоящее время для оценки скорости клубочковой фильтрации широко применяют специальные расчетные формулы с использованием уровня креатинина крови и учетом дополнительных факторов [94, 154, 221, 244, 317, 336].

Одним из широко применяемых во взрослой популяции расчетных уравнений является формула Кокрофта−Голта (Cockcroft−Gault), мл/мин:

СКФ = 88 × (140-Возраст, годы) × Масса тела (кг)/72 × Креатинин сыв. (мкмоль/л) [127].

У женщин полученный результат умножают на 0,85. Эта формула может использоваться и в педиатрической практике для расчета СКФ подросткам. Во многих научных работах используется формула, полученная в ходе международного мультицентрового исследования MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) [240]:

СКФ = 186 × (Креатинин крови, мг/дл)$^{-1,54}$ × (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-иоталамата у большой группы пациентов европеоидной и негроидной расы с широким диапазоном заболеваний почек. Обе формулы позволяют оценить СКФ, стандартизованную по площади поверхности тела. Результаты, полученные при применении обеих формул, сопоставимы. Основным недостатком приведенных расчетных формул является недостаточная точность СКФ у пациентов с нормальной или незначительно сниженной функцией почек. По мнению ряда авторов, при скрининге использование данных формул завышает количество пациентов с ХБП [45, 244, 302, 328].

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

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

где Креа-мин. — минимальный уровень креатинина сыворотки (мг/дл); Креа-макс. — максимальный уровень креатинина сыворотки (мг/дл); K1=0,7 (женщины), 0,9 (мужчины); K2=-0,329 (женщины), -0,411 (мужчины) [241].

По имеющимся сведениям, скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле CKD-EPI, лучше сопоставима со значениями, рассчитанными универсальным способом по клиренсу инулина, чем формулы Кокрофта и MDRD. В то же время они достаточно сложны для использования в повседневной практике врача [138, 265, 347].

В детской нефрологии достаточно широкое применение нашла формула, предложенная в 1976 г. Шварцем [326]:

СКФ = Рост (см)/Креатинин сыв. (мг/дл) × К,

где К=0,55 (дети 2−12 лет, девочки старше 12 лет); К=0,70 (мальчики старше 12 лет)*.

* При измерении уровня креатинина крови в мкмоль/л коэффициент равен 48,6 и 61,6 соответственно.

При оценке сывороточного уровня креатинина энзиматическим масс-спектрометрическим анализом, а не методом, основанном на реакции Яффе, Шварц с соавт. предложили использовать другой коэффициент в формуле [327]:

СКФ = 36,5 × Рост (см)/Креатинин (мкмоль/л).

По данным разных авторов СКФ, рассчитанная по формуле Шварца, сопоставима с СКФ, определяемой при измерении клиренса эндогенного инулина или радиозотопных агентов [27,51, 160].

Однако точность приведенных выше методов не являлась абсолютной для определения СКФ, что требовало продолжения поиска вещества, надежно отражающего фильтрационную способность почки [109, 161, 282] .

В последние годы возрос интерес к цистатину С (ЦсС) как альтернативному маркеру оценки состояния почечных функций [9, 57, 297, 318, 385].

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 [10, 105, 319].

Цистатин отвечает основным требованиям для оценки фильтрации: свободно фильтруется в клубочках, не реабсорбируется и не секретируется 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, 136, 208].

Большой интерес представляют исследования, доказавшие значение цистатина С в качестве предиктора риска развития кардиоваскулярной патологии, а также в качестве высокочувствительного маркера почечной функции [11, 12, 246, 276]. В ряде работ показана эквивалентность креатинина и цистатина для оценки СКФ; большинство же авторов демонстрирует достоверно более высокую значимость цистатина С как маркера функции почек, особенно при начальных проявлениях почечной недостаточности [89, 156, 197, 202, 204, 300].

Исследования последних 10 лет показали, что сывороточный уровень цистатина С коррелирует с СКФ (вычисленной по формуле Кокрофта и при использовании радиоконтрастного агента йоталамата) лучше, чем сывороточный креатинин [125, 238, 276]. 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, R.J. MacIsaac, S. Finch (2008) было показано, что последовательные измерения уровней цистатина С являются более точным методом диагностики снижения почечной функции у пациентов с диабетом 1-го типа, чем по уровню сывороточного креатинина. Этот вывод был сделан при сопоставлении методов, основанных на измерении цистатина С и креатинина в крови, с результатами прямой оценки почечной функции с помощью клиренса 99м-технеций диэтилентриаминпентауксусной кислоты [301].

В работе N. Tangri с соавт. (2011) было продемонстрировано, что в группе 816 взрослых пациентов показатель 1/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 [360].

Заслуживают внимание 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 цистатина С 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 [342].

В работе группы авторов из детского госпиталя Цинциннати (США) было продемонстрировано, что у детей с высоким уровнем цистатина С 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 ОПН [229].

В то же время в работе P.R. Slort с соавторами (2012) не обнаружено преимущества цистатина С по более раннему выявлению острого почечного отторжения в сравнении с динамикой креатинина [340].

При исследовании уровня цистатина С 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 [193].

С другой стороны, существуют данные, свидетельствующие, что нарастание соотношения цистатин/креатинин в моче является признаком именно канальцевой дисфункции [129, 194, 367]. При этом было показано, что диагностически значимая экскреция цистатина С 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 [64, 281].

В современных лабораторных условиях цистатин С определяется в биологическом материале тремя основными методами: иммуноферментным (ELISA), иммунотурбодиметрическим (PETIA), иммунонефелометрическим (PENIA) [9, 10, 169]. Метод ELISA имеет преимущество при измерении низких концентраций данного биомаркера. Референсные значения для уровня цистатина С в сыворотке крови отличаются в зависимости от метода его определения. Так, для нефелометрического метода M.M. Galteau и соавторами [176] получены следующие значения: 0,75±0,089 мг/л для детей в возрасте 4−19 лет; 0,74±0,100 мг/л для мужчин и 0,65±0,085 мг/л для женщин (в возрасте 20−59 лет); 0,83±0,103 мг/л для пожилых людей (≥60 лет). Т.А. Короленко и соавт. [20] исследовали концентрацию цистатина С в сыворотке крови и моче доноров (16 человек в возрасте 20–40 лет) методом иммуноферментного анализа. Уровень цистатина С в сыворотке крови у практически здоровых лиц составил 1043,1±107,5 нг/мл и соответствовал данным других исследователей [106]. По данным исследования G. Filler с соавторами (1999, 2005), средней уровень цистатина С у детей с СКФ выше 90 мл/мин/1,73 м^2 составляет 940$\pm$270 нг/мл [158, 159].

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

- СКФ = 84,69 × ЦсС (мл/л)$^{-1,680}$; × 1,387 при расчете у детей (A. Grubb, 2005) [185];

- СКФ = 99,43 × ЦсС (мг/л) $^{-1.5837}$ (A. Larsson, 2009) [236];
- СКФ = -4,32 + 85/ЦсС (мл/л) (B. Perkins, 2005) [300];
- СКФ = 39,1 × [рост/креатинин (мг/дл)]^{0,516} × [1,8/ЦсС (мг/л)]^{0,294} × (30/мочевина мг/дл)^{0,169} × (рост/1,4)^{0,188} (G. Schwartz, 2009) [329].

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 [186, 237, 334, 395].

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 ряде педиатрических и нефрологических стационаров нашей страны также получены доказательные данные о высокой чувствительности маркера в оценке фильтрационной функции почек у детей [61, 69].

В работе Л.Л. Михалевой (2012) продемонстрировано, что уровень цистатина С, 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 [31].

В работах А.С. Сенаторовой (2013) и О.В. Кисельниковой (2013), посвященных изучению прогноза диабетической нефропатии у детей, были выявлены корреляционные зависимости уровня цистатина С, а также СКФ, рассчитанной по цистатину С, с длительностью заболевания и возрастом дебюта сахарного диабета [19, 58].

В исследовании Е.Н. Цыгиной (2010) было установлено, что повышение цистатина С в сыворотке отражает негативное влияние рентгеноконтрастных препаратов у детей [74].

Принимая во внимание представленные исследования, необходимо отметить, что в отечественной педиатрической нефрологической практике определение цистатина С в сыворотке крови для оценки функций почек еще не нашло широкого применения. Хотя крайне актуальной остается проблема правильной оценки фильтрационной функции почек для своевременного выявления хронической болезни почек у детей и ее мониторирования с целью контроля течения патологии.

Таким образом, доказательное обоснование целесообразности применения концепции хронической болезни почек в детской нефрологии является актуальной и перспективной задачей. Среди основных вопросов ее применения — унифицирование понятия о прогрессировании почечных болезней и адекватность оценки функционального состояния почек.

В настоящее время достигнуты определенные успехи в понимании молекулярных основ прогрессирования хронической болезни почек. Однако, учитывая многогранность данных процессов, сложность ее регуляторных механизмов, необходимо более детальное изучение патофизиологических особенностей формирования нефросклероза. Следует продолжить изучение механизмов развития и регуляции формирования склеротических изменений при хронической патологии почек у детей с целью выявления чувствительных маркеров, отражающих как индукцию, так и прогрессивное течение нефросклероза.

Следует отметить, что в доступной литературе крайне ограничено число исследований, посвященных изучению молекулярных основ прогрессирования хронической болезни почек в детском возрасте, особенно на ранних ее стадиях.

Для раннего выявления и контроля течения хронической болезни почек необходим поиск и внедрение новых диагностически значимых маркеров фильтрационной функции почек.

Следует отметить большое прогностическое значение определения уровня цистатина С для оценки клубочковой фильтрации, подтвержденное широким спектром зарубежных и рядом отечественных научных работ. Актуальным представляется продолжение исследовательской работы по изучению диагностической ценности данного маркера при начальной стадии ХБП и нормальном уровне креатинина крови, особенно в детской популяции.

Вопрос о превентивных возможностях применения нефропотективной терапии у детей также требует более подробного и доказательного освещения.

Глава 2. ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр здоровья детей» РАМН (директор — академик РАН, профессор А.А. Баранов) в нефрологическом отделении НИИ педиатрии Центра (заведующий отделением — профессор А.Н. Цыгин).

В исследование включены дети (n=290), госпитализированные в нефрологическое отделение в период с 2003 по 2012 г (с установленной патологией почек-271 ребенок, без патологии почек (группа сравнения)-19 детей. Исследование было одобрено независимым локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦЗД РАМН. 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

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. 1), отвечающим стадиям хронической болезни почек, в соответствии с клиническими рекомендациями для хронической болезни почек Национального почечного фонда США (2002) и Российскими национальными рекомендациями по ХБП (2012) [65, 279].

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

СКФ = Рост (см)/Креатинин Сыв. (мкмоль/л) × Коэффициент,

где Коэффициент равен 48,6 (дети 2−12 лет, девочки старше 12 лет) и 61,6 (мальчики старше 12 лет). Результат выражен в мл/мин/1,73 м^2 [327].

Таблица 1.

Распределение больных с хронической болезнью почек по группам

Группа	Стадия ХБП	Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м^2	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, пациенты с ХБП были распределены на две подгруппы: с иммунноопосредованными гломерулопатиями (первичный нефротический синдром) и 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.

Активная стадия нефротического синдрома диагностировалась на основании наличия симптомокомплекса, включающего протеинурию более 3 г/1,73 $м^2$ 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.

Подробная клиническая характеристика больных, включенных в проспективный анализ, излагается в соответствующих главах, посвященных специальным разделам работы.

В работе также проведен **ретроспективный** анализ историй болезни 145 детей с прогностически неблагоприятными формами нефропатий, которые были госпитализированы в нефрологическое отделение в период с 2003 по 2012 г.

Была также проведена стратификация диагнозов на 2 группы: первичный стероидрезистентный нефротический синдром (75 детей) и неиммунные нефропатии (70 детей), включающие наследственный нефрит, рефлюкс-нефропатию, состояние после перенесенного гемолитико-уремического синдрома (ГУС), тубулопатии, структурные аномалии почек

Детальная клиническая характеристика пациентов, включенных в ретроспективный анализ, представлена в главе 3.

Ретроспективно оценка СКФ у данной группы пациентов проводилась 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 как конечной точки 5-й стадии ХБП.

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 edition, 2004) [139, 363]:

- 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 + 5 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 5 мм рт.ст.

2.3. Методология исследования

В рамках стандартизованного клинико-лабораторного обследования в нефрологическом отделении НИИ педиатрии ФГБНУ НЦЗД детям определяли:

— суточную экскрецию белка, количественную экскрецию эритроцитов, лейкоцитов;

— концентрационную функцию почек по максимальной относительной плотности мочи в пробе Зимницкого (не ниже 1020) или в пробе с сухоедением (не ниже 1026);

— сывороточные уровни альбумина, холестерина, фибриногена, электролитов (калий, натрий, магний, фосфор, кальций, хлор), креатинина, мочевины, мочевой кислоты, паратгормона, щелочной фосфатаз;

— гемограмму;

— иммунограмму с определением уровней IgA, M, G, C3 и C4-фракции комплемента;

— кислотно-щелочное состояние крови;

— ультразвуковое исследование почек, мочевыводящих путей и органов брюшной полости;

— АД по данным суточного мониторирования артериального давления.

Для исключения генетически обусловленных вариантов нефропатий проводилось молекулярно-генетическое исследование (по показаниям).

Визуализационные методы диагностики выполнялись по показаниям для установления наличия и выраженности структурных аномалий почек и

мочевыводящих путей (цистография, магнитно-резонансная и компьютерная томография почек), а также степени повреждения почечной паренхимы (статическая нефросцинтиграфия).

Комплекс исследований осуществлялся в централизованной клинико-диагностической лаборатории (заведующая — докт. мед. наук Е.Л. Семикина), лаборатории патофизиологии с блоком радионуклидных исследований (заведующий — проф. И.Е. Смирнов) лабораторного отдела ФГБНУ НЦЗД (заведующий — докт. мед. наук Н.А. Маянский), в отделении функциональной диагностики (заведующая — канд. мед. наук Т.Е. Сорокина), отделении ультразвуковой диагностики (заведующий — проф. И.В. Дворяковский), рентгеновском отделении НЦЗД (заведующая — докт. мед. наук Е.Н. Цыгина), отделении компьютерной томографии (заведующая— проф. Е.И. Зеликович).

У детей с иммуноопосредованными нефропатиями заведующим нефрологическим отделением профессором А.Н. Цыгиным выполнялась чрескожная пункционная нефробиопсия с использованием ультразвуковой визуализации и биопсийного пистолета с иглами типа Quick-Core диаметром 16−18 гейджей. Морфологическое исследование биоптата почки методом световой иммунофлуоресцентной микроскопии (окраска гематоксилином-эозином, ШИК-реакция, трихром по Массону) выполнялось в лаборатории патоморфологии на базе патологоанатомического отделения ФГБНУ НЦЗД профессором Л.В. Леоновой (заведующий — проф. А.Г. Талалаев). Морфологическое исследование биоптата почки методом электронной микроскопии проводилось на базе ГУЗ «Патологоанатомическое бюро» Ростовской области (канд. биол. наук П.Э. Повилайтите).

В работе предложен и выполнен комплекс дополнительных лабораторных исследований с количественным определением в сыворотке крови методом твердофазного энзимсвязанного иммуносорбентного анализа ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) цистатина С — маркера фильтрационной функции почек, сывороточных уровней показателей апоптоза

[растворимые формы sFas-рецептора (sFas-R) и лиганда (sFas-L), цитохрома С, 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, оксида азота), а также просклеротических индукторов (трансформирующего фактора роста ТФР-β1, МХП-1, фибронектина). Для количественного исследования указанных биомаркеров в крови использовались коммерческие наборы для иммуноферментного анализа (Bender Medsystems, Австрия).

Принцип метода ELISA основан на качественном и количественном определении изучаемого антигена путем его послойного связывания со специфичными моноклональными антителами, фиксированными на поверхности лунок 96-местной планшетки. После добавления к ним изучаемых образцов или стандартов исследуемый антиген связывается с иммобилизованными антителами. После удаления методом отмывания не связавшихся протеинов в лунки добавляют поликлональные антитела, связанные с энзимом. Они наслаиваются на иммобилизованный в ходе первой инкубации антиген по принципу «сэндвича». После этого их излишек отмывается, и в лунки добавляют раствор хромогенного субстрата, который, прореагировав с энзимом, дает характерное окрашивание. По интенсивности последнего оценивают содержание в пробе исследуемого антигена.

О содержании в сыворотке оксида азота — одного из ключевых параметров оценки функционирования эндотелия — судили по содержанию в крови его активных метаболитов. Для определения в сыворотке крови суммарного содержания нитритов и нитратов использовали колориметрический микропланшетный метод (тест-система Total Nitric Oxid assay R&D system, США). Подсчет оптической плотности в пробах осуществляли на анализаторе иммуноферментных реакций «Униплан» (АИФР-01, Россия).

2.4. Статистическая обработка полученных данных

Статистическая обработка выполнена с использованием пакета SPSS 21.0. Статистические данные в проспективном анализе представлены как среднее и стандартное отклонение для нормального распределения, а также в виде медианы и интерквартильного размаха для распределения, отличного от нормального. При оценке различий средних для признаков с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента; для признаков (количественных переменных), распределение которых отлично от нормального, — критерий Манна−Уитни; для категориальных переменных — критерий $\chi 2$. Различие оценивалось как достоверное при $p<0,05$. При значении $p<0,01$ достоверность считалась высокой.

Для анализа связи между признаками применяли метод ранговой корреляции Спирмена и Пирсона, однофакторный/многофакторный дисперсионный анализ, метод линейной регрессии.

Эффективность диагностического критерия — сывороточного уровня цистатина С по анализу чувствительности и специфичности — оценивали с помощью построения характеристической кривой (ROC-анализ). Информативность показателя оценивалась по величине площади под кривой (AUC). Чем ближе кривая к диагонали (AUC=0,5), тем ниже диагностическая ценность показателя; чем ближе площадь под кривой к 1, тем эффективнее диагностический тест.

Модель клинико-диагностических критериев прогрессирования ХБП у детей была построена при проведении мультифакторного регрессионного анализа. В качестве регрессионной модели была выбрана пошаговая регрессия. Отбор признаков осуществляли на основании наличия статистически значимой ($p<0,05$ или $p<0,01$) связи изучаемого клинического или молекулярного критерия с основной зависимой переменной — СКФ. Для ее обнаружения в зависимости от типа переменной (количественная, номинальная,

категориальная) использовался анализ таблиц сопряженности, корреляционый анализ, дисперсионный анализ.

При проведении ретроспективного анализа скорость прогрессирования хронической болезни почек и почечную выживаемость оценивали методом Каплана−Мейера и при помощи регрессионной модели Кокса с пропорциональными рисками.

Глава 3. АНАЛИЗ ТЕМПОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Для установления закономерностей в скорости прогрессирования хронической болезни почек 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±4 лет. 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. 2).Средний период наблюдения за пациентами, включенными в ретроспективный анализ, составил 7,7±3,9 (2−16) года.

Таблица 2.

Распределение пациентов по стадиям хронической болезни почек 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	-	-
Поликистоз почек, аутосомно-доминантный вариант	4	-	-	-	-
Агенезия правой почки в сочетании с кистозной дисплазией левой почки	-	-	-	-	1
Двусторонняя гипоплазия почек	-	-	-	-	1
Двусторонний мегауретер	-	-	-	-	1

Как показано в таблице 2, 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.

В работе было проанализировано влияние основного фактора прогрессирования ХБП — персистирующей протеинурии — на скорость снижения почечных функций у детей (рис. 1). Все пациенты были разделены в зависимости от уровня протеинурии на 3 катерогии:

1) с протеинурией нефротического уровня >3 г/сут (n=39);

2) с протеинурией 1−2 г/сут (n=35);

3) с протеинурией $\leq$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.

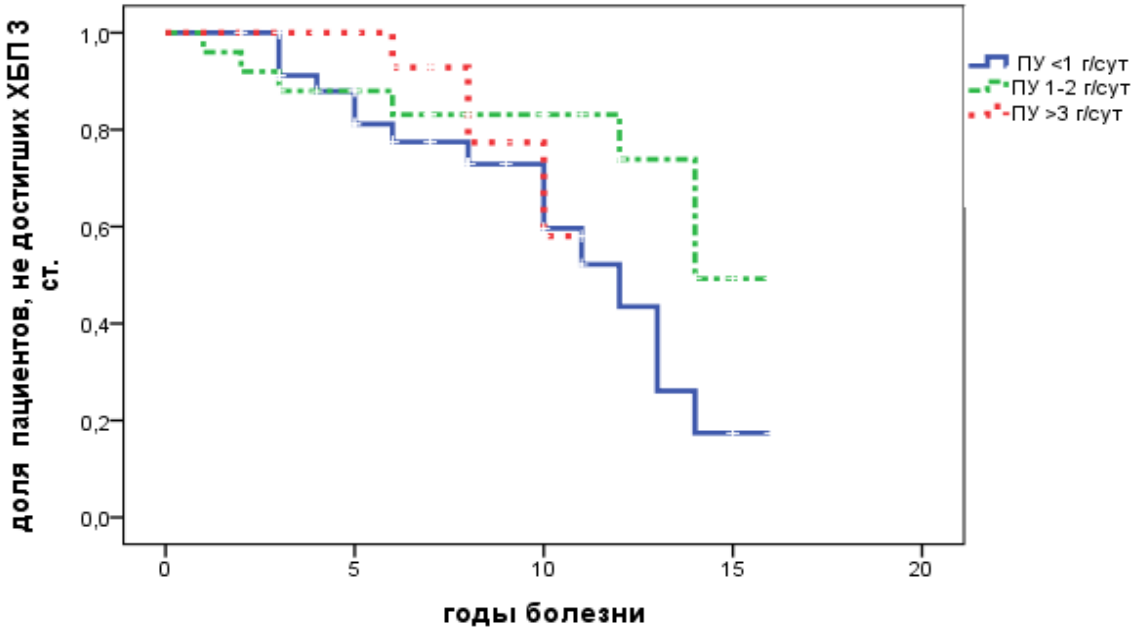

Рисунок 1. Динамика прогрессирования ХБП у детей в зависимости от уровня персистирующей протеинурии

Проведенный анализ показал, что при стойкой протеинурии более 3 г/сут прогрессивное снижении СКФ ниже 60 мл/мин в среднем происходит через 7,8±0,44 (6−10) года от дебюта болезни. Это достоверно быстрее, чем при протеинурических формах нефропатий с более низким уровнем протеинурии: 11,1±0,9 (9−12) года при персистирующей протеинурии в пределах 1−2 г/сут и 10,9±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.

Для большинства прогностически неблагоприятных форм нефропатий артериальная гипертензия также рассматривается как патогномоничный 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. 2). Средний срок достижения 3-й стадии ХБП у этих больных составил 6,9±0,7 года, что достоверно меньше, чем у пациентов без артериальной гипертензии в дебюте болезни или при наличии АГ 1-й степени — 8,7±0,7 и 8,6±0,7 соответственно ($p<0,05$).

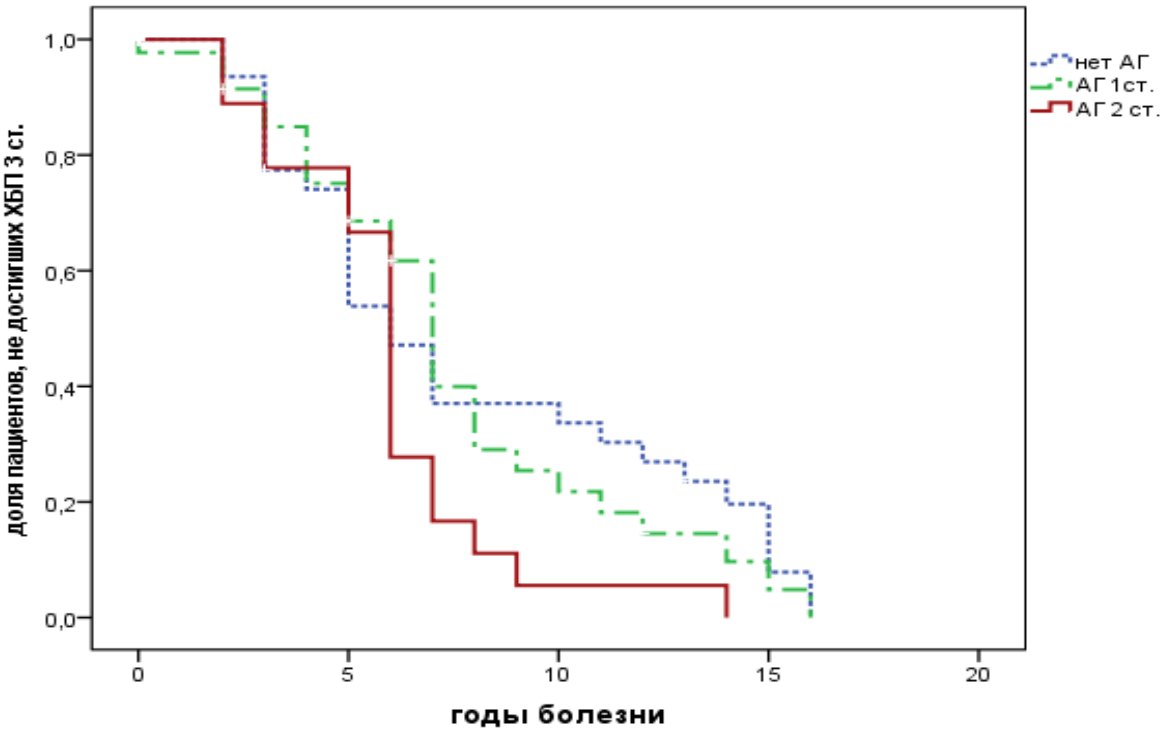

Рисунок 2. Динамика прогрессирования ХБП у детей в зависимости от наличия артериальной гипертензии в дебюте болезни

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

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. 3). У детей с нефротическим синдромом средний период прогрессирования до ХБП 3-й стадии составил 7,9±0,9 года (минимальный период 6 лет, максимальный — 14 лет), у детей с неиммунной патологией этот срок достоверно больше — 11,2±0,7 года (минимальный период 8 лет, максимальный — 16 лет; p<0,05).

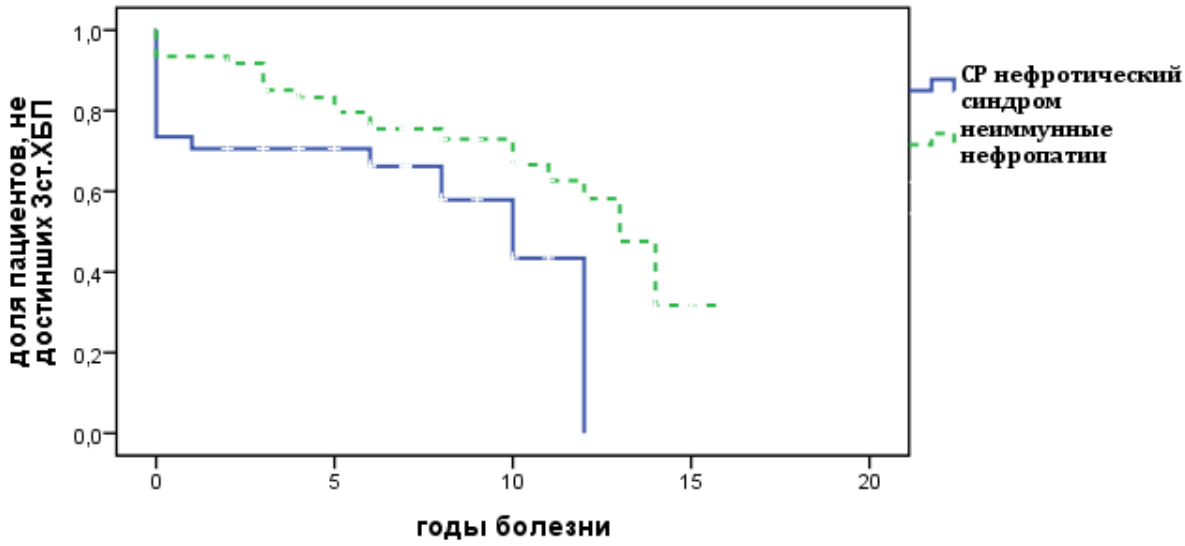

Рисунок 3. Темпы достижения 3-й стадии ХБП при стероидрезистентном нефротическом синдроме и неиммунной патологии

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.

Группу пациентов **с нефротическим синдромом** составили 75 больных: из них 65 — с морфологическим диагнозом фокально-сегментарного гломерулосклероза, 10 — с мембранопролиферативным гломерулонефритом 1-го типа.

У 63 пациентов в активной стадии НС с морфологической основой ФСГС при отсутствии снижения СКФ, подтвержденном при первичном обследовании в нефрологическом отделении ФГБНУ НЦЗД, 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. 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.

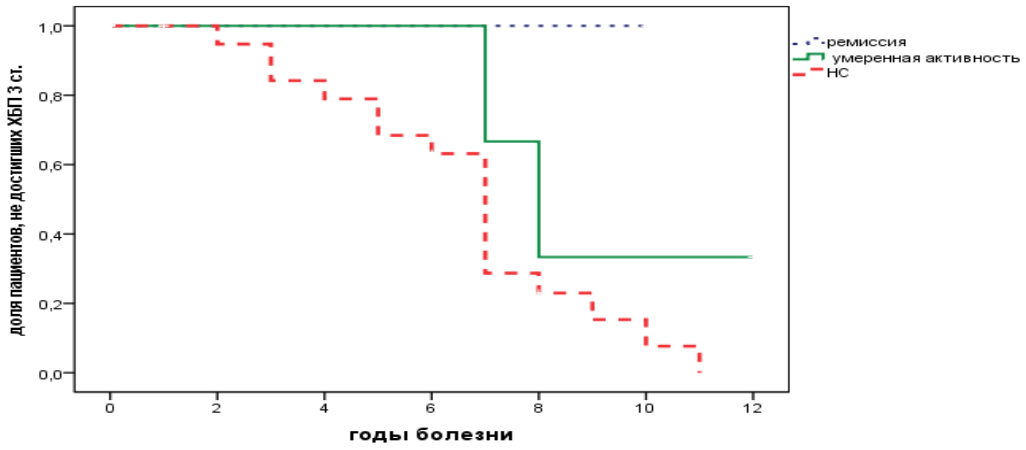

Рисунок 4. Динамика прогрессирования ФСГС в зависимости от эффективности терапии циклоспорином А

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. 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^2. 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 МПГН 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).

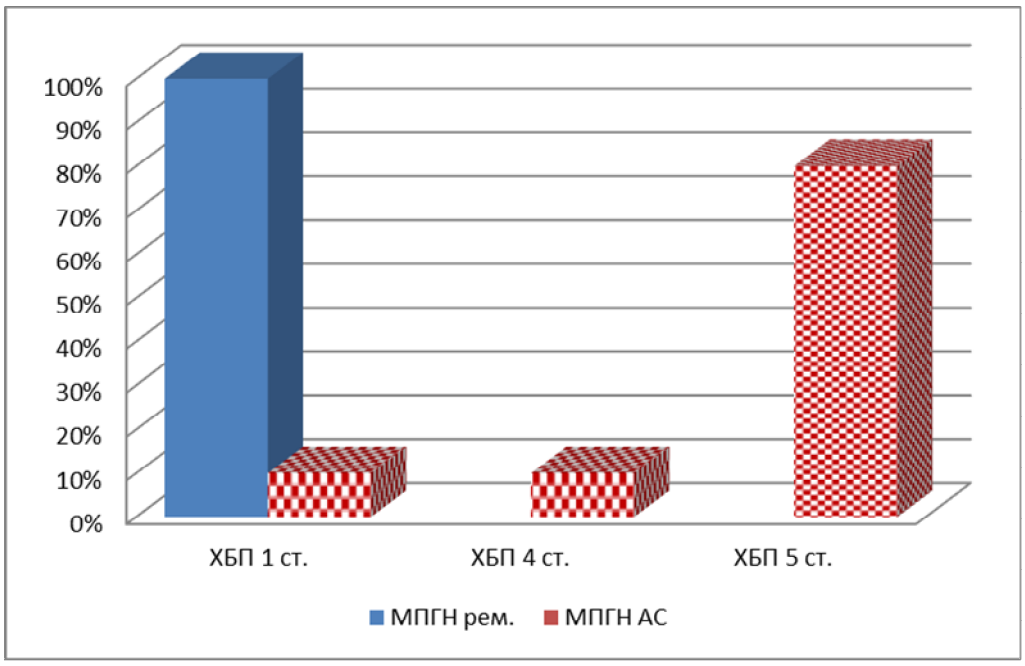

Рисунок 5. Динамика изменения стадий ХБП у детей с МПГН в зависимости от эффективности терапии микофенолата мофетилом

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 стероидрезистентным нефротическим синдромом в зависимости от наличия артериальной гипертензии показал достоверную разницу в скорости достижения 3-й стадии ХБП (рис.6). Медиана снижения СКФ ниже 60 мл/мин при отсутствии артериальной гипертензии составила 8,9±1,2 года, а при наличии АГ в дебюте болезни — 6,8±0,6 года ($p<0,05$).

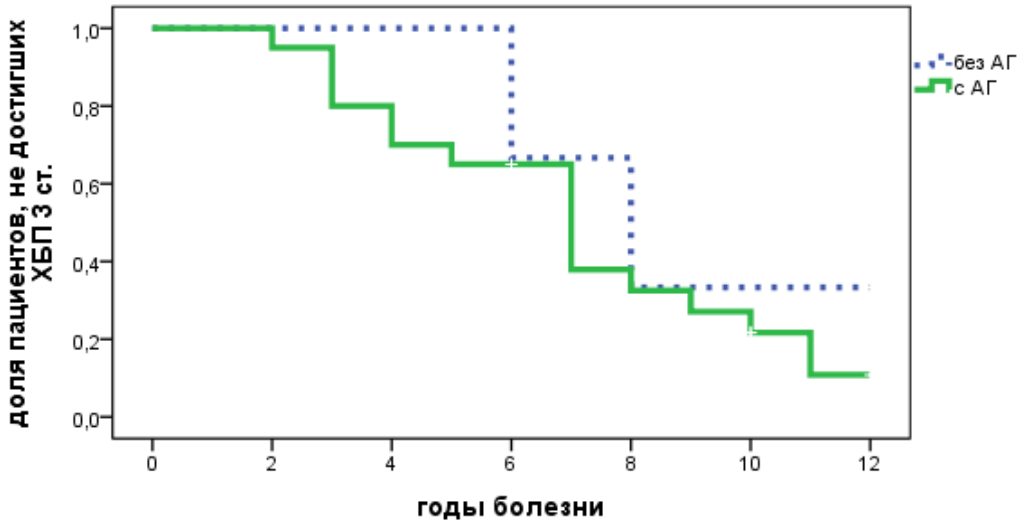

Рисунок 6. Динамика прогрессирования стероидрезистентного нефротического синдрома в зависимости от наличия артериальной гипертензии в дебюте болезни

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.

В работе была дана характеристика медикаментозной коррекции повышения АД, проведенной у пациентов с прогностически неблагоприятными формами нефротического синдрома. Все дети при наличии артериальной гипертензии получали гипотензивную терапию (табл. 3).

Таблица 3.

Гипотензивная терапия у детей с ренальной артериальной гипертензией при нефротическом синдроме

Гипотензивная терапия	АГ 1-й ст. (n=22)	АГ 2-й ст. (n=17)
Ингибиторы АПФ	18	2
Блокаторы кальциевых каналов	4	-
иАПФ + блокаторы кальциевых каналов	-	6
иАПФ + β-блокатор	-	1
иАПФ + блокаторы кальциевых каналов + диуретик	-	4
иАПФ + блокаторы кальциевых каналов + диуретик + β-блокатор	-	4

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-компонетной терапии с блокаторами кальциевых каналов — 6 (35%), 2-компонентной терапии с β-блокатором — 1 (5%), в сочетании с блокатором кальциевых каналов и диуретиком — 4 (24%), в сочетании с блокатором кальциевых каналов, β-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.

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 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 стратифицировны 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 степени выраженности артериальной гипертензии показала (табл.4), 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 4.

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 n=45	АГ 1-й ст. n=17	АГ 2-й ст. n=8
Менее 1 г/сут, n=38	9 (n=28)	9 (n=7)	5 (n=3)
1−2 г/сут, n=32	8 (n=17)	9 (n=10)	5 (n=5)

Таким образом, проведенный анализ позволяет определить сочетанное влияние протеинурии и артериальной гипертензии на скорость прогрессирования ХБП неиммунного генеза. Это обусловливает

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.7). Показано, что период до снижения СКФ <60 мл/мин достоверно увеличивался до 12 лет при использовании фозиноприла в средней дозе 0,2±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%).

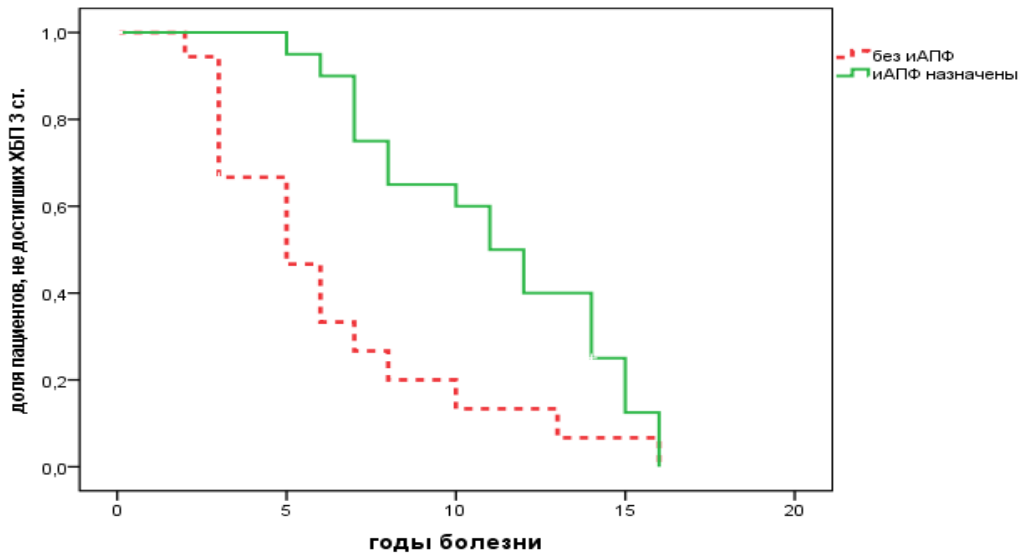

Рисунок 7. Влияние терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента на темпы прогрессирования неимунной патологии

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

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 + β-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±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 — 4. Фармакологическая коррекция проводилась блокаторами кальциевых каналов в 4, блокаторами кальциевых каналов + β-блокатор — в 2, блокаторами кальциевых каналов + β-блокатор + иАПФ — в 2 случаях.

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

- У детей с протеинурическими формами неиммунных нефропатий на замедление темпов развития склеротических изменений в почечной паренхиме оказывает значимое воздействие плановое назначение ингибиторов АПФ.

- 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.

Таким образом, 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 патогномоничных 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.

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). 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 ФГБНУ НЦЗД (цензурированное наблюдение).

Таблица 5.

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
МПГН (все пациенты)	90	75	50
МПГН АС	80	60	25
МПГН рем.	100	100	100
Неимм. (все пациенты)	100	80	70
Неимм. на терапии иАПФ	100	95	90

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 МПГН во все исследуемые декретивные сроки в 100% случаев

отмечено отсутствие снижение СКФ. Сохранение активности болезни вызывало 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 вариатнтов 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.

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

1) эффективностью имуносупрессивной терапии;

2) своевременным началом гипотензивной и нефропротективной терапии.

.

Глава 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

В исследование были включены 126 пациентов на разных стадиях ХБП в возрасте от 1 до 17 лет (средний возраст 9,9±5,0 года), из них 70 мальчиков и 56 девочек (табл. 6).

Таблица 6.

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

Пациенты с ХБП были распределены на две подгруппы в зависимости от патогенетических особенностей течения нефропатий: с

иммуноопосредованными гломерулопатиями (первичный нефротический синдром: ХБП 1-й стадии — 74 ребенка, ХБП 2-й стадии — 8, ХБП 3−4-й стадии — 5) и неиммунными болезнями (ХБП 1-й стадии — 23 ребенка, ХБП 2-й стадии — 9, ХБП 3−4-й стадии — 7).

В дальнейшем анализе распределение на подгруппы в зависимости от типа нефропатий у детей с СКФ ниже 60 мл/мин (n=12) не представилось целесообразным в связи с наличием уже выраженных склеротических процессов, характерных для ХБП 3−4-й стадии и определяющих течение болезни.

4.1. Клиническая характеристика пациентов с хронической болезнью почек 1-й стадии

Характеризуя **пациентов с ХБП 1-й стадии**, следует отметить, что подгруппу с нефротическим синдромом составили 27 детей в активной стадии стероидрезистентного нефротического синдрома, 10 пациентов в активной стадии стероидзависимого нефротического синдрома (СЗНС); 15 пациентов достигли стадии ремиссии стероидрезистентного нефротического синдрома (из них 6 достигли частичной клинико-лабораторной ремиссии и 9 — полной ремиссии); 22 пациента находились в ремиссии стероидзависимого нефротического синдрома (из них 9 достигли частичной ремиссии, 13 — полной). У 2 пациентов с активным стероидрезистентным нефротическим синдромом при проведении молекулярно-генетического исследования была выявлена мутация гена *NPHS2*. Включенные в исследование пациенты с частичной и полной ремиссией СРНС и СЗНС были объединены в единую подгруппу в связи с отсутствием выраженных колебаний в значениях протеинурии.

Клиническая характеристика пациентов с нефротическим синдромом представлена в табл. 7.

Таблица 7.

Клиническая характеристика детей с нефротическим синдромом при скорости клубочковой фильтрации >90 мл/мин

Пациенты	СЗНС АС (n=10)	СРНС АС (n=27)	СЗНС Рем. (n=22)	СРНС Рем. (n=15)
Средний возраст (годы)	8 (2−16)	10 (0−17)	10 (4−17)	11 (5−17)
Возраст дебюта болезни (годы)	5 (2−10)	7 (0−14)	5 (2−13)	8 (3−14)
Пол, м/ж	5/5	14/13	13/9	8/7
Протеинурия на момент включения в исследование (г/сут)	2,3±1,1	2,7±1,0	0,28±0,02	0,20±0,2
Альбумин крови на момент включения в исследование (г/л)	31,2±15 (14−48)	27,9±12 (10−43)	41,2±8,1 (34−49)	43,2±4,1 (41−55)
Холестерин крови на момент включения в исследование (ммоль/л)	6,9±2,6 (5,6−12,2)	7,8±2,4 (3,6−12,7)	4,9±0,2 (3,9−7,5)	5,3±1,4 (3,6−6,8)
Повышение артериального давления в дебюте болезни (%)	3 (30)	19 (70)	3 (14)	9 (60)
Отеки в дебюте болезни (%)	9 (90)	18 (67)	20 (90)	10 (67)

Уровни суточной протеинурии, холестеринемии и альбуминемии были сопоставимы у детей со стероидрезистентным и стероидзависимым нефротическим синдромом как в активной стадии болезни, так и в стадии ремиссии. Повышение АД в дебюте нефротического синдрома было более характерным для СРНС. Частота развития отечного синдрома в дебюте болезни была выше у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом.

Структура **морфологических диагнозов** у детей с ХБП 1-й стадии при нефротическом синдроме представлена на рисунках 8, 9. У подавляющего большинства детей со **стероидзависимым нефротическим синдромом** (90%) диагностирована болезнь минимальных изменений, в 7% случаев — фокально-сегментарный гломерулосклероз, у 3% — мезангиопролиферативный гломерулонефрит (рис. 8).

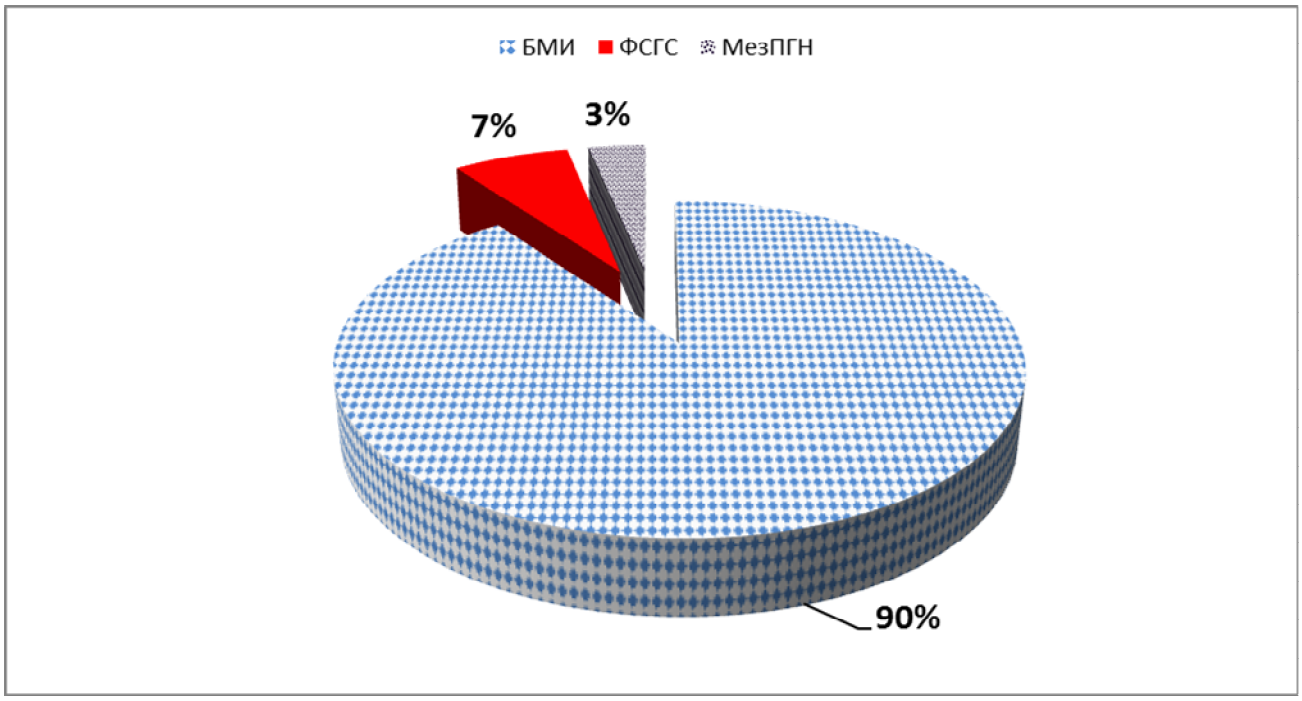

Рисунок 8. Спектр морфологических диагнозов у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом при скорости клубочковой фильтрации >90 мл/мин

По данным нефробиопсии, у детей со **стероидрезистентным нефротическим синдромом** в 48 % случаев выявлен фокально-сегментарный гломерулосклероз, в 26 % — болезнь минимальных изменений, у 17 % — мезангиопролиферативный гломерулонефрит, у 9 % — мембранопролиферативный гломерулонефрит (рис. 9).

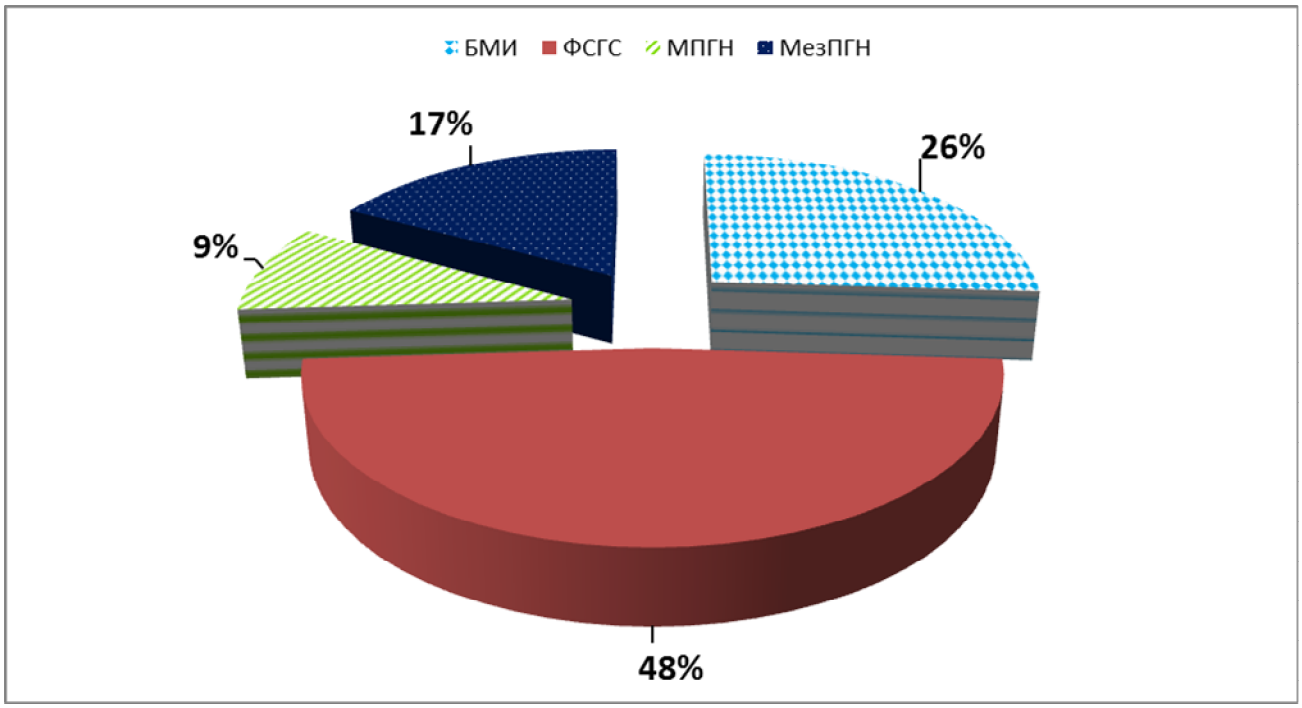

Рисунок 9. Спектр морфологических диагнозов у детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом при скорости клубочковой фильтрации >90 мл/мин

Дети с идиопатическим нефротическим синдромом получали патогенетическую **иммуносупрессивную терапию** в соответствии с международными клиническими рекомендациями [72,220].

У 19 пациентов (59%) со **стероидзависимым нефротическим синдромом** для купирования стероидной зависимости применяли циклоспорин А в средней дозе 3,7 (3,2−5,2) мг/кг в сутки. При этом рецидив нефротического синдрома на данной терапии на момент включения в

исследование был диагностирован у 6 детей. Средняя длительность приема ЦсА у них составляла 19±4 месяца.

Пациенты, находившиеся на момент включения в исследование в активной стадии нефротического синдрома, для купирования рецидива получали стероидную терапию в среднетерапевтической дозе 2 мг/кг в 24 часа. Остальные 13 детей находились в частичной (4 ребенка) и полной ремиссии (9 детей). Длительность приема циклоспорина А у детей, достигших ремиссии СЗНС, составляла в среднем 15±3 месяцев. У 8 детей в ремиссию СЗНС на момент включения в исследование стероиды были полностью отменены, в 5 случаях дети получали минимальную дозу преднизолона — в среднем 0,3 мг/кг в 48 часов.

До начала терапии ЦсА у 5 детей проводился курс лечения хлорамбуцилом, 2 больным были назначены внутривенные введения циклофосфамида, в 3 случаях — терапия пероральным циклофосфамидом, в 2 случаях — препаратами микофенолата мофетила, у 1 — левамизолом с кратковременным эффектом или без эффекта.

Шестеро пациентов (19%) со стероидзависимым нефротическим синдромом получали терапию микофенолата мофетилом в дозе 800−1000 мг/м^2 (в среднем 920 мг/м^2). Рецидив болезни был зафиксирован в момент включения в анализ у 3 из них (длительность приема ММФ 4, 7 и 9 месяцев соответственно), у других 3 констатирована ремиссия нефротического синдрома (длительность приема ММФ 7, 10 и 12 месяцев соответственно).

Пациенты, находившиеся на момент включения в исследование в активной стадии стероидзависимого нефротического синдрома, получали стероидную терапию в среднетерапевтической дозе 2 мг/кг в 24 часа. Трое пациентов в ремиссии СЗНС на момент включения в анализ получали преднизолон в средней дозе 0,6 мг/кг в 48 часов.

До начала терапии ММФ 3 детям проводилось лечение хлорамбуцилом и циклоспорином А, 1 пациенту — пероральным циклофосфамидом.

Четверо (13%) из группы пациентов с СЗНС получали сочетанную терапию циклоспорином А в редуцированной дозе 1,5−2 мг/кг в сутки (средняя доза 1,8 мг/кг в сутки) и ММФ в дозе 800−1000 мг/м^2 (средняя доза 830 мг/м^2) с общей длительностью комбинированной терапии 13±6 месяцев. Один ребенок на момент включения в исследование находился в активной стадии нефротического синдрома, в связи с чем получал терапевтическую дозу преднизолона 2 мг/кг в сутки. Трое пациентов находились в стадии полной ремиссии нефротического синдрома. Двое из них были без стероидной терапии, в одном случае ребенок получал поддерживающую дозу преднизолона 0,4 мг/кг в сутки.

До начала сочетанной терапии ЦсА и ММФ все пациенты получали терапию ЦсА не менее 1,5−2 лет (средняя длительность 26±9 месяцев). Однако в связи с сохранением/возобновлением рецидивов нефротического синдрома в условиях монотерапии ЦсА пациенты были переведены на двухкомпонентную терапию.

Трое пациентов (9%) для преодоления стероидной зависимости получали терапию такролимусом в средней дозе 0,14 мг/кг в сутки, средняя длительность терапии — 8±2 месяцев. Все дети на момент включения в исследование находились в стадии ремиссии НС. В двух случаях терапия такролимусом не сопровождалась терапией преднизолоном, один ребенок получал поддерживающую дозу стероидов 0,2 мг/кг в сутки.

Все дети, находящиеся на терапии такролимусом, получали ранее циклоспорин А (средняя длительность 27±5 месяцев). Один пациент получал также лечение ММФ (длительность — 9 месяцев). Но в связи с сохранением рецидивов болезни дети были переведены на терапию такролимусом.

Итоговое распределение вариантов иммуносупрессивной терапии у детей со с стероидзависимым нефротическим синдромом представлено на рис. 10.

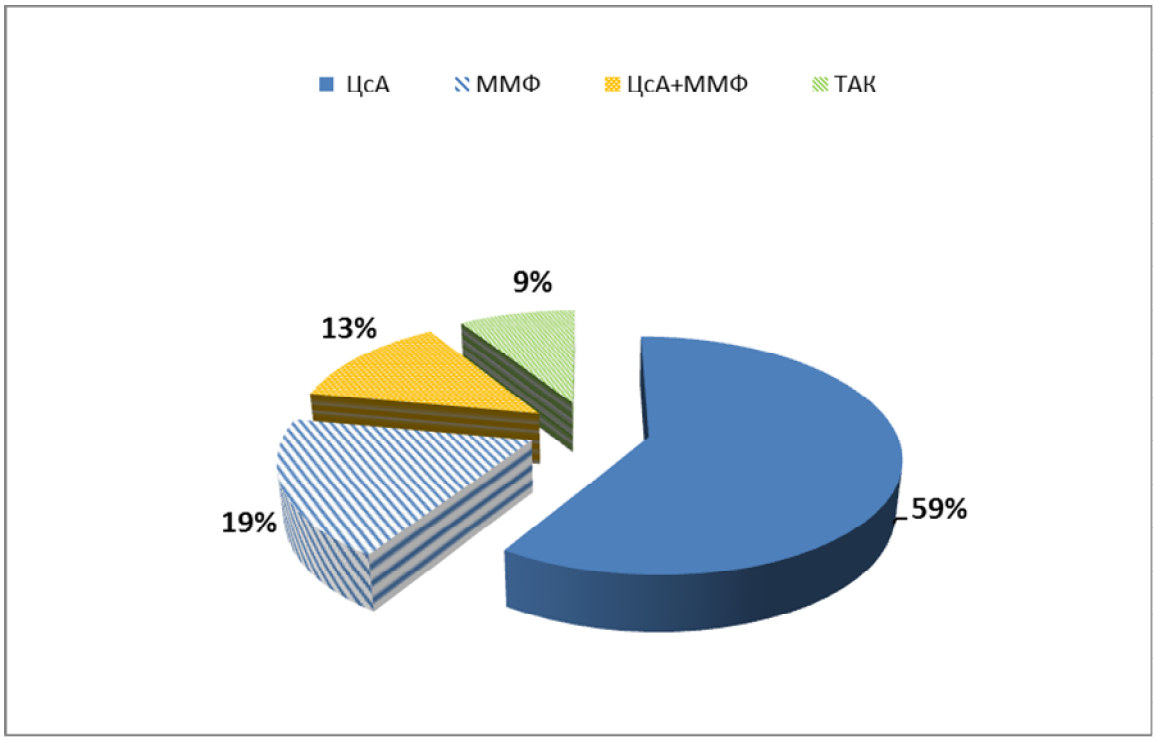

Рисунок 10. Варианты иммуносупрессивной терапии у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом при скорости клубочковой фильтрации >90 мл/мин

В соответствии с рекомендациями KDIGO [220], у детей **со стероидрезистентным** нефротическим синдромом выбор терапевтической тактики лечения был определен морфологическим диагнозом, установленным по результатам нефробиопсии, проведенной в 100% случаев.

У 22 пациентов (52%) был выставлен морфологический диагноз **ФСГС**. Четырнадцать из них на момент включения в исследование находились в активной стадии болезни (средняя длительность приема ЦсА составляла 7±3 месяца), 8 — в стадии частичной или полной ремиссии нефротического синдрома (длительность терапии иммуносупрессантом составляла в среднем

14±3 месяца). На момент включения в исследование большинство пациентов с ФСГС получали патогенетическую терапию циклоспорином А в средней дозе 3,9 (3,1−6,8) мг/кг в сутки. В двух случаях в связи с установлением генетически детерминированного варианта ФСГС (мутация гена *NPHS2*) иммуносупрессивная терапия на момент включения в анализ не проводилась.

Из 10 детей (24%) с морфологическим диагнозом **«Болезнь минимальных изменений»**, также получающих патогенетическую терапию ЦсА в дозе 3,7 (3,1−5,9) мг/кг в сутки, на момент включения в исследование активная стадия болезни отмечена в 7 случаях (при длительности лечения в среднем 6±1,5 месяцев). У 1 больного с болезнью минимальных изменений, получавшего ЦсА на протяжении 11 месяцев, отмечалась частичная ремиссия, у 2 — полная ремиссия болезни.

У 4 пациентов со стероидрезистентным нефротическим синдромом с морфологической основой **мезангиопролиферативного гломерулонефрита** также проводилась терапия циклоспорином А в среднетерапевтической дозе 3,9 (3,0−4,5) мг/кг в сутки. У 2 детей на момент включения в исследование была достигнута полная ремиссия НС (длительность терапии — 10 и 11 месяцев соответственно), у 2 — сохранялась активность болезни (длительность терапии — 5 и 8 месяцев соответственно).

Пациенты с СРНС, находившиеся на момент включения в исследование в активной стадии нефротического синдрома, получали также стероидную терапию в средней дозе 0,9 (0,4−1) мг/кг в 48 часов. У 8 детей в ремиссию СРНС на момент включения в анализ стероиды были полностью отменены, в 7 случаях дети получали минимальную дозу преднизолона — в среднем 0,2 мг/кг в 48 часов.

Трем пациентам со СРНС до начала терапии ЦсА проведен курс терапии хлорамбуцилом, 1 — внутривенными введениями циклофосфамида, 5 — лечение пероральным циклофосфамидом, 2 — препаратами ММФ. Эффекта от

проводимого лечения не получено. У 55% детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом (в том числе 13 детей с ФСГС, 7 — с болезнью минимальных изменений, 3 — с МезГН) для индукции ремиссии до начала терапии ЦсА проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном внутривенно по 30 мг/кг № 3−9.

У 6 детей (14%) с СРНС с морфологической основой **мембранопролиферативного гломерулонефрита** осуществлялась терапия ММФ в дозе 800−1000 мг/м^2 (средняя доза 930 мг/м^2). У 4 пациентов на момент обследования была констатирована активная стадия болезни. Длительность приема ММФ составляла 14±3 месяца, в двух случаях была констатирована частичная ремиссия СРНС. При этом 1 пациент получал данную иммуносупрессивную терапию в течение 8 месяцев, а другой — в течение 15 месяцев.

Пациенты с активным нефротическим синдромом, кроме ММФ, получали также стероидную терапию в альтернирующем режиме в средней дозе 1,0 (0,5−1,3) мг/кг в 48 часов. У 2 детей в ремиссию СРНС терапия ММФ сопровождалась приемом стероидов в дозе 0,3 мг/кг в 48 часов и 0,1 мг/кг в 48 часов соответственно.

Двум пациентам до начала терапии ММФ проведен курс терапии циклоспорином А (длительностью 6−8 месяцев), 2 — пульс-терапия метилпреднизолоном № 3 и № 6, 1— курс терапии хлорамбуцилом.

Артериальная гипертензия в дебюте болезни была констатирована у 28 пациентов (67%) с СРНС и у 6 (19%) с СЗНС.

Среди пациентов со стероидрезистетным нефротическим синдромом артериальная гипертензия 1-й степени была диагностирована в 18 случаях, в 10 — гипертензия 2-й степени. У 15 детей с АГ 1-й степени коррекция АД осуществлялась ингибиторами АПФ; у 3 детей для нормализации АД требовалось назначение ингибиторов АПФ в сочетании с блокаторами

кальциевых каналов. Шести детям с АГ 2-й степени в дебюте болезни проводилась комбинированная гипотензивная терапия ингибиторами АПФ и блокаторами кальциевых каналов. Одному из этих пациентов ингибитор АПФ был заменен на блокатор рецепторов к ангиотензину-2 через 1 год от начала терапии в связи с появлением побочного эффекта препарата — ночного кашля. В 4 случаях для нормализации АД была использована трехкомпонентная терапия: иАПФ + блокатор кальциевых каналов + диуретик (индапамид).

У детей со стероидзависимым нефротическим синдромом только в 6 случаях (19%) с дебюта болезни проводилась терапия ингибиторами АПФ. У всех этих детей назначение данной терапии было обусловлено наличием артериальной гипертензии 1-й степени.

Для определения ранних признаков **нефротоксического действия циклоспорина А** были выделены дети со стероидрезистентным и стероидзависимым нефротическим синдромом (n=33), которые были разделены на подгруппы в зависимости от длительности терапии ЦсА.

В 1-ю подгруппу были включены 11 детей, длительность приема ЦсА у которых не превышала 1 года (от 5 до 12 месяцев), в среднем 6,8±0,7 месяцев. Возраст детей в этой подгруппе составил от 2 до 17 лет (средний возраст 10,6±4,6 года). У всех 11 детей диагностирован стероидрезистентный нефротический синдром. Морфологический диагноз по данным нефробиопсии: болезнь минимальных изменений — у 5 детей, фокально-сегментарный гломерулосклероз — у 6. У 5 детей на момент обследования была достигнута стадия полной клинико-лабораторной ремиссии, 1 находился в стадии частичной ремиссии, у 5 сохранялась активная стадия болезни. ЦсА в этой подгруппе дети получали в 2 приема в стандартной терапевтической дозе 3–5 мг/кг в сутки (в среднем 3,6±0,8 мг/кг в сутки); средняя базальная концентрация ЦсА составила 103,3+21,7 нг/мл, через 2 часа после приема разовой дозы 761,9±268,3 нг/мл. У всех детей уровень креатинина крови сохранялся в пределах возрастной нормы; СКФ, рассчитанная по формуле

Шварца, была у всех детей этой группы выше 90 мл/мин (в среднем 105,5±14,4 мл/мин).

Во 2-ю подгруппу были включены 12 пациентов, длительность приема ЦсА у которых составляла от 1,5 до 2 лет (в среднем 19,2±4,5 месяцев), в возрасте от 6 до 17,5 лет (средний возраст 12,0±3,2 года). У 7 детей диагностировали стероидрезистентный, у 5 — стероидзависимый нефротический синдром. Морфологический диагноз: болезнь минимальных изменений — у 5 детей, фокально-сегментарный гломерулосклероз — у 7. Стадия полной ремиссии подтверждена у 8 детей, стадия частичной ремиссии — у 3, активная стадия сохранялась у 1 пациента. ЦсА в этой подгруппе дети получали в 2 приема в стандартной терапевтической дозе (в среднем 3,4±0,9 мг/кг в сутки); средняя концентрация ЦсА в базальной точке составила 97,4±10,1 нг/мл, через 2 часа после приема разовой дозы — 621,2±166,2 нг/мл. У всех пациентов уровень креатинина крови оставался в пределах возрастной нормы; СКФ была выше 90 мл/мин у всех больных (в среднем 108,5±16,4 мл/мин).

В 3-ю подгруппу были включены 10 пациентов, получавших ЦсА более 2 лет (в среднем 33,4 ±9,2 месяца). Дети были в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст 12,0±5,0 лет). Эту подгруппу составили 2 пациента со стероидзависимым и 8 — со стероидрезистентным нефротическим синдромом. Морфологический диагноз: болезнь минимальных изменений — у 3, фокально-сегментарный гломерулосклероз — у 7 детей. Полная ремиссия констатирована у 7, частичная — у 3 пациентов. ЦсА дети получали в 2 приема в дозе 2,0−3,5 мг/кг в сутки (в среднем 2,8±0,5 мг/кг в сутки). Средняя концентрация ЦсА до приема разовой дозы и через 2 часа после приема разовой дозы была ниже терапевтической и составляла 57,8±17,3 и 568,1±284,1 нг/мл соответственно; у всех детей уровень креатинина крови был в пределах возрастной нормы; СКФ у всех детей была выше 90 мл/мин (в среднем 113,6±24,0 мл/мин). Повторная нефробиопсия выполнена у 6 больных

через 2,5−3 года от начала терапии циклоспорином А. Признаки нефротоксического эффекта ЦсА диагностированы у 2 пациентов, в связи с чем доза препарата у них была редуцирована до 2 мг/кг в сутки.

Таким образом, в проспективный анализ были включены пациенты с основными клиническими и морфологическими вариантами идиопатического нефротического синдрома.

В группе детей с **неиммунными нефропатиями** с СКФ >90 мл/мин наблюдалось 23 ребенка. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 8.

Таблица 8.

Клиническая характеристика детей с неиммунными нефропатиями при скорости клубочковой фильтрации >90 мл/мин (n=23)

Средний возраст (годы)	12 (7−17)
Пол (м/ж)	13/10
Возраст дебюта болезни (годы)	5 (0−13)
Длительность болезни к моменту включения в исследование (мес)	39 (1−124)
Протеинурия в дебюте болезни (%) / среднее значение, мин−макс. (г/сут)	15 / 0,2±0,06 (0− 0,5)
Протеинурия (%) / среднее значение, мин−макс. (г/сут) на момент включения в исследование	75 / 0,69±0,5 (0,01−2,3)
Артериальная гипертензия в дебюте болезни (%) • отсутствует • 1-й степени • 2-й степени	 85 10 5
Артериальная гипертензия на момент включения в исследование (%) • отсутствует • 1-й степени • 2-й степени	 61 22 17
Снижение осмотического концентрирования на момент включения в исследование (%)	45

Данные, приведенные в таблице 8, показывают, что протеинурия и артериальная гипертензия не являлись клинически значимыми симптомами дебюта большинства представленных неиммунных нозологий. Однако частота и выраженность как протеинурии, так и артериальной гипертензии значимо возросли в среднем через 3,5 года от начала болезни или от рождения ребенка (при наличии врожденных аномалий развития).

Целесообразным было оценить наличие, сроки назначения и эффективность гипотензивной / нефропротективной терапии в данной группе пациентов.

Половина детей (12 пациентов) с неиммунными нефропатиями (табл.9) в стадии отсутствия снижения скорости клубочковой фильтрации с нефропротективной и/или гипотензивной целью получали ингибитор АПФ (фозиноприл в средней дозе 0,21$\pm$0,03 мг/кг в сутки).

Таблица 9.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента у детей с неиммунными нефропатиями

Диагноз	Гипотензивный эффект	Антипротеинурический эффект
Наследственный нефрит	-	7
Рефлюкс-нефропатия	2	1
Поликистоз почек аутосомно-рецессивный	1	-
Состояние после перенесенного ГУС	-	1

Трем пациентам (1 — с аутосомно-рецессивным поликистозом почек, 2 — с рефлюкс-нефропатией) ингибиторы АПФ назначались изначально с гипотензивной целью, т.к. повышение АД было основным клиническим симптомом патологии.

Большинству детей (9 пациентов) ингибиторы АПФ назначались с антипротеинурической целью. При этом в 7 случаях препарат был назначен через 2−3 года после появления микропротеинурии, у 3 из них в связи с нарастанием ее уровня до 1 г/л, в 3 случаях — без нарастания уровня протеинурии, но после установления диагноза наследственного нефрита в нашей клинике. Одному ребенку по месту жительства в связи с сохранением микропротеинурии в течение двух лет еще до установления диагноза наследственного нефрита в стационаре ингибиторы АПФ были назначены с нефропротективной целью. У 2 детей ингибиторы АПФ назначались в первые 1−4 месяца с момента появления протеинурии, что было обусловлено отягощенным наследственным анамнезом (наследственный нефрит диагностирован у старших братьев).

4.2. Клиническая характеристика пациентов с хронической болезнью почек 2-й стадии

В группу с ХБП 2-й стадии были включены 17 пациентов с СКФ 60−89 мл/мин. У 8 детей был диагностирован стероидрезистентный нефротический синдром, у 9 — неиммунные нефропатии.

У пациентов с ФСГС (6 больных) при снижении СКФ ниже 90 мл/мин иммуносупрессивная терапия циклоспорином А не проводилась в связи с его потенциальным нефротоксическим действием. У 2 пациентов с мембранопролиферативным гломерулонефритом проводилась терапия ММФ в

дозе 800−1000 мг/м^2 (в среднем 950 мг/м^2). Клиническая характеристика данной группы пациентов представлена в табл. 10.

У 16 из 17 детей с ХБП 2-й стадии на момент включения в исследование уровень гемоглобина крови был выше 110 г/л. У 3 из них (у 2 — с нефротическим синдромом, у 1 — с хроническим интерстициальным нефритом) для достижения целевого уровня гемоглобина проводилась терапия рекомбинатным эритропоэтином (подкожное введение) в средней дозе 70 (50−90) МЕ/кг в неделю в сочетании с препаратами железа. У 1 пациента с наследственным нефритом, проявляющимся клинической картиной развернутого нефротического синдрома, на момент включения в исследование уровень гемоглобина крови был ниже 110 г/л, что потребовало увеличить дозу ранее назначенного эритропоэтина с 40 до 100 МЕ/кг в неделю.

В представленной группе пациентов с ХБП 2-й степени не было выявлено признаков метаболического ацидоза у 14 детей. У 3 (нефронофтиз — у 2, рефлюкс-нефропатия — у 1) метаболический ацидоз был компенсирован плановым назначением бикарбоната натрия (3,5; 1,5; 0,5 г/сут соответственно).

Все дети со второй стадией ХБП для профилактики развития ренальной остеопении планово получали фосфат-биндеры (карбонат кальция) и активные метаболиты витамина D в среднетерапевтических дозах. Среди них уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) был повышен в 2 раза у 1 ребенка с ФСГС, у 2 — с неиммунными болезнями (у 1 — состояние после перенесенного ГУС, у 1 — нефронофтиз), что требовало коррекции дозы препаратов кальция и витамина D. Уровни кальция и фосфора крови у всех детей данной группы были в пределах нормы.

Артериальная гипертензия на момент включения в исследование была зафиксирована у 75% детей с нефротическим синдромом. Из них в 6 случаях констатирована артериальная гипертензии 2-й степени, которая требовала использования 2-, 3- и 4-компонентной гипотензивной терапии с применением

ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов к ангиотензину-2 (БРА), блокаторов кальциевых каналов (КК), селективных β-блокаторов и диуретика индапамида пролонгированного действия; двое пациентов с АГ 1-й степени получали монотерапию иАПФ. У 4 пациентов с неиммунными нефропатиями также констатирована артериальная гипертензия. Из них у 1 — с наследственным нефритом и у 1 — с нефронофтизом отмечена АГ 2-й степени, что потребовало проведения двухкомпонентой гипотензивной терапии ингибиторами АПФ и блокаторами кальциевых каналов. У 1 больного с рефлюкс-нефропатией и у 1 с нефросклерозом в исходе ГУС констатирована АГ 1-й степени, для ее коррекции использовалсь монотрепия иАПФ. Общий спектр использованных фармакологических групп препаратов у детей с иммунной и неиммунной патологией представлен на рис. 11.

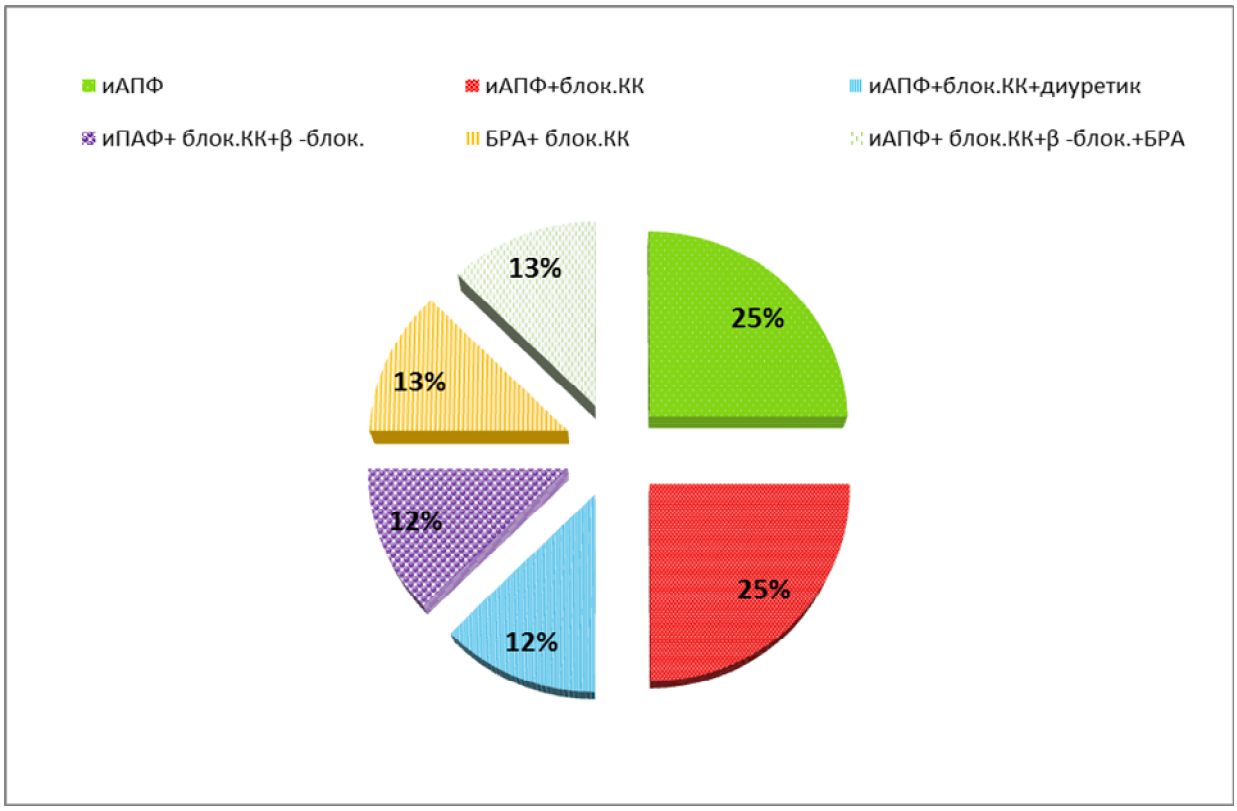

Рисунок 11. Варианты гипотензивной терапии у детей с хронической болезнью почек 2-й стадии

Таблица 10. Клиническая характеристика пациентов с хронической болезнью почек 2-й стадии на момент включения в исследование

Пациенты	Средний возраст (годы)	Пол м/ж	Возраст дебюта (годы)	Длит-ть болезни (годы)	ПУ, г/сут	Альбумин крови, г/л	ХН крови, ммль/л	SB крови, ммль/л	Hb, г/л	ПТГ, пг/мл	АГ, %
Первичный нефротический синдром (АС) • ФСГС (n=6) • МПГН (n=2)	11 (6−15)	6/2	6 (3−10)	6 (4−9)	2,6±0,8	24,1±10,1	9,5±2,9	22,9±0,7	115±2,6	68,8±6,9	75
Неиммунные нефропатии •Рефлюкс-нефропатия (n=2) • Наследственный нефрит (n=1) •Поликистоз почек, аутосомно-рецессивный вариант (n=1) • Состояние после перенесенного ГУС (n=2) •Нефронофтиз (n=3)	11 (7−16)	3/4	2 (1−4)	9 (7−13)	0,5±0,2	40,1±4,7	4,3+1,0	22,1±1,0	118±4,0	99,9±8,4	45

4.3. Клиническая характеристика пациентов с хронической болезнью почек 3−4-й стадии

В данную группу были объединены 12 пациентов с СКФ <60 мл/мин, из них у 5 был диагностирован стероидрезистентный нефротический синдром, у 7 — неиммунные нефропатии. Все пациенты с нефротическим синдромом находились в активной стадии болезни. Клиническая характеристика пациентов с ХБП 3−4-й стадии представлена в таблице 11.

Иммуносупрессивная терапия детям с нефротическим синдромом не проводилась в связи с ее неэффективностью в анамнезе. Дети с ФСГС (n=3) получали ранее лечение циклоспорином А, в среднем длительностью 13±2 месяца, неоднократные курсы пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 30 мг/кг в сутки. Двое детей с МПГН оказались резистентными к терапии циклофосфамидом внутривенно, ММФ (общая длительность лечения 24 и 15 месяцев) и пульсовым введениям метилпреднизолона.

У 100% детей с прогрессирующим течением нефротического синдрома и 57% детей (4 ребенка) с неиммунными нефропатиями проводилась коррекция артериальной гипертензии. Обращало на себя внимание, что у всех детей с СРНС артериальная гипертензия была диагностирована в дебюте болезни, т.е. еще в стадии сохранной фильтрационной функции почек.

Среди пациентов с неиммунными нефропатиями повышение АД в дебюте болезни выявлено у больного с нефронофтизом. В 3 случаях (у 1 — с рефлюкс-нефропатией, у 2 — в исходе ГУС) развитие артериальной гипертензии диагностировано через 3,0; 3,5; 4,5 года от появления первых признаков болезни, но также еще в стадии отсутствия снижения СКФ ниже 90 мл/мин. На момент включения в исследование для коррекции АГ у детей на 3-й стадии ХБП проводилась блокаторами кальциевых каналов (КК)

изолированно, или преимущественно в сочетании с β-блокаторами и/или иАПФ (рис. 12).

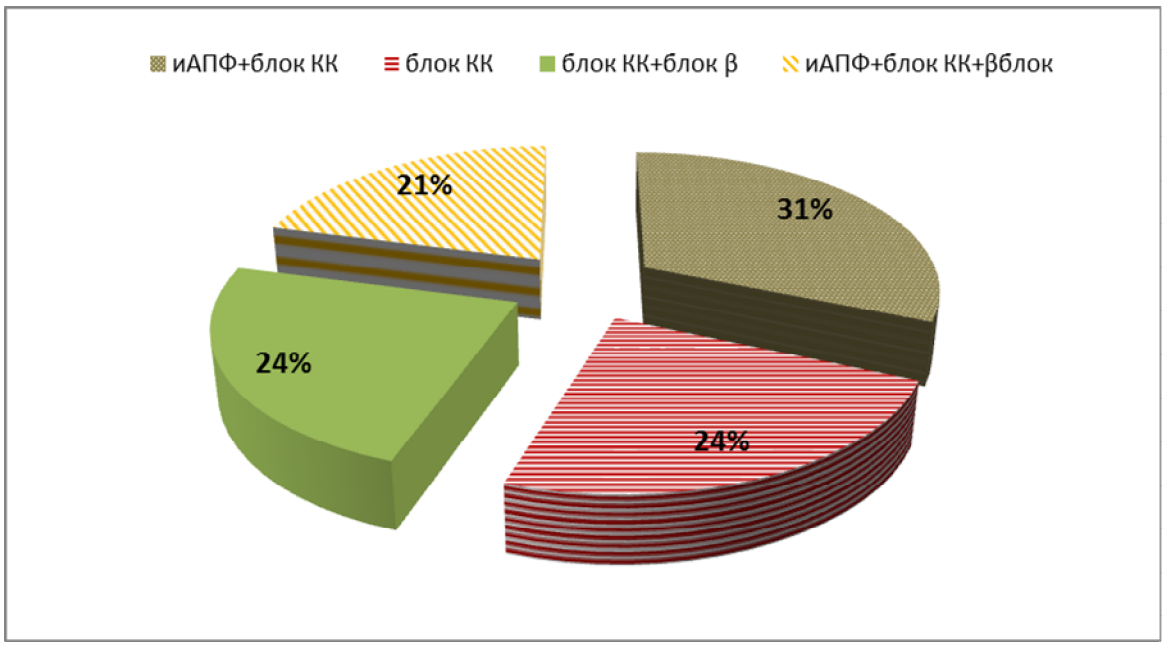

Рисунок 12. Гипотензивная терапия у детей при скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин

В связи с выявлением ренальной анемии 4 пациента с СРНС (у 3 — 3-я стадия ХБП, у 1 — 4-я), 1 ребенок с наследственным нефритом (ХБП 3-й стадии) и 1 пациент с цистинозом (ХБП 4-й стадии) получали терапию рекомбинантным эритропоэтином (подкожно) в средней дозе 100 (80−150) МЕ/кг в неделю. У 1 ребенка из группы с нефротическим синдромом и у 5 — с неиммунными нефропатиями при снижении СКФ <60 мл/мин анемии не отмечено.

Двум пациентам с СРНС (ХБП 3-й стадии) по поводу метаболического ацидоза проводилась терапия бикарбонатом натрия в дозе 1 и 1,5 г/сут. У мальчика с наследственным нефритом (ХБП 3-й стадии), девочки с исходом ГУС (ХБП 3-й стадии) и мальчика с цистинозом (ХБП 4-й стадии) также проводилась коррекция метаболического ацидоза бикарбонатом натрия в дозе 1,5; 2; 2,3 г/сут соответственно.

Таблица 11 Клиническая характеристика детей со скоростью клубочковой фильтрации 15−59 мл/мин

на момент включения в исследование

Пациенты	Средний возраст (годы)	Пол м/ж	Возраст дебюта (годы)	Длит-ть болезни (годы)	ПУ, г/сут	Альбумин крови, ммль/л	ХН крови, ммль/л	SB крови, ммль/л	Hb, г/л	ПТГ, пг/мл	АГ, %
Первичный нефротический синдром (АС) • ФСГС (n=3) • МПГН (n=2)	12 (6−15)	4/1	6 (3−10)	7 (5−11)	4,8±1,2	20,1±9,1	7,2±3,8	17,4±1,7	100±8,5	124±4,6	100
Неиммунные нефропатии •Рефлюкс-нефропатия (n=1) • Наследственный нефрит (n=1) • Цистиноз (n=1) •Состояние после перенесенного ГУС (n=2) • Нефронофтиз (n=2)	13 (8−16)	4/3	2 (1−5)	9 (7−13)	1,2±0,5	38,6±6,2	5,5±1,0	20,6±1,4	114±7,1	127±7,9	57

Все дети при СКФ ниже 60 мл/мин для профилактики развития ренальной остеопении планово получали фосфатбиндеры (соли кальция) и активные метаболиты витамина D в среднетерапевтических дозах. В связи с чем выраженного повышения уровня ПТГ у данных пациентов не отмечено. Уровень ПТГ был повышен более чем в 2 раза в 4 случаях (у 2 — с МПГН, у 1 — в состоянии после перенесенного ГУС, у 1 — с нефронофтизом), что требовало коррекции дозы препаратов кальция и витамина D. Гиперфосфатемия была отмечена у 1 пациента с ХБП 4-й стадии.

Сравнительный анализ степени выраженности клинических симптомов пациентов с ХБП 2-й и 3−4-й стадии (табл.10 и табл.11) позволил отметить более высокий уровень протеинурии у детей как с нефротическим синдромом, так и с неиммунной патологией при СКФ <60 мл/мин. У 100% детей с НС и у57% больных с неиммунной патологией, достигших 3−4-й стадии ХБП, констатировано наличие артериальной гипертензии. Данные закономерности наглядно характеризуют и протеинурию, и артериальную гипертензию как основные прогностически неблагоприятные факторы прогрессирования иммунной и неиммунной патологии, что согласуется с выводами ретроспективного анализа, проведенного в главе 3 настоящей работы.

Уровни гемоглобина, стандартных бикарбонатов и паратгормона также достоверно различались в группах пациентов с СКФ 89−60 и < 60 мл/мин ($p<0,05$).

Таким образом, проведенный анализ позволил дать подробную клиническую характеристику детям, находящимся на разных стадиях хронической болезни почек. Установленные значимые различия в уровнях протеинурии, артериальной гипертензии, анемии, уровне паратгормона и стандартных бикарбонатов на разных стадиях прогрессирования хронической патологии почек иммунного и неиммунного генеза свидетельствуют о

целесообразности использования в детском возрасте принятого у взрослых ранжирования стадий ХБП.

Глава 5. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ НЕФРОСКЛЕРОЗА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

5.1. Патофизиологическая 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, патофизиологию склеротических процессов в почечной ткани способны отразить биомаркеры программированной гибели клеток [145, 251].

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 С. 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. 13).

Таблица 13.

Динамика маркеров апоптоза у детей в зависимости от стадии хронической болезни почек

Пациенты	sFas-R (нг/мл)	sFas-L (нг/мл)	Аннексин V (нг/мл)	Цитохром С (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 программированной гибели клеток на всех стадиях прогрессирования хронической патологии почек. В соответствии со своей патофизилогической 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 нефротическом синдромом достоверно превышал аналогичный показатель у детей со стероидзависимым вариантом НС (табл. 14).

Таблица 14.

Уровни маркеров апотоза в сыворотке крови у детей с ХБП 1-й стадии при активном нефротическом синдроме

Формы нефропатий	sFas-R (нг/мл)	sFas-L (нг/мл)	Аннексин V (нг/мл)	Цитохром С (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.

В стадии ремиссии содержание sFas-L, sFas-R, аннексина V и цитохрома С 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. 15).

Таблица 15.

Уровни маркеров апотоза в сыворотке крови у детей с хронической ХБП 1-й стадии при достижении ремиссии нефротического синдрома

Формы нефропатий	sFas-R (нг/мл)	sFas-L (нг/мл)	Аннексин V (нг/мл)	Цитохром С (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.

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. 16).

Таблица 16.

Уровни маркеров апотоза в сыворотке крови у детей
с ХБП 1-й стадии неиммунного генеза

Формы нефропатий	sFas-R (нг/мл)	sFas-L (нг/мл)	Аннексин V (нг/мл)	Цитохром С (нг/мл)
Неимм. 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. 19). В то время как уровни sFas-L, аннексина V, цитохрома С были сопоставимы с аналогичными показателями при активном нефротическом синдроме.

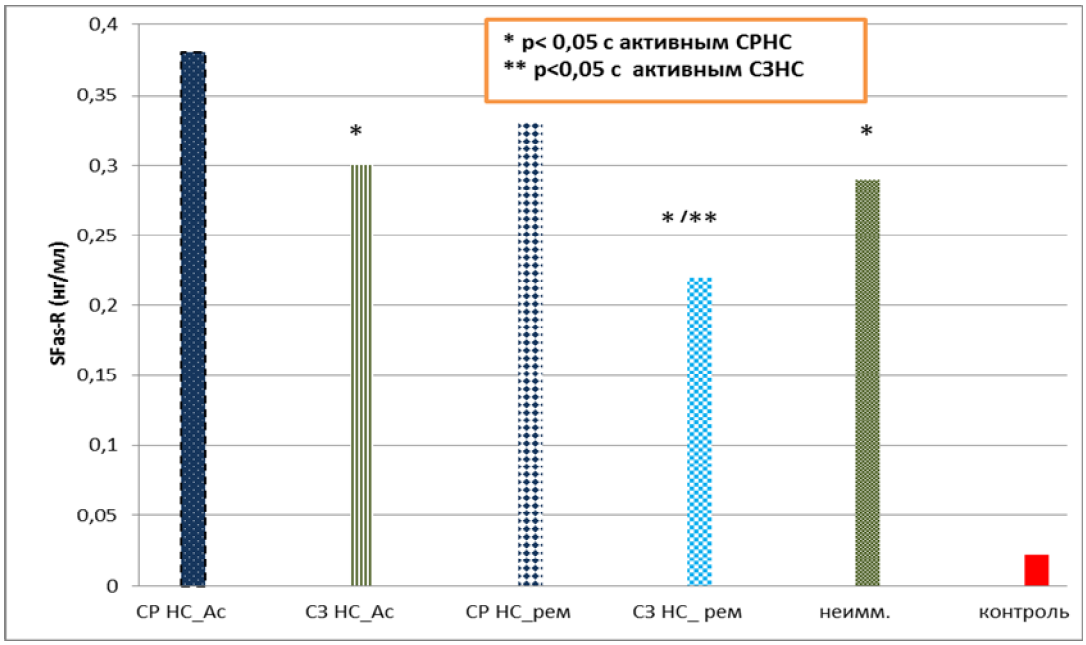

Рисунок 19. Уровень растворимой формы Fas-рецептора у детей с ХБП 1-ой стадии

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 стадии 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 значимо 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 С 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 С — 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.

5.2. 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 обусловливает их связующую функцию в межклеточных взаимодействиях. В свою очередь, ММП играют ключевую роль в ремоделировании экстрацеллюлярного матрикса, расщепляя его компоненты, а также продукты распада базальных мембран и ряд биологически активных провоспалительных и просклеротических субстанций [25, 274, 357].

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.17), 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 17.

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

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 стадия ХБП.

Как показано в таблице 17 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 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 (табл. 18).

Таблица 18.

Соотношение активности ММП-3, ММП-9 и ТИМП-1
у детей с 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 репарационную 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. 19).

Таблица 19.

Содержание матриксных металлопротеиназ и их тканевого ингибитора-1 (нг/мл) в крови у детей с ХБП 1-ой 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
Неимм. n=23	7,9±3,9	17,4±8,0	342,7±61	670,4±88

Примечание. * — $p<0,05$ с активной стадией СЗНС; ** — $p<0,05$ с ремиссией СРНС и СЗНС; *** — $p<0,05$ с ремиссией СЗНС.

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 нефротического 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 синдромоме дает основание констатировать меньшую выраженность процессов активации и ингибирования протеолиза компонентов ЭЦМ при неиммунном генезе патологии. Это в значительной степени обусловливает 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. 20, 21).

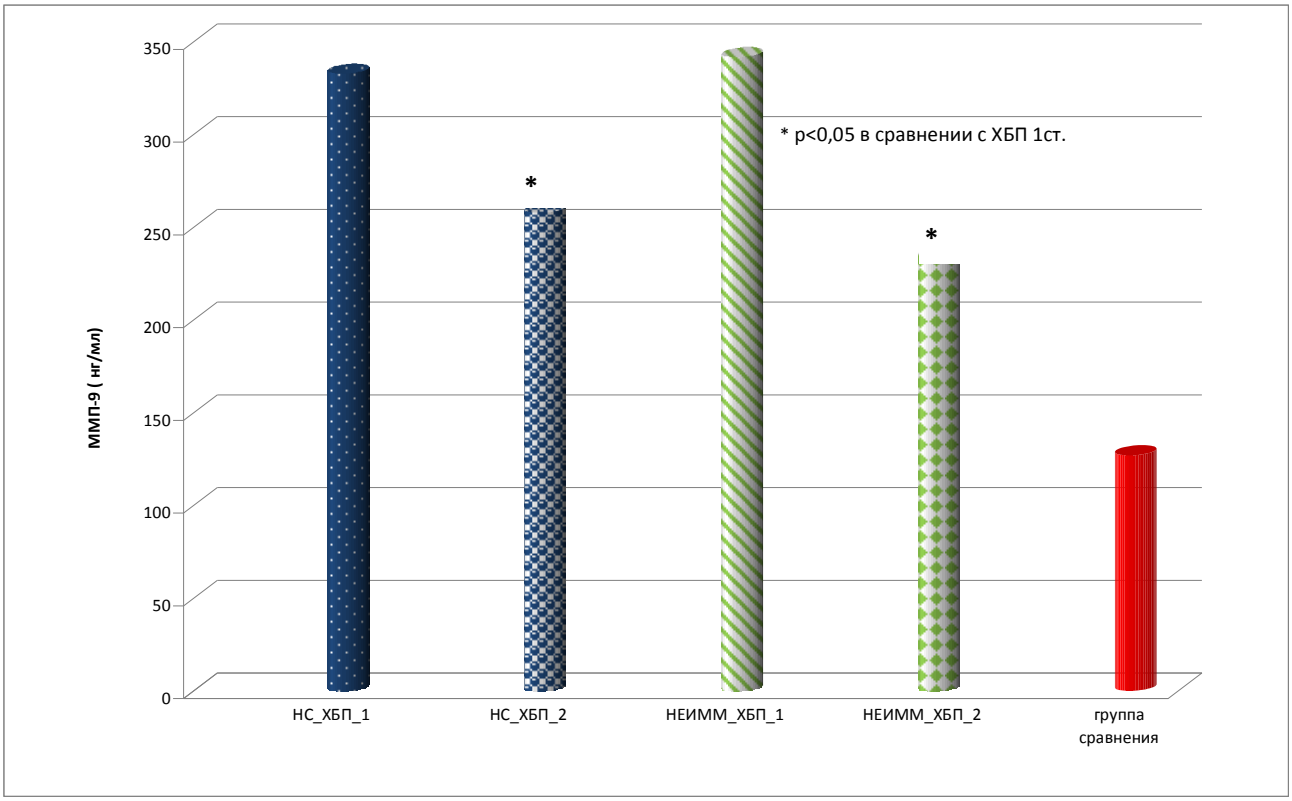

Рисунок 20. Сывороточный уровень ММП-9 у детей с ХБП 1-й и 2-й стадий

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

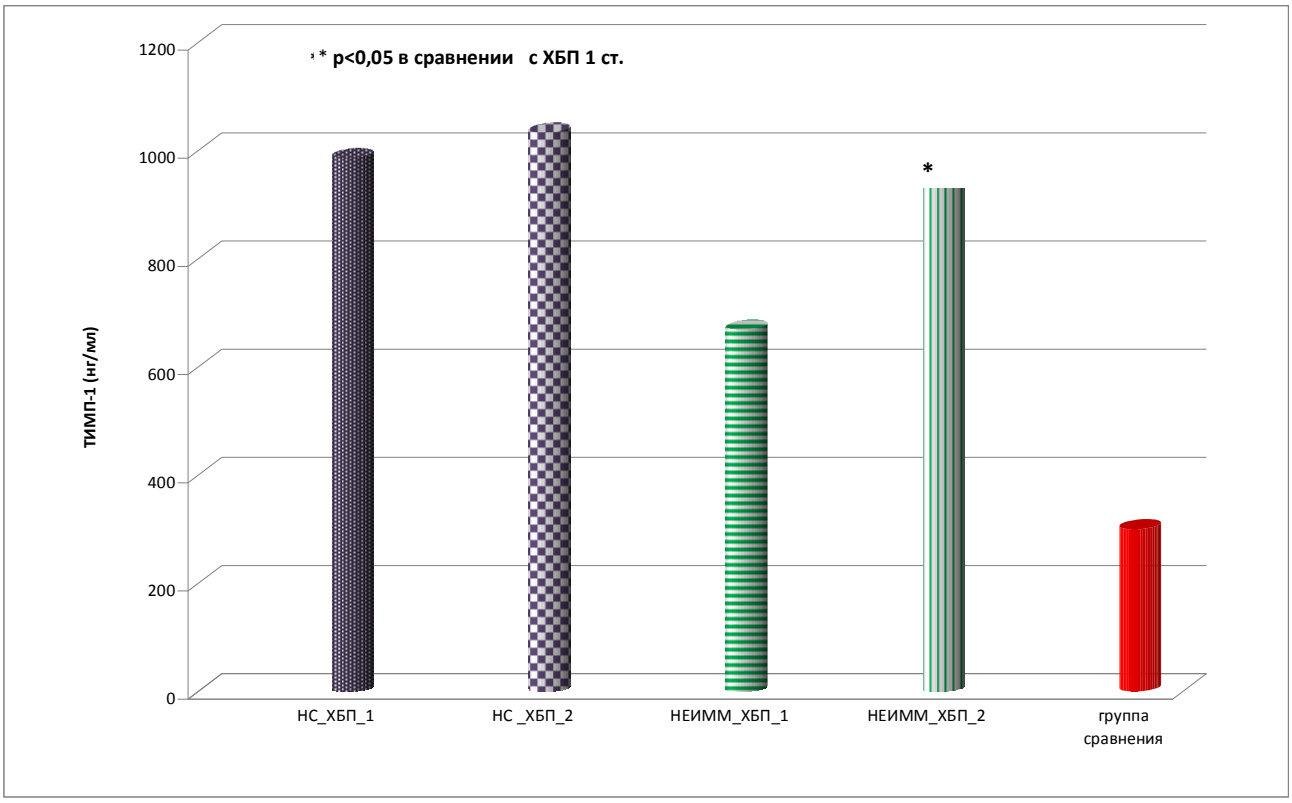

Рисунок. 21. Сывороточный уровень ТИМП-1 у детей с ХБП 1-й и 2-й стадий

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.

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

5.3. 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-β1, фибронектин, факторы эндотелиальной дисфункции [100,108, 166, 217].

При развитии нефросклероза инфильтрация гломерул и интерстиция мононуклеарами также определяет тяжесть повреждения почечной ткани и характеризует стадию необратимых структурных изменений почечной ткани [85, 135, 277]. Среди основных индукторов данного процесса рассматривают моноцитарный хемоатрактивный 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-β1, фибронектина на разных стадиях прогрессирования патологии (табл. 20).

Таблица 20.

Сывороточное содержание регуляторных просклеротических маркеров в крови у детей в зависимости от стадии хронической болезни почек

Пациенты	МХП-1 (нг/мл)	Фибронектин (мкг/мл)	ТФР-β1 (нг/мл)
ХБП 1-й ст. (n=66)	**274,1±19*	**161,4±49*	45,7±2,4*
ХБП 2-й ст. (n=15)	**266,1±78*	**256,2±81*	41,8±5,4*
ХБП 3−4-й ст. (n=12)	318,8±41*	340,1±69*	34,5±9,2*
группа сравнения (n=19)	125±42	108±7,8	4,1±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-β1 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. 21).

Таблица 21.

Уровни регуляторных просклеротических маркеров в крови у детей с ХБП 1-й стадии при нефротическом синдроме

Формы нефропатий	МХП-1 (нг/мл)	Фибронектин (мкг/мл)	ТФР-β1 (нг/мл)
СРНС АС n=27	**308,2±24*	**179,4±19*	**49,7±2,7*
СРНС рем. n=15	211,1±33	158,2±12	32,8±6,5
СЗНС АС n=10	204,7±15	152,7±7,0	42,2±6,0
СЗНС рем. n=22	196,4±19	121,0±11	27,2±4,3
группа сравнения n=19	125±42	108±7,8	4,1±0,6

Примечание. * — p<0,05 с активной стадией СЗНС; ** p<0,05 со стадией ремиссии СРНС.

Установлены максимально высокие показатели фибронектина, ТФР-β1 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. 22).

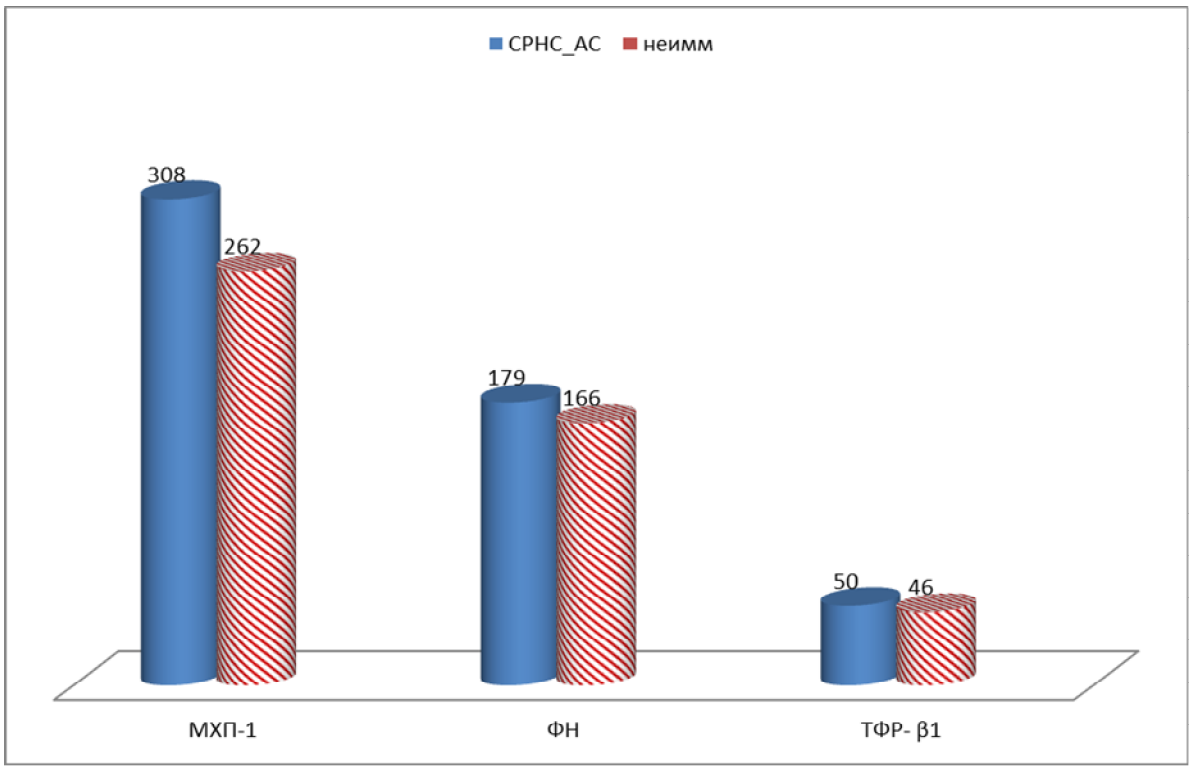

Рисунок 22. Уровни просклеротических маркеров у детей с ХБП 1-ой стадии разного генеза

Это подтверждается и корреляционным анализом (рис.23), выявившим наличие обратной связи между уровнем фибронектина и СКФ (R^2=-0,7; p<0,01).

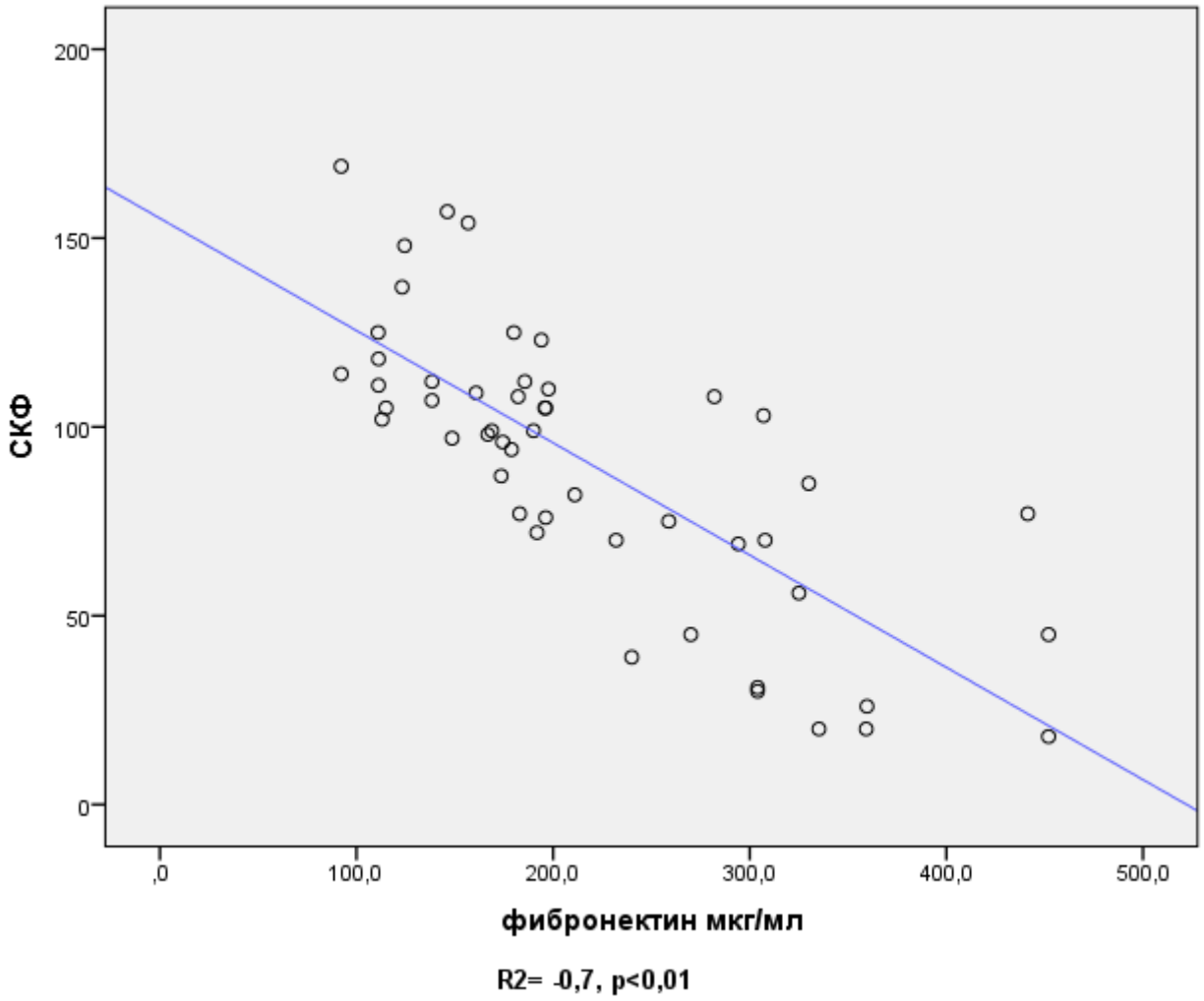

Рисунок 23. Корреляция СКФ и сывороточного содержания фибронектина у детей с хронической болезнью почек

При анализе зависимости активность изучаемых просклеротических агентов у детей со 2-й стадией ХБП от нозологии, достоверной разницы значений не было выявлено (табл. 22).

Таблица 22.

Уровни регуляторных просклеротических маркеров
у детей с ХБП 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
Неимм. n=8	278±21	258,8±24	48,1±4,2

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

Таким образом, в настоящей работе впервые дана оценка нескольким направлениям межклеточных взаимодействий, обусловливающих 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-β1 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 мононуклеарной 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.

5.4. 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, обусловливающие данное воздействие этих препаратов [140, 351, 354].

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-β1 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±0,04 г/сут. С антипротеинурической целью данные больные получали фозиноприл в дозе 0,2±0,03 (0,1−0,3) мг/кг в сутки. В группу сравнения вошли 11 пациентов с сопоставимым средним уровнем протеинурии — 0,3±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-β1 были достоверно ниже, а уровень протеолитической активности, характеризуемый содержанием ММП-9, наоборот, достоверно выше по сравнению с детьми, у которых данная терапия не проводилась (рис. 24). 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.

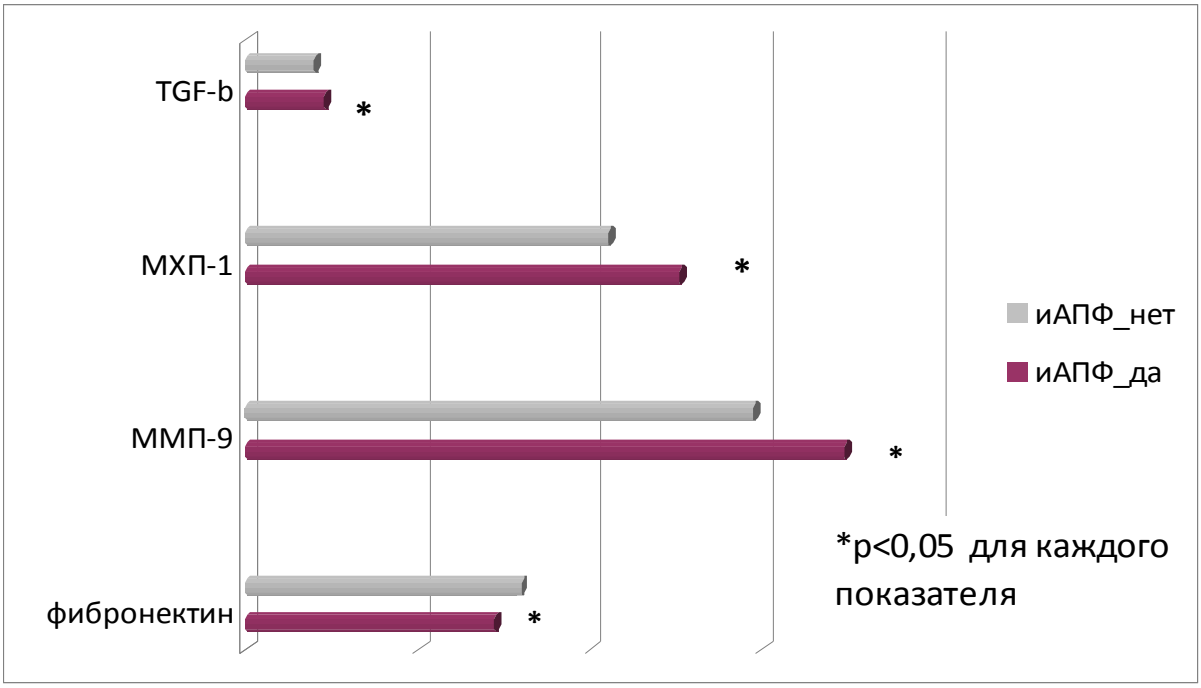

Рисунок 24. Влияние терапии ингибиторами иАПФ на содержание просклеротических хемокинов и ММП-9 у детей с ХБП 1-ой стадии

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

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

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

5.5. Эндотелиальная дисфункция как фактор прогрессирования хронической болезни почек у детей

Роль эндотелиальной дисфункции (ЭД) как одного из возможных факторов риска прогрессирования почечной патологии широко обсуждается 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, 343].

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 вазодилятирующих, ангиопротективных, антипролиферативных субстанцийс другой. В связи с чем 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.23) 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 значимо уменьшалась, что сопровождалось существенным снижением соотношения NO/Эт-1 и преобладанием вазопрессорного эндотелина, т.е. формированием эндотелиальной дисфункции.

Таблица 23.

Динамика маркеров эндотелиальной дисфункции у детей в зависимости от стадии хронической болезни почек

Пациенты	ПАИ-1-АГ (нг/мл)	Эт-1 (фмоль/мл)	Оксид азота (мкмоль/л)	Оксид азота/ Эт-1
ХБП 1-й ст. (n=66)	43,8+3,6	0,46±0,05 *	53,23±2,3* /***	111,14±7,1 /***
ХБП 2-й ст. (n=15)	**57,4+4,2*	0,46±0,04 *	**30,39±2,9*	**63,18±6,9*
ХБП 3−4-й ст. (n=12)	**102,4+10,1* /***	0,56±0,05 *	**20,17±4,3 /***	**34,32±6,1* /***
Группа сравнения (n=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.24).

Таблица 24.

Содержание маркеров эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови у детей с нефропатиями иммунного и неиммунного генеза при СКФ >90 мл/мин

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

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

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.

Уровень оксида азота тоже достоверно превышал нормальные значения у детей с активным нефротическим синдромом и неимунными болезнями. Повышение данного вазодитационного 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 пациентов при отсутствии артериальной гипертензии уровни ПАИ-1-АГ, Эт-1 и оксида азота не превышали и нормальных значений (табл. 25).

Таблица 25.

Содержание маркеров эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови у детей с ХБП 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±3,9	0,34±0,06	26,3±5,0
АГ 1-й степени n=29	**51,5±4,9*	**0,53±0,08*	**44,6±6,9*
АГ 2-й степени n=14	**69,2±4,9*	**0,51+0,1*	**66,3±7,6*
Группа сравненения n=19	45,2±3,1	0,26±0,03	24,09±3,5

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

** — $p<0,05$ с группой без 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. 26).

Таблица 26.

Содержание маркеров эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови у детей с ХБП 1-ой 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±8,2	0,56±0,06*	46,9±6,0*
Протеинурия 1−3 г/сут n=17	48,2±8,1	0,68±0,1*	51,1±0,3*
Протеинурия более 3 г/сут n=37	**58,2±6,2*	0,54±0,08*	**71,7±21,4*
Протеинурия отсутствует (группа сравения)n=19	45,2±3,1	0,26±0,03	24,09±3,5

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

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.

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-рецептор ($p<0,05$). 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 6. ЦИСТАТИН С КАК РАННИЙ МАРКЕР СНИЖЕНИЯ ФИЛЬТРАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

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

Целесообразность настоящего анализа была обусловлена тем, что в современной отечественной педиатрической нефрологии не уделяется должного внимания данному показателю в качестве раннего маркера снижения СКФ по сравнению с другими методами определения почечных функций. При этом, по данным J.F. Roos, J. Doust, S.E. Tett и соавт., метаанализ результатов наблюдения 27 групп педиатрических пациентов, проведенного в 24 исследованиях, показал преимущество цистатина С по сравнению с креатинином для определения фильтрационной функции почек [307].

В настоящем исследовании был установлен уровень цистатина С в сыворотке крови у детей на разных стадиях хронической болезни почек (табл.12).

Таблица 12.

Средние значения сывороточного уровня цистатина С у детей на разных стадиях хронической болезни почек

Стадии ХБП	Цистатин С (нг/мл) Среднее (мин.−макс.)
1-я (n=97)	1216±366 (447–1838)
2-я (n=15)	2024±199* (1202−3707)
3−4-я (n=12)	3699±599* (1884−5997)
группа сранения (n=19)	899±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 цистатина С составил в среднем 1216±366 нг/мл (минимальное значение 447 нг/мл, максимальное — 1838 нг/мл), что достоверно не отличается от значений в группе сранения — 899±129 нг/мл и пределов референтных значений по данным G. Filler [158] — 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±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±81 (887−1838) нг/мл, что достоверно выше, чем в активной стадии стероидзависимого нефротического синдрома — 1068±141 (735−1343) нг/мл и у детей контрольной группы (899±129 нг/мл).

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

Следует отметить, что уровень цистатина С был соизмерим у пациентов в ремиссии стероидрезистентного и стероидзависимого НС: 1102±73 и 1072±75 нг/мл соответственно (рис. 13).

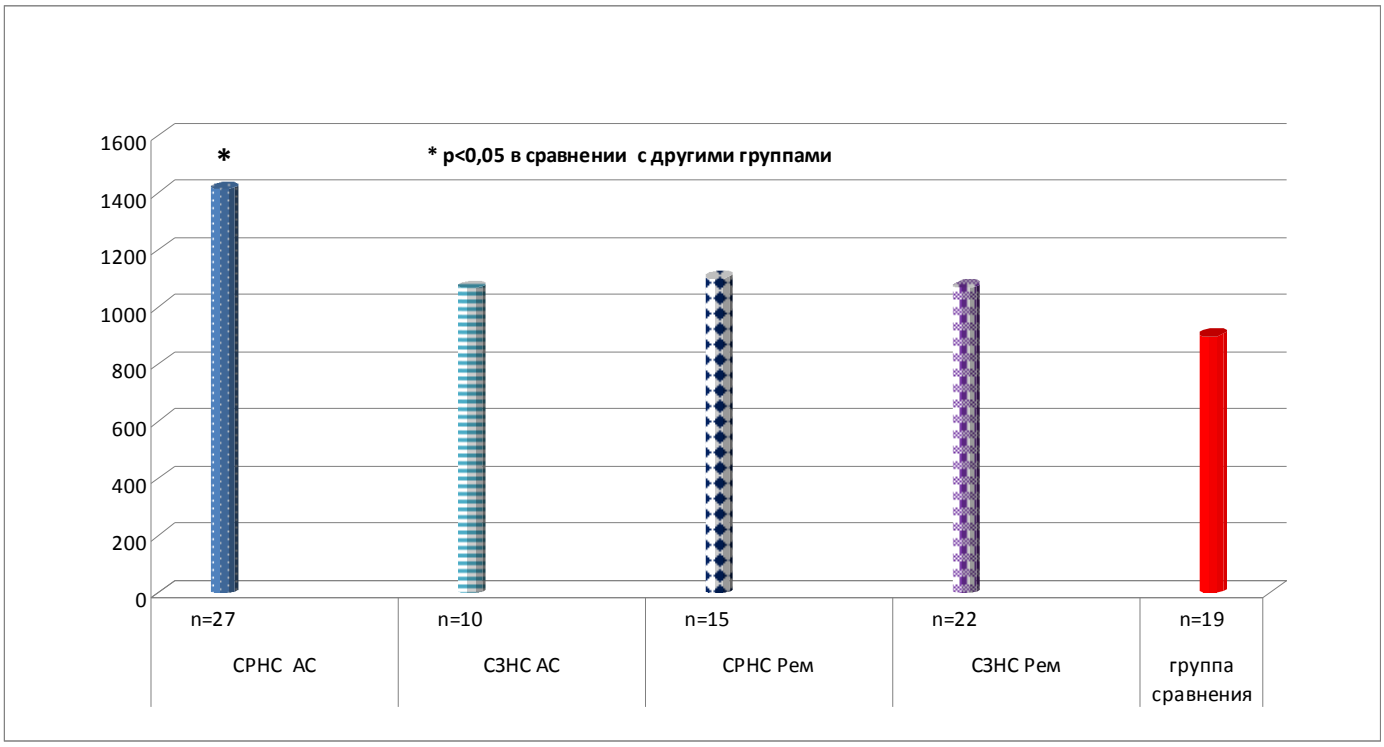

Рисунок 13. Сывороточный уровень цистатина С у детей с нефротическим синдромом при СКФ >90 мл/мин

Наиболее высокий уровень цистатина С 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.

Установлено, что через 5 лет активность нефротического синдрома, обусловленная мультилекарственной резистентностью к иммунносупрессивной 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 цистатина С 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±131 нг/мл (минимально 1265, максимально 1554 нг/мл).

У детей с ХБП 1-й стадии неиммунного генеза (n=23) уровень цистатина С в среднем составлял 1239±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 цистатина С входили в диапазон значений 1239−1530 нг/мл со средним показателем 1417±35 нг/мл.

Во 2-й стадии ХБП (n=17) средний уровень цистатина С составил 1865±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 цистатина С 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±480 нг/мл, а при неиммунной патологии — 1730±380 нг/мл.

В группе детей с СКФ <60 мл/мин (ХБП 3−4-й стадии; n=12) уровень цистатина С был достоверно выше, чем при 1-й и 2-й стадии ХБП, а также чем в группе сравнения — 3699±599 нг/мл (рис. 14).

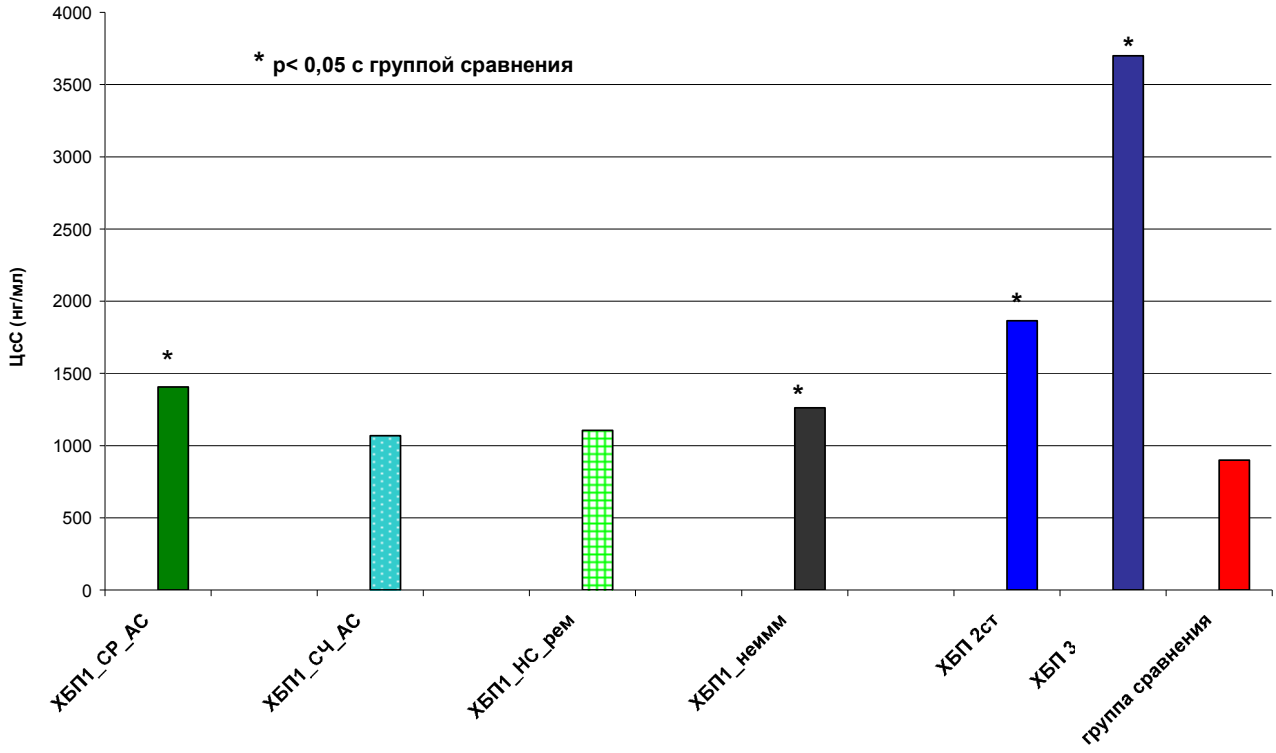

Рисунок 14. Сывороточный уровень цистатина С у детей с хронической болезнью почек (ХБП) 1−4-й стадии

Проведенный регрессионный анализ для всей выборки пациентов, включенных в исследование (рис.15), позволил установить наличие обратной корреляционной зависимости динамики СКФ от уровня ЦсС (R^2=-0,63; p<0,01).

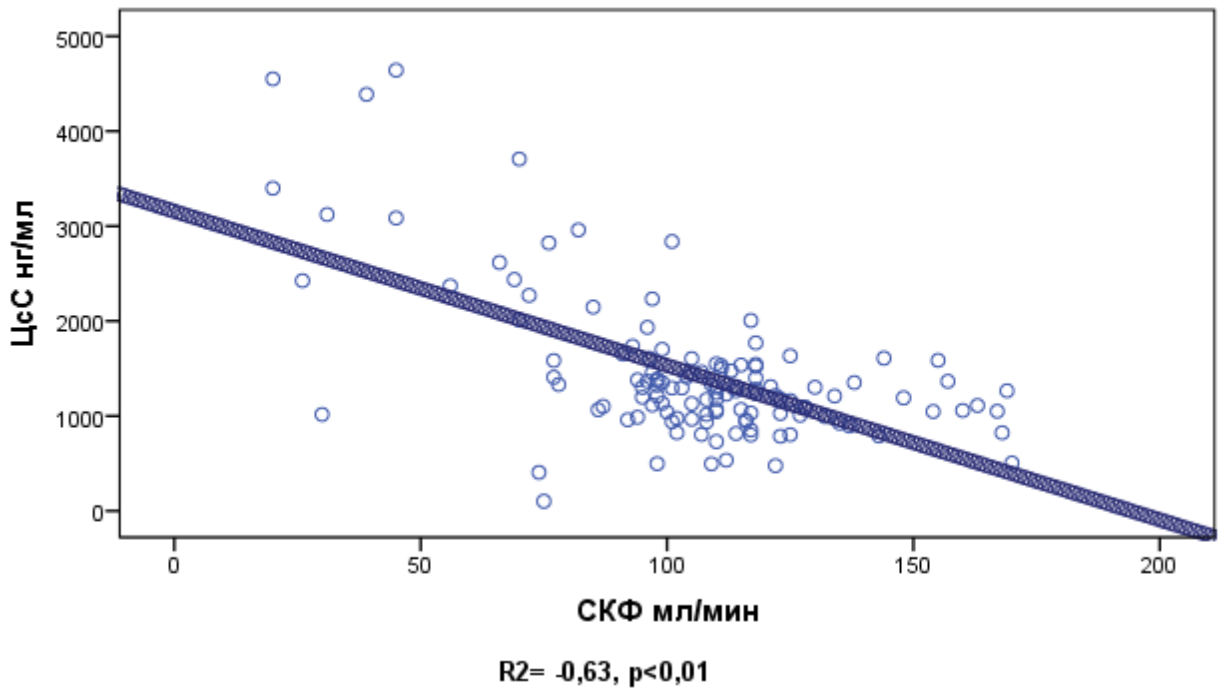

Рисунок 15. Корреляционная зависимость скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и цистатина С

6.2. Цистатин С как маркер нефротоксического действия циклоспорина А

В соответствии с современными международными рекомендациями циклоспорин 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 практики детского нефролога.

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

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

У 12 пациентов, получающих иммуносупрессивный препарат в среднетерапевтической дозе 3,4±0,7 мг/кг в сутки длительностью от 18 до 24 месяцев (средняя длительность приема 19,2±4,5 месяцев), уровень цистатина С составил 1359±56 нг/мл (минимально 974 нг/мл, максимально 1926 нг/мл). Этот показатель был выше значений группы сравнения — 899±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 циклоспорином А более двух лет (в среднем 33,4±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±0,5 мг/кг в сутки. Средний уровень ЦсС был равен 1610±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±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. 16).

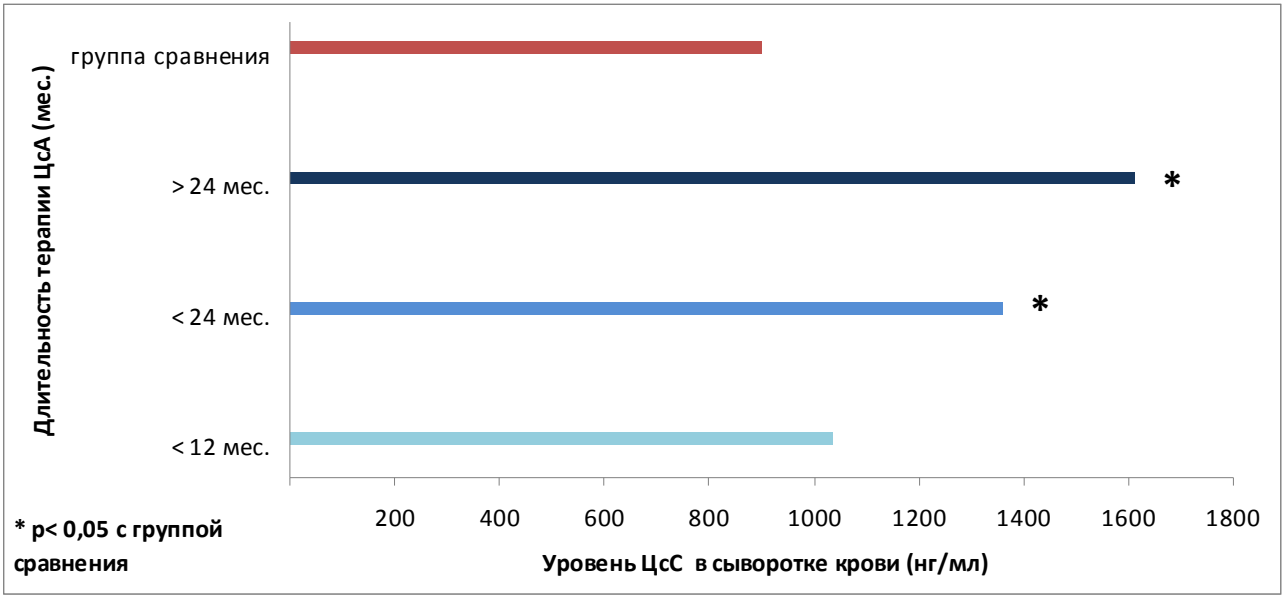

Рисунок 16. Уровень цистатина С у детей с фокально-сегментарным гломерулосклерозом при разной длительности терапии циклоспорином А

В работе был также проведен корреляционный анализ (рис.17), который продемонстрировал зависимость между уровнем ЦсС и длительностью терапии ЦсА (R^2=0,7; p<0,01).

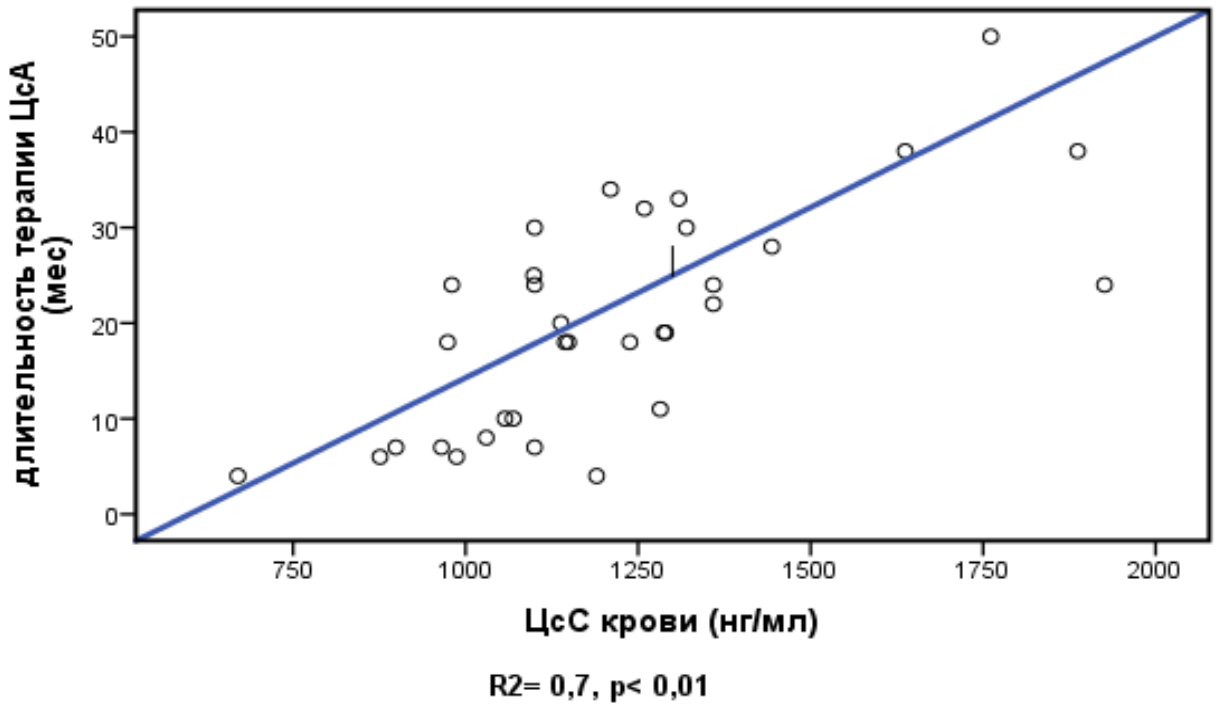

Рисунок 17. Корреляционная связь уровня ЦсС и длительности терапии ЦсА у детей с нефротическим синдромом

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.

Клинический пример

Пациент А., 14 лет.

*Д**иагноз**: стероидрезистентный нефротический синдром, гематурия. Функции почек сохранены. Хроническая болезнь почек 1-й ст.*

***Морфологический диагноз**: ФСГС.*

Давность болезни на момент первой госпитализации в 2008г. в нефрологическое отделении НИИ педиатрии ФГБНУ НЦЗД 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 перферические умеренные). Артериальной гипертензии отмечено не было. Уровень креатинина крови в дебюте нефротического синдрома — 67 мкмоль/л. СКФ, расчитанная по формуле Шварца, — 101 мл/мин.

Терапия стероидами перорально и в свехвысоких 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 цистатина С 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 цистатина С 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 цистатина С 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 цистатина С - альтернативного маркера состояния почечных функций у детей на разных стадиях хронической болезни почек.

Выявлено достоверно значимое повышение уровня цистатина С не только у пациентов со снижением фильтрационной функцией 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 циклоспорина, т.к. повышение этого маркера происходит раньше, чем нарастание уровня креатинина крови.

6.3. Определение диагностически значимых пороговых уровней цистатина С

Для информативного использования цистатина С 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 цистатина С (рис.18), 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 цистатина С в сыворотке крови — 1288 нг/мл (чувствительность 78%, специфичность 70%).

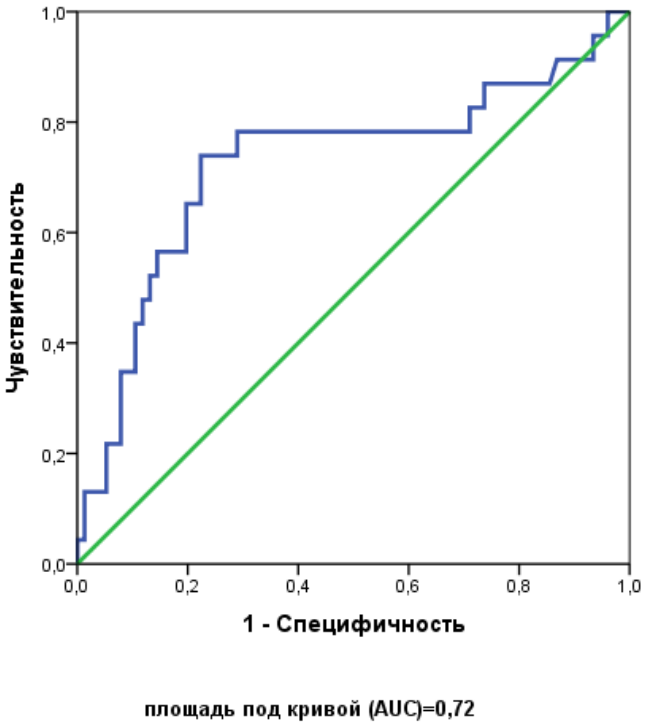

Рисунок 18. Диагностическая значимость цистатина С по данным ROC-анализа

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 7. ПОСТРОЕНИЕ МОДЕЛИ КЛИНИКО-МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПРЕДИКТОРОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о значимом вовлечении апоптоза, нестабильной протеолитической активности ЭЦМ, гиперпродукции просклеротических субстанций, нарушения функции эндотелия в индукцию и прогрессирование хронической болезни почек у детей, тем самым обосновывая необходимость поиска среди них наиболее значимых молекулярных предикторов снижения СКФ.

При этом параметры межклеточного взаимодействия не могут быть рассмотрены в отрыве от клинического уровня патологических изменений. Это положение подтверждает высокая диагностическая и прогностическая значимость протеинурии и артериальной гипертензии, установленная как в ретроспективном, так и в проспективном анализе. Эти ведущие клинические симптомы прогрессирования ХБП у детей также следует учитывать 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.

Для построения прогностически 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. 27, 28).

Таблица 27.

Статистическая связь СКФ с потенциальными клиническими предикторами прогрессирования ХБП

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

Примечание. p — коэффициент достоверности.

Таблица 28.

Статистическая связь СКФ с потенциальными молекулярными предикторами прогрессирования ХБП

Потенциальный предиктор	p
Цистатин С	**0,05**
sFas-R	**0,01**
sFas-L	0,09
Аннексин V	0,12
Цитохром С	0,07
ММП-9	**0,05**
ММП-3	0,1
ММП-8	0,09
ТИМП-1	**0,05**
МХП-1	**0,05**
ТФР-β1	**0,05**
Фибронектин	**0,01**
Оксид азота	**0,01**
Эт-1	**0,05**
ПАИ-1-АГ	**0,01**

Примечание. p — коэффициент достоверности.

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 цистатина С, sFas- рецептора, ММП-9,ТИМП-1, МХП-1,ТФР- β1, 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. О связи умеренной и высокой степени ряда изучаемых параметров с СКФ изложено главе 6 настоящей работы.

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.

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. 25).

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 установлено обратная связь, т.е. просклеротическое действие этих биологических агентов определяется их гиперпродукцией.

Рисунок 25. Модель прогностических критериев прогрессирования ХБП у детей

Таким образом, мультифакторный анализ позволил определить совокупность значимых клинико-молекулярных критериев, на 78% обусловливающих 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 8. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Современная концепция хронической болезни почек подразумевает неизбежное прогрессирование патологического процесса со снижением СКФ. Данный показатель широко используется в терапевтической практике для определения тяжести поражения и прогноза болезней почек [63, 132, 243, 267, 279].

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 [7, 66, 81, 115, 116, 259, 336, 341]. 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 [105, 147, 159, 172, 199, 345].

В то же время в литературе продолжается обсуждение целесообразности и информативности использования унифицированной концепции хронической болезни почек в детской нефрологии [14, 15, 60, 66, 259]. В связи с этим проведение настоящего исследования было направлено на установление универсальных диагностических и прогностических маркеров прогрессирования болезней почек у детей для обоснования единых подходов ведения данной категории больных.

Исходя из указанных предпосылок, была **сформулирована цель исследования**: 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**.**

В настоящей работе были обследованы 290 детей, госпитализированных в нефрологическое отделение НИИ педиатрии ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН в период с 2003 по 2012 г. Проведено два параллельных исследования: ретроспективный анализ для определения закономерностей скорости прогрессирования хронической болезни почек и проспективный анализ и наблюдение за пациентами для выявления чувствительных клинико-молекулярных предикторов формирования нефросклероза.

В ретроспективном анализе изучены историй 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 (S. Futh, C.M. Soares), а значимость, показанная в работах R.W. Chesney, T. Nguyen, несомненна для максимально объективного прогнозирования течения болезни у детей с вновь диагностированной патологией почек [124, 174, 285, 341].

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 (65 детей с ФСГС, 10 — с МПГН; 70 больных с разнородной группой неиммунных нефропатий —

наследственным нефритом, рефлюкс-нефропатией, нефросклерозом в исходе ГУС, 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±0,4 и 8,2±0,6 г соответственно; $p<0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о более быстрых темпах прогрессирования тяжелых форм нефротического синдрома в сравнении с неиммунными нефропатиями. Эти данные согласуются с результатами ретроспективного исследования C.M. Soares и соавт. (2008), в котором было показано, что у детей с гломерулопатиями темпы снижения СКФ выше (10 мл/мин в год), чем у детей с врожденными аномалиями развития почек и мочевого тракта, а также кистозными болезнями (2,5 мл/мин в год). При этом наше исследование позволило установить медианные сроки достижения 3-й и 5-й стадии ХБП в зависимости от клинической нозологии [341].

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.

В настоящее время нет единого мнения о частоте достижения ремиссии при ФСГС у детей в условиях терапии циклоспорином А. По данным E.H. Garin (1988), P. Niaudet (2009), D. Gipson (2011), J. Gellermann (2012),

частота ремиссии ФСГС при лечении ЦсА колеблется от 40 до 70% [177, 178, 180, 287].

В нашем ретроспективном исследовании продемонстрировано, что достижение ремиссии в условиях терапии циклоспорином 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). Установленная высокая частота достижения ремиссии болезни подтверждает целесообразность применения у детей данного селективного блокатора кальцинейрина в качестве препарата выбора для снижения риска прогрессирования данной прогностически неблагоприятной патологии.

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

Близкие данные о прогнозе первичного ФСГС у взрослых описаны в работе S.M. Korbet [228]. Автор показывает, что более 50% больных с персистирующей протеинурией нефротического уровня достигают терминальной стадии ХПН через 5−10 лет от начала болезни, в то время как при достижении частичной или полной ремиссии через 10 лет наблюдения прогрессирование болезни отмечается только в 15% случаев. У половины детей, по данным C.B. Sethna (2014), при отсутствии достижения ремиссии прогрессия до конечной стадии ХБП наступает в течение 5 лет [331].

Прогноз при мембранопролиферативном гломерулонефрите 1-го типа у детей крайне неблагоприятен. Среди вариантов иммуносупрессивной терапии рассматриваются длительные курсы пероральных стероидов, циклофосфамид, микофеноловая кислота. Однако данные об эффективности представленных видов терапии немногочисленны [53, 115, 219].

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 микофеналата 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 [21, 231, 255, 314, 363]. В

настоящей работе было установлено, что наличие артериальной гипертензии значимо 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 получено 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 [33, 121, 195, 201]. 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 при наличии артериальной гипертензии 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.

К настоящему времени в педиатрической практике имелось лишь небольшое число научных работ, посвященных изучению нефропротективного эффекта ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину-2 у пациентов с протеинурическими формами нефропатий [14, 73, 131, 377]. Среди

ученых и клиницистов продолжается дискуссия о сроках начала нефропротективной терапии у детей с хронической патологией почек [38, 117, 266, 374].

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±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 рекомендаций KDOQI и национальных рекомендаций по применению ингибиторов АПФ при недиабетических формах нефропатий вне зависимости от уровня АД даже при минимальной протеинурии [65, 245, 275].

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

По современным представлениям, понятие ХБП включает в себя не только универсальность факторов развития склеротических процессов в почке, но и подразумевает необходимость эффективного мониторинга фильтрационной способности почек. Именно потенциальная возможность утраты функции почек является важнейшим моментом в оценке прогноза течения болезни [14, 60, 201, 245].

В рамках проведенного проспективного анализа нами был изучен комплекс показателей, отражающих и регулирующих основные механизмы формирования нефросклероза, выявлены ранние биохимические предикторы снижения фильтрационной функции почек, а также определена совокупность прогностически значимых критериев прогрессирования ХБП у детей.

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.

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

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 [50, 145, 251, 253, 315].

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 [222, 248, 296, 351, 368].

В работах R. Dixon (1999), S. Tangs (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 [142, 151, 247, 359].

В литературе представлены данные и о вовлечении процессов апоптоза в поражение клубочкого аппарата почки [148, 299, 321]. S.J. Shankland (2006) показал, что гибель подоцитов при развитии различных гломерулопатий, обусловленных иммунными нарушениями, генетическими мутациями или другими этиологическими факторами, реализуется путем именно программированной гибели клетки [333]. N. Kimura при исследовании биоптатов почечной ткани у пациентов на разных стадиях нефросклероза, обусловленного артериальной гипертензией, выявил высокое содержание маркера апоптоза белка Bax в подоцитах и эпителиальных клетках. Также была установлена корреляция активности белка Bax подоцитов с уровнем креатинина крови у данных больных [226].

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 M.C. Perianayagam (2000), S. Troyanov (2003), E. Dounousi (2012), в которых была продемонстрирована связь изменений в системе Fas-R/Fas-L с динамикой снижения клубочковой фильтрации у взрослых пациентов [144, 298, 366].

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 взаимодействиях 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 [25, 26, 119, 191, 274, 357].

В настоящем 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 значимо 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 репарационную 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 [120, 173, 296]. 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 [130]. В исследовании B. Bauvois. у пациентов с IgA-нефропатией подтверждена четкая взаимосвязь между увеличением в плазме крови и в ткани почки ТИМП-1 и формированием тубулоинтерстициального фиброза [100].

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 показателя прогноза течения иммуноопосредованных нефропатий. Это обусловлено тем, что изменение активности этого биомаркера в стадии до начала снижения СКФ определялись 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 стероидзависимом 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 нефропатих 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 обусловливает 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 [5, 8, 17, 62, 88, 227, 253, 256, 305].

Стимуляция фибротических процессов во многом зависит от действия трансформирующего фактора роста-β1, который обладает многогранными просклеротическими функциями, в том числе является потенциальным ингибитором роста мезангиальных клеток, индуктором апоптоза и

стимулятором синтеза основных компонентов экстрацеллюлярного матрикса [75, 95, 107, 108, 235, 325]. Весомая роль в прогрессировании патологии почек ТФР-β1 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-β1 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. Это положение подтверждается группой исследований [278, 330, 352]. Среди них работы F.W. Tam (2009) и T. Almquist (2014), в которых была обнаружена зависимость уровней МХП-1 в крови и моче от степени снижения почечных функций при диабетической нефропатии [85, 356]. Настоящее исследование показало 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 [306, 375, 400]. 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 [3, 5, 6, 145, 164, 172, 290]. В связи с этим в настоящей работе 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-β1 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-β1 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-β1 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.

В результате раскрытия в нашей работе новых значимых закономерностей в изменении активности апоптоза, нарушении баланса синтеза и деградации компонентов экстрацеллюлярного матрикса,

гиперактивации просклеротических хемокинов было не только расширено представление о патофизиологических процессах прогрессирования ХБП у детей, но и дано 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 [13, 44, 70, 76, 112, 254, 315]. 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-β1, ФНО-α, ИЛ-1 и других провоспалительных и просклеротических хемокинов, а также способен синергетически усиливать локальное действие ТФР-β1, повышая накопление фибронектина в ЭЦМ [24, 32, 71, 90, 97, 213, 312, 354]. Рядом исследователей высказано предположение, что положительный эффект назначения ингибитора АПФ может быть связан с ингибированием апоптоза как одного из механизмов прогрессирования эндотелиальнои дисфункции [214, 224, 225, 308].

В нашем исследовании для расширения представлений о молекулярных основах нефропротективного воздействия терапии иАПФ были изучены основные показатели апоптоза, активность протеолитических металлопротеиназ, а также содержание фибронектина, МХП-1 и ТФР-β1 в крови у нормотензивных пациентов с неиммунной патологией при СКФ >90 мл/мин в зависимости от наличия данного вида лечения.

Было показано, что у детей с неиммунной патологией, получающих ингибитор АПФ, уровни просклеротических хемокинов фибронектина, МХП-1 и ТФР-β1 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 в условиях терапии ингибиторами АПФ дополняет результаты ретроспективного анализа, продемонстрировавшего большую почечную выживаемость у детей, получавших нефропротективную терапию ингибиторами АПФ. Основываясь на заключении проспективного и ретроспективного анализа, наши данные демонстрируют значимость клеточных маркеров для оценки прогноза почечной патологии, 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 [29, 59, 137, 168, 223, 344, 399], в том числе обусловленного индуцированием апоптоза функциональных клеток почек под воздействием факторов нарушенного гомеостаза [62, 214].

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.

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 цистатина С — альтернативного маркера фильтрационной функции почек у детей с ХБП 1−4-й стадии. Целесообразность изучения цистатина С у детей на разных стадиях ХБП была обусловлена тем, что в современной отечественной педиатрической нефрологии не уделяется

должного внимания диагностической значимости данного показателя. Представлены лишь единичные работы, в которых цистатин С используется в качестве альтернативного маркера оценки фильтрационной функции почек [31, 61, 69, 74].

В то же время, в соответствии с литературными данными, цистатин отвечает основным требованиям оценки фильтрации: свободно фильтруется в клубочках, не реабсорбируется и не секретируется в канальцах [9, 18, 136, 208, 385]. 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 [11, 25, 89, 125, 156, 204, 246, 300].

В настоящей работе было выявлено достоверно значимое повышение уровня цистатина С у пациентов со снижением фильтрационной функции почек по сравнению с группой сравнения и референтными значениями [158]. 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 в сыворотке еще при отсутствии гиперкреатинемии. Полученный результат свидетельствует в пользу того, что данный маркер может быть рассмотрен в качестве более раннего индикатора снижения функций почек, чем креатинин.

Для информативного использования цистатина С в рутинной практике нефролога с помощью ROC-анализа была подтверждена высокая диагностическая значимость цистатина С, определено прогностическое пороговое значение содержания цистатина С в сыворотке крови — 1288 нг/мл (чувствительность 78%, специфичность 70%). Полученные данные подтверждает проведенный J.F. Roos метаанализ результатов наблюдения 27 групп педиатрических пациентов, который продемонстрировал преимущество цистатина С по сравнению с креатинином для определения фильтрационной

функции и установил пограничный интервал содержания цистатина С 0,9−1,4 мг/л, диагностирующий ее снижение [307].

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 [74, 77,118, 218, 389, 358]. 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 [83, 123, 187, 234, 286]. 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 цистатина С 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 цистатина С 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 креатиниа крови был в пределах нормы. В двух случаях нефротоксичность ЦсА, диагностированная по максимальному повышению уровня цистатина С, 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.

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. Так, C. Fox (2010) при изучении у взрослых пациентов с ХБП широкой панели биомаркеров (альдостерон, С-реактивный белок, ренин, натрийуретический пептид, ПАИ-1, фибриноген, гомоцистеин) показал, что независимыми параметрами риска снижения СКФ среди них являются уровни альдостерона и гомоцистеина. Однако при этом не были учтены возможные клинические факторы прогрессирования ХБП [170].

Исследование D. Cerqueira (2014) было в большей степени сконцентрировано на поиске клинических маркеров снижения почечных функций. На основании обследования 147 детей были обнаружены следующие

значимые факторы риска достижения 5-й стадии ХБП: уровни СКФ и протеинурии в дебюте болезни и первичный диагноз поражения почек [122].

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.

Таким образом, основываясь на литературных данных и объеме собственных исследований, 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 единонаправленность 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.

Изучение особенностей течения и прогрессирования неиммунной патологии у детей 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 имуносупрессивной терапии и своевременным началом гипотензивной и нефропротективной терапии.

Проведенное исследование позволило также обосновать целесообразность использования цистатина С в качестве маркера, альтернативного эндогенному креатинину, для своевременной оценки изменения фильтрационной функции почек, а также ранней диагностики нефротоксического эффекта циклоспорина А.

Суммируя приведенные данные, следует заключить, что в настоящей работе была клинически и патофизиологически обоснована рациональность применения концепции «хронической болезни почек» для адекватной оценки наличия, темпов развития и способов коррекции склеротических изменений у детей с патологией почек.

ВЫВОДЫ

1. На основании широкого спектра клинических и молекулярных исследований доказано единство патофизологических процессов прогрессирования иммуноопосредованной и неиммунной почечной патологии у детей, что обосновывает методологическую правомочность, а также диагностическую и прогностическую целесообразность использования концепции хронической болезни почек в детской нефрологии.

2. Скорость прогрессирования как иммунных, так и неиммунных форм нефропатий определяется степенью выраженности протеинурии и артериальной гипертензии с дебюта болезни. При персистирующей протеинурии более 3 г/сут и артериальной гипертензии 2-й степени прогрессирование хронической болезни почек до необратимой третьей стадии наступает достоверно быстрее, чем при протеинурии менее 2 г/сут и при наличии артериальной гипертензии 1-й степени или ее отсутствии (в среднем на 3 и 2 года соответственно, $p<0,05$).

3. Трехлетняя, пятилетняя и семилетняя почечная выживаемость у детей с первичным стероидрезистентным нефротическим синдромом определяется адекватностью проводимой терапии. При достижении ремиссии фокально-сегментарного гломерулосклероза и мембранопролиферативного гломерулонефрита 100% почечная выживаемость констатируется через 3, 5 и 7 лет от дебюта болезни. При сохранении активной стадии нефротического синдрома трехлетняя почечная выживаемость определяется у 80% детей с фокально-сегментарным гломерулоскерозом и с мембранопролиферативным гломерулонефритом, пятилетняя почечная выживаемость констатируется у 70% детей с фокально-сегментарным гломерулосклерозом и у 60% детей с

мембранопролиферативным гломерулонефритом, семилетняя - только в 50% случаев при обоих вариантах болезни.

4. Применение селективных иммуносупрессивных препаратов обеспечивает высокую частоту достижения ремиссии при первичном нефротическом синдроме, резистентном к стероидной терапии: при фокально-сегментарном гломерулосклерозе применение циклоспорина А обусловливает достижение ремиссии в 68% случаев, при мембранопролиферативном гломерулонефрите применение мофетила микофенолата - в 40% случаев.

5. При неиммунных формах нефропатий нефропротективная терапия ингибиторами АПФ в стадии до начала снижения СКФ повышает пятилетнюю почечную выживаемость с 80 до 95% и семилетнюю почечную выживаемость с 70 до 90% в сравнении со средним значением этого показателя в целом по всей группе детей с аналогичной патологией.

6. Степень выраженности апоптоза характеризуется сывороточным уровнем растворимой формы трансмембранного рецептора Fas и его лиганда. Выраженную репарационную направленность системы регуляции протеолиза в стадии отсутствия снижения СКФ у детей подтверждает высокое содержание в сыворотке крови матриксных металлопротеиназ ММП-3, ММП-9 и нормальное соотношение их концентрации с уровнем тканевого ингибитора металлопротеиназ-1. Резкое уменьшение содержания ММП, снижение их соотношения с ТИМП-1, обусловленное гиперпродукцией ТИМП-1 к 3-й стадии ХБП, свидетельствуют о существенном подавлении протеолитической активности при нарастании нефросклероза.

7. Высокие сывороточные уровни просклеротических медиаторов ТФР-β1, МХП-1, фибронектина у детей на всех стадиях хронической болезни почек как иммунного, так и неиммунного генеза демонстрируют единообразие регуляторных процессов формирования нефросклероза.

8. Участие эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронической болезни почек у детей, отраженное содержанием в крови ПАИ-1-АГ, эндотелина-1 и оксида азота, единонаправлено при иммунных и неиммунных формах нефропатий и определяется степенью выраженности протеинурии и артериальной гипертензии, независимо от генеза нефропатии.

9. Цистатин С является чувствительным предиктором снижения фильтрационной функции почек, повышение его уровня в крови выше 1288 нг/мл диагностирует нарушение фильтрационной функции почек.

10. Нефропротективное действие ингибитора АПФ фозиноприла в средней дозе 0,2±0,03 мг/кг у детей с протеинурическими формами неиммунных нефропатий подтверждается снижением сывороточных уровней просклеротических регуляторных факторов (ТФР-β1, МХП-1, фибронектина).

11. Риск прогрессирования хронической болезни почек на 78% определяется совокупностью воздействия персистирующей протеинурии более 1 г/сут, артериальной гипертензии 1-й и 2-й степени с дебюта болезни, снижением уровня гемоглобина крови ниже 110 г/л, гиперпродукцией ПАИ-1-АГ, ТИМП-1, МХП-1, фибронектина и отсутствием терапии иАПФ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В детской нефрологии для адекватной оценки течения и прогноза хронической патологии почек следует использовать единую классификацию стадий хронической болезни почек в соответствии с международными рекомендациями K/DOQI .

2. Для оценки риска прогрессирования ХБП у детей и выбора адекватной нефропротективной терапии необходимо исследование степени выраженности протеинурии и артериальной гипертензии.

3. Эффективность иммуносупрессивной терапии циклоспорином А в средней дозе 3-5 мг/кг/сут у детей с ФСГС и мофетила микофенолатом при мембранопролиферативном гломерулонефрите в средней дозе 1000 мг/м^2 способствует сохранению 7-летней почечной выживаемости у 100% детей, достигших ремиссии болезни.

4. При протеинурических формах неиммунных нефропатий в стадии отсутствия снижения СКФ ниже 90 мл/мин/1,73м^2 показан плановый прием ингибитора АПФ фозиноприла в средней дозе 0,2 мг/кг/сут для замедления прогрессирования данной патологии.

5. Для уменьшения патологического влияния артериальной гипертензии у детей необходима адекватная фармакологическая коррекции АД с применением ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов к ангиотензину-2, блокаторов кальциевых каналов, селективных β-блокаторов и диуретиков. Выбор препарата или комбинации препаратов обусловлен степенью выраженности артериальной гипертензии.

6. Для контроля фильтрационной функции почек у детей с прогностически неблагоприятными формами ХБП и при длительном (более 18 месяцев) приеме циклоспорина А следует исследовать сывороточное

содержание цистатина С. Повышение уровня цистатина С выше 1288 нг/мл требует дальнейшего постоянного мониторинга СКФ.

7. В качестве вспомогательных методов прогнозирования течения иммунных и неиммуных форм нефропатий у детей необходимо определение сывороточного содержания комплекса молекулярных маркеров: Fas-рецептора -сигнального белка рецепторного пути реализации апоптоза, тканевого ингибитора металлопротеиназ-1, просклеротических хемокинов-фибронектина, трансформирующего фактора роста-β1 и моноцитарного хемоаттрактивного протеина-1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А. Амбулаторная нефрология. Т. 1 / А.А. Баранов, Т.В. Сергеева. — М.: Союз педиатров России, 2009. — 156 с.

2. Бикбов Б.Т. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998−2007 гг. (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии) / Б.Т. Бикбов, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. 2011. № 3. С. 152−248.

3. Бобкова И.П. Клиническое значение определения в моче маркеров эндотелиальной дисфункции и факторов ангиогенеза в оценке тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите / И.П. Бобкова, Л.В. Козловская, А.С. Рамеева, В.А. Варшавский, Е.П. Голицына // Терапевтический архив. 2007. Т. 79. № 6. С. 10−16.

4. Бобкова И.Н. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронического гломерулонефрита. Современные возможности ее коррекции / И.Н. Бобкова, Н.В.Чеботарева, В.В. Рамеев и др. // Терапевтический архив. 2005. Т. 77. № 6. С. 92−96.

5. Бобкова И.Н. Экскреция с мочой моноцитарного хемотаксического протеина-1 и трансформирующего фактора роста-β1 как показатель прогрессирования хронического гломерулонефрита / И.Н. Бобкова, Н.В. Чеботарева, Л.В. Козловская, В.А. Варшавский, Е.П. Голицына // Терапевтический архив. 2006. Т. 78. № 5. С. 9−14.

6. Борисова О.В. Раннее выявление прогрессирования хронической болезни почек: стандартные и модифицированные методы диагностики / О.В.

Борисова, С.С. Терехин, Г.А. Маковецкая, Л.И. Мазур, И.В. Баринов // Педиатрия. 2012. Т. 91. № 6. С. 50−54.

7. Валов А.Л. Факторы, влияющие на выживаемость почечных трансплантатов в отдаленном периоде у пациентов детского возраста / А.Л. Валов, А.Ю. Беляев, Е.А. Молчанова и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2006. № 1. С. 9−15.

8. Вашурина Т.В. Цитокины и адгезивные молекулы в патогенезе хронического гломерулонефрита (Обзор литературы) Часть 1 / Т.В. Вашурина, Т.В. Сергеева // Нефрология и диализ. 2002. Т. 4. № 3. С. 1−17.

9. Вельков В.В. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики. Часть 1 // Клинико-лабораторный консилиум. 2010. № 5. С. 23−31.

10. Вельков В.В. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики. Часть 2 // Клинико-лабораторный консилиум. 2011. № 1. С. 27−38.

11. Вельков В.В. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики. Часть 3 // Клинико-лабораторный консилиум. 2011. № 5. С. 31−37.

12. Виллевальде С.В. Цистатин С как новый маркер нарушения функции почек и сердечно-сосудистого риска / С.В. Виллевальде, Н.И. Гудгалис, Ж.Д. Кобалава // Кардиология. 2010. № 6. С. 78−82.

13. Есаян А.М. Тканевая ренин-ангиотензиновая система почки. Новая стратегия нефропротекции // Нефрология. 2008. Т. 6. № 3. С. 8−16.

14. Иванов Д.Д. Хроническая болезнь почек и хроническая почечная недостаточность у детей // Нефрология. 2006. Т. 10. № 3. С. 100–126.

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

16. Игнатова М. С. Хронические болезни почек в детском возрасте / М. С. Игнатова, М. В. Лебеденкова, В. В. Длин, О. Ю. Турпитко // Нефрология и диализ. 2009. Т. 11. № 4. С. 315−320.

17. Карабаева А.Ж. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система при хронической болезни почек / А.Ж. Карабаева, И.Г. Каюков, А.М. Есаян, А.В. Смирнов // Нефрология. 2006. Т. 10. № 3. С. 43−48.

18. Каюков И.Г. Цистатин С в современной медицине / И.Г. Каюков, А.В. Смирнов, В.Л. Эмануэль // Нефрология. 2012. Т. 16. № 1. С. 22−39.

19. Кисельникова О.В. Сравнительная оценка методов определения скорости клубочковой фильтрации у детей с сахарным диабетом 1-го типа / О.В. Кисельникова, Л.Н. Мозжухина, В.В. Туз, Е.А. Спирина // Пермский медицинский журнал. 2013. Т. 30. № 1. С. 60−65.

20. Короленко Т.А. Возрастные изменения содержания цистатина С и С-реактивного белка у здоровых лиц / Т.А. Короленко, М.С. Черканова, Т.Г. Филатова и др. // Terra medica nova. 2007. № 1. С. 13.

21. Костюшина И.С. Роль показателей центральной гемодинамики, толщины комплекса интима–медиа и эндотелиальной дисфункции у детей с ренальной артериальной гипертензией / И.С. Костюшина, О.В. Комарова, А.М. Мазо, Т.В. Маргиева, И.В. Дворяковский, А.Н. Цыгин // Педиатрическая фармакология. 2013. Т. 10. № 3. С. 32−37.

22. Крупнова М.Ю. Факторы риска развития и прогрессирования хронической болезни почек / М.Ю. Крупнова, М.В. Бондаренко, В.В. Марасаев // Клиническая нефрология .2013. № 5. С. 53−59.

23. Кузьмин О.Б. Почечные гемодинамические механизмы формирования гипертонической нефропатии / О.Б. Кузьмин, Н.В. Бучнева, М.О. Пугаева // Нефрология. 2009. Т. 13. № 4. С. 28−36.

24. Кутырина И.М. Антипротеинурическое действие ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента при хроническом гломерулонефрите и диабетической нефропатии / И.М. Кутырина, И.Л. Тареева, М.В. Шестакова и др. // Терапевтический архив. 1994. Т. 66. № 6. С. 19−22.

25. Леонтьева Ю.А. Концентрация в моче матриксных металлопротеиназ-2 и -9 и их тканевых ингибиторов у детей с пиелонефритом / Ю.А. Леонтьева, С.С. Паунова, А.Г. Кучеренко, И.Е. Смирнов, В.М. Новикова, Л.А. Ревенкова, Е.А. Темерина, Н.Л. Гольцова, О.В. Анохина // Клиническая нефрология. 2011. № 5. С. 54−57.

26. Ли О.А. Концентрация в моче матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов как показатель, характеризующий течение хронического гломерулонефрита / О.А. Ли, И.Н. Бобкова, Л.В. Козловская // Клиническая нефрология. 2009. № 1. С. 50−54.

27. Лойман Э. Детская нефрология: практическое руководство / Э. Лойман, А.Н. Цыгин, А.А. Саркисян. — Москва: Литтерра, 2010. — 390 с.

28. Маргиева Т.В. Эндотелиальная дисфункция при различных формах хронического гломерулонефрита у детей / Т.В. Маргиева, Т.В. Сергеева, И.Е. Смирнов, А.Г. Кучеренко, А.Г. Тимофеева // Российский педиатрический журнал. 2009. № 2. С. 34−39.

29. Меншутина М.А. Эндотелиальная дисфункция у больных хронической болезнью почек / М.А. Меншутина, И.Ю.Панина, А.В. Смирнов и др. // Нефрология. 2004. Т. 8, приложение 2. С. 75−78.

30. Миллер Г. Лабораторная оценка заболеваний почек / Г. Миллер // Клинико-лабораторный консилиум. 2012. № 3 (43). С. 34−39.

31. Михалева Л.Л. Цистатин С — надежный биохимический индикатор нарушения фильтрационной функции почек у детей / Л.Л. Михалева, М.Л. Золотавина, В.В. Хаблюк // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 5. С. 24−29.

32. Моисеев С.В. Ингибиторы АПФ и нефропротекция при хронических заболеваниях почек с протеинурией / С.В. Моисеев, Г.П. Арутюнов, В.В. Фомин // Клиническая нефрология. 2009. № 2. С. 31−36.

33. Молчанова Е.А. Функция и выживаемость почечного трансплантата у детей с хроническим гломерулонефритом / Е.А. Молчанова, А.В. Малкоч, Е.В. Неудахин // Лечащий врач. 2011. № 1. С. 54.

34. Морозов Д.А. Механизмы формирования и прогрессирования нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом / Д.А. Морозов, О.Л. Морозова, Н.Б. Захарова, Д.Ю. Лакомова // Детская хирургия. 2013. № 1. С. 36−40.

35. Мосина Н.В. Артериальная гипертензия и протеинурия — важнейшие факторы прогрессирования почечной недостаточности / Н.В. Мосина, А.М. Есаян // Нефрология. 2004. Т. 8. № 1. С. 22−28.

36. Мухин Н.А. Альбуминурия — маркер поражения почек и риска сердечно-сосудистрых осложнений / Н.А. Мухин, Г.П. Арутюнов, В.В. Фомин // Клиническая нефрология. 2009. № 1. С. 5−10.

37. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации — общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза / Н.А. Мухин // Терапевтический архив. 2007. № 6. С. 5−10.

38. Нагорная Н.В. Ингибиторы АПФ. Возможность применения в педиатрической практике / Н.В. Нагорная, С.А. Паршин // Здоровье ребенка. 2010. № 3 (24). С.113−115.

39. Назаров А.В. Распространенность хронической болезни почек по данным регистра центра болезней почек и диализа городской клинической больницы № 40 Екатеринбурга / А.В. Назаров, Т.В. Жданова, Ю.Р. Садыкова, Д.В. Никитина, В.В. Серкова // Нефрология. 2012. Т. 16. № 3. С. 88−92.

40. Настаушева Т.Л. Протеинурия у детей и подростков: генез, диагностический алгоритм, принципы терапии / Т.Л. Настаушева, В.П. Ситникова, А.П. Швырев, Л.И. Стахурлова, Е.В. Стеньшинская, Т.Г. Звягина, Е.Н. Кулакова, А.П. Савченко // Нефрология. 2011. Т. 15. № 2. С. 70−76.

41. Наумова В.И. Почечная недостаточность у детей / В.И. Наумова, А.В. Папаян. — Л.: Медицина, 1991. 288 с.: ил.

42. Наушабаева А.Е. Рациональные методы и алгоритмы диагностики заболеваний почек у детей (русский вариант) / А.Е. Наушабаева, К.А. Кабулбаев, А.Л. Румянцев, В. Бройке, Й. Эрих // Педиатрическая фармакология. 2009. Т. 6. № 4. С. 48−67.

43. Нефрология: национальное руководство / под ред. Н.А. Мухина. — М.: ГЭОТАР- Медиа, 2009. — 720 с. — (Национальные руководства).

44. Николаев А. Ю. Нефропротективная стратегия: влияние на прогрессирование хронической болезни почек. В кн.: Лечение почечной недостаточности. Руководство для врачей / А.Ю. Николаев, Ю.С. Милованов. — М.: Медицинское информационное агентство, 2011. — С. 226–279.

45. Новикова М.С. Современные методы определения скорости клубочковой фильтрации у лиц с нормальной и избыточной массой тела / М.С. Новикова, И.М. Кутырина, Е.М. Шилов // Терапевтический архив. 2010. Т. 82. № 3. С. 67–71.

46. Нурбекова А. А.Влияние ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на показатели липидного обмена при диабетической нефропатии у

детей и подростков / А.А. Нурбекова // Нефрология и диализ. 2006. Т. 8. № 1. С. 53−55.

47. Пак Л.Б. Апоптоз и патология почек / Л.Б. Пак, А.И. Дубиков, Т.А. Кабанцева, А.А. Василюк, О.М. Григоряню // Нефрология. 2013. Т. 17. № 4. С. 36−43.

48. Паунова С.С. Ангиотензин II — современное представление о патогенезе нефросклероза (обзор литературы) / С.С. Паунова // Нефрология и диализ. 2003. Т. 5. № 4. С. 353−356.

49. Паунова С.С. Апоптоз — физиология и патология / С.С. Паунова // Нефрология и диализ. 2004. Т.6. № 2. С. 132−137.

50. Паунова С.С. Патогенетические основы нефросклероза (обзор литературы) / С.С. Паунова // Нефрология и диализ. 2005. Т. 7. № 2. С. 130−135.

51. Пашкова Ю.В. Практическое значение различных формул расчета скорости клубочковой фильтрации у детей с использованием эндогенных маркеров / Ю.В. Пашкова, В.П. Ситникова // Фундаментальные исследования. 2013. № 2 (1). С. 140−144.

52. Полещук Л. А.Характеристика почечной гемодинамики у детей с заболеваниями почек. Обзор литературы / Л.А. Полещук // Нефрология и диализ. 2006. Т. 8. № 3. С. 225−231.

53. Приходина Л.С. Микофенолата мофетил в лечении стероид-резистентного нефротического синдрома у детей / Л.С. Приходина, О.Ю. Турпитко, В.В. Длин, М.С. Игнатова // Клиническая нефрология. 2011. № 2. С. 56−60.

54. Пушкарева Т.А. Критерии оценки дисфункции эндотелия артерий и пути ее коррекции (обзор литературы) / Т.А. Пушкарева, Л.Б. Корякина, А.А. Рунович, Т.Е. Курильская, Ю.И. Пивоваров // Клиническая лабораторная диагностика. 2008. № 5. С. 3−8.

55. Ратнер М.Я. Ренальные дисфункции (клинико-морфологическая характеристика): монография / М.Я. Ратнер, В.В. Серов, Н.А. Томилина. — Москва: Медицина, 1977. 296 с.: ил.

56. Ратнер М.Я. Современные представления о значении медиаторов в патогенезе фиброза почечного интерстиция /М.Я. Ратнер // Терапевтический архив. 1997. Т. 69. № 12. С. 87−88.

57. Резниченко Н.Е. Возможности использования цистатина в кардиологии / Н.Е. Резниченко, Е.Ю. Панфилова, Е.Н. Данковцева, В.Г. Баринов, Д.А. Затейщиков // Медицинский алфавит. Больница. 2009. № 3. С. 23−26.

58. Сенаторова А.С. Цистатин С — ранний маркер повреждения почек у детей с сахарным диабетом 1-го типа / А.С. Сенаторова, Е.Г. Муратова // Здоровье ребенка. 2013. № 2 (45). С. 74−77.

59. Сивцева Е.М. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронических заболеваний почек у детей / Е.М. Сивцева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011. № 1. С. 47−53.

60. Сигитова О.Н. Хроническая болезнь почек и хроническая почечная недостаточность: современные подходы к терминологии, классификации и диагностике / О.Н. Сигитова // Вестник современной клинической медицины. 2008. Т. 1. № 1. С. 83−87.

61. Ситникова В.П. Использование нового маркера для определения скорости клубочковой фильтрации цистатина С в педиатрической практике / В.П. Ситникова, Ю.В. Пашкова, И.Н. Попова // Нефрология. 2013. Т. 17. № 3. С. 75−79.

62. Смирнов А.В. Дисфункция эндотелия и апоптоз на ранних стадиях хронической болезни почек / А.В. Смирнов, Н.Н. Петрищев, М.М. Мнускина, И.Ю. Панина, А.Ш. Румянцев, Е.Ю. Васина, В.В. Ачкасова, М.А. Меншутина // Терапевтический архив. 2012. Т. 84. № 6. С. 9−15.

63. Смирнов А.В. Хроническая болезнь почек на пути к единству представлений / А.В. Смирнов, А.М. Есаян, И.Г.Каюков // Нефрология. 2002. Т. 6. № 4. С. 11−17.

64. Смирнов А.В. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации в современной нефрологии: новый индикатор — цистатин С / А.В. Смирнов, И.Г.Каюков, А.М Есаян., А.Г. Кучер, О.А.Дегтерева // Нефрология. 2005. Т. 9. № 3. С. 16−27.

65. Смирнов А. В. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А.В. Смирнов, Е.М. Шилов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков, И.Н. Бобкова, М.Ю. Швецов, А.Н. Цыгин, А.М. Шутов // Клиническая нефрология. 2012. № 4. С. 4−26.

66. Смирнов А.В. Концепция хронической болезни почек в педиатрии./ А.В. Смирнов, А.М. Есаян, И.Г. Каюков, А.Г. Кучер// Нефрологияю2005. №9. С7-12

67. Смыр К.В. Значение маркеров эндотелиальной дисфункции и гемореологических нарушений для оценки активности и прогноза хронического гломерулонефрита / К.В. Смыр, А.В. Щербак, Л.В. Козловская и др. // Терапевтический архив. 2010. № 1. С. 47−51.

68. Студеникин М.Я. Биологически активные соединения в механизмах формирования рефлюкс-нефропатии у детей / М.Я.Студеникин, И.Е. Смирнов, С.С. Паунова, А.Г. Кучеренко // Вестник Российской академии медицинских наук. 2008. № 12. С. 4−10.

69. Сыркина А.В. Исследование сывороточной концентрации цистатина С у детей с хроническими заболеваниями почек / А.В.Сыркина, А.Л. Румянцев, Е.В. Неудахин, А.Л.Валов, Л.А. Грачева, Л.П. Быкова // Нефрология и диализ. 2009. Т. 11. № 4. С. 27.

70. Томилина Н.А. Механизмы нефросклероза и фармакологическая ингибиция внутри почечной ренин-ангиотензиновой системы как основа нефропротективной стратегии при ронических заболеваниях нативных почек и почечного трансплантата (Обзор литературы) / Н.А.Томилина, А.Р. Багдасарян // Нефрология и диализ. 2004. Т. 6. № 3. С. 226−234.

71. Федосеев А.Н. Применение ингибиторов АПФ с целью коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов на разной стадии хронической болезни почек / А.Н. Федосеев, А.С. Кудрякова, В.В. Смирнов, Т.А. Крутова, К.В. Овсянников // Клиническая нефрология. 2012. № 4. С. 42−45.

72. Цыгин А.Н. Нефротический синдром: клинические рекомендации по педиатрии / А.Н. Цыгин, О.В. Комарова, Т.В. Сергеева и др.; под ред. А.А. Баранова — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — С. 107−128.

73. Цыгин А.Н. Применение ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента у детей со стероид-резистентным нефротическим синдромом / А.Н. Цыгин, В.Г. Зорина, О.В. Чумакова, Т.С. Устинова, Д.А. Маткеримов, Т.В. Сергеева // Педиатрия. 1996. № 5. С. 65–67.

74. Цыгина Е. Н. Влияние рентгеноконтрастных средств на функцию почек и показатели гомеостаза у детей с нефропатиями / Е.Н. Цыгина, А.Г. Кучеренко, Г.Ф. Задкова, О.О. Куприянова, И.Е. Смирнов, Т.Е. Сорокина, О.Ф. Лукина, М.И. Баканов, А.В. Курлова // Медицинская визуализация. 2010. № 2. С. 109−114.

75. Шамхалова М.Ш. Факторы тубулоинтерстициального поражения почек при сахарном диабете / М.Ш. Шамхалова, К.О. Курумова, М.В. Шестакова // Сахарный диабет. 2009. № 4. С. 61−65.

76. Швецов М.Ю. Современные принципы диагностики и лечения хронической болезни почек: методическое руководство для врачей / М.Ю. Швецов, И.Н. Бобкова, И.Б. Колина, Е.С. Камышова; ред. Е.М. Шилов. — Саратов, 2011.

77. Шевяков М.А. Нефротоксичность антимикотиков (обзор) / М.А. Шевяков // Проблемы медицинской микологии. 2012. Т. 14. № 4. С. 3−10.

78. Широкова А.В. Апоптоз. Сигнальные пути и изменение ионного и водного баланса клетки / А.В. Широкова // Цитология. 2007. Т. 49. № 5. С. 385−394.

79. Шишкин А.Н. Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек / А.Н. Шишкин, Д.В. Кирилюк // Нефрология. 2005. Т. 2. № 9. С. 16−22.

80. Эмануэль В.Л. Аннексин-5 — биохимический маркер ранних сосудистых нарушений при хронической болезни почек / В.Л. Эмануэль, М.М. Мнускина, А.В. Смирнов, И.Ю. Панина, А.Ш. Румянцев, Е.Ю. Васина, Л.Б.Васина // Клиническая лабораторная диагностика. 2013. № 4. С. 9−10.

81. Abrantes M. M. Predictive factors of chronic kidney disease in primary focal segmental glomerulosclerosis / M.M.Abrantes, L.S.B. Cardoso, E.M. Lima et al. // Pediatric Nephrology. 2006. Vol. 21, Issue 7. P. 1003−1012.

82. Abrantes M.M.Clinical course of 110 children and adolescents with primary focal segmental glomerulosclerosis./Abrantes M.M., Cardoso L.S., Lima E.M., et.al// Pediatr Nephrol. 2006 . V.21. №4. P. 482-489

83. D'Agati V.D. Focal segmental glomerulosclerosis / V.D. D'Agati F.J., Kaskel, R.J.Falk // N Engl J Med. 2011. Vol. 365 (25). P. 2398−2411.

84. Akbari A. Detection of chronic kidney disease with laboratory reporting of estimated glomerular filtration rate and an educational program / A. Akbari, P.J. Swedko, H.D. Clark, W. Hogg, J. Lemelin, P. Magner et al. // Arch Intern Med. 2004. Vol. 164. P. 1788−92.

85. Almquist T. Lipid-lowering treatment and inflammatory mediators in diabetes and chronic kidney disease / T. Almquist , S.H. Jacobson , F. Mobarrez P. Näsman ,

P. Hjemdahl // European Journal of Clinical Investigation. 2014. Vol. 44, Issue 3. P. 276−284.

86. Amabile N. Circulating Endothelial Microparticles Are Associated with Vascular Dysfunction in Patients with End-Stage Renal Failure / N. Amabile, A.P. Guérin, A. Leroyer, Z. Mallat, C. Nguyen, J. Boddaert, G.M. London, A.Tedgui, Ch.M. Boulanger // JASN. 2005. Vol. 16. P. 3381−3388.

87. Amabile N. Podocytopenia and disease severity in IgA nephropathy / N.Amabile, A.P. Guerin, A. Leroyer, Z. Mallat, C. Nguyen, J. Boddaert, K.V. Lemley, M. Safai, G. Derby et al. // Kidney Int. 2002. Vol. 61 (4). P.1475–1485.

88. Anders H.J. Chemokines and chemokine receptors are involved in the resolution or progression of renal disease / H.J Anders., V. Vielhauer, D. Schlondorff // Kidney Int. 2003. Vol. 63. P. 401–415.

89. Andersen T.B. Measuring glomerular filtration rate in children: Can cystatin C replace established methods? A review / T.B. Andersen, A. Eskild-Jensen, J. Frøkiaer, J. Brochner-Mortensen // Pediatr Nephrol. 2009. Vol. 24. P. 929–941.

90. Anel R. Simvastatin modulates angiotensin II signaling in diabetic miliev / R. Anel, L. Zeng, Sh. Ahya et al. // Nephrol Dial Transpl. 2003. Vol. 18 (4, Suppl.). P. 50−51.

91. Ardissino G. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project / G. Ardissino, V. Dacco, S. Testa, R. Bonaudo, A. Claris-Appiani, E. Taioli, G. Marra, A. Edefonti, F. Sereni // Pediatrics. 2003. Vol. 111. P. e382–e387.

92. Ardissino G. Proteinuria as a predictor of disease progression in children with hypodysplastic nephropathy: data from the Ital Kid Project / G. Ardissino, S. Testa, V. Dacco, S. Vigano et al. // Pediatr Nephrol. 2004. Vol. 19. P. 172−177.

93. Astor B.C. 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 / B.C. Astor, K. Matsushita, R.T. Gansevoort et al. // Kidney Int. 2011. Vol. 2. P. 10.

94. Astor B.C. Method of glomerular filtration rate estimation affects prediction ofmortality risk / B.C. Astor, A.S. Levey, L.A. Stevens, F. Van Lente, E. Selvin, J. Coresh // J Am Soc Nephrol. 2009. Vol. 20. P. 2214–2222.

95. August P., Suthanthiran M. Transforming growth factor beta and progression of renal disease / P. August, M. Suthanthiran // Kidney Int. 2003. Vol. 64 (Suppl.). P. S99–S104.

96. Axelsen M. Mesangioproliferative glomerulonephritis: a 30-year prognosis study / M. Axelsen, R.S. Pedersen , J.G. Heaf , T. Ellingsen // Nephron Extra. 2014. Vol. 4 (1). P. 26−32.

97. Bakris G.L. Slowing Nephropathy Progression: Focus on Proteinuria Reduction / G.L. Bakris // CJASN. 2008. Vol. 3 (Suppl. 1). P. S3−S10.

98. Basile D.P. Persistent oxidative stress following renal ischemia-reperfusion injury increases ANG II hemodynamic and fibrotic activity / D.P. Basile, E.C. Leonard, A.G. Beal, D. Schleuter, J. Friedrich // Am J Physiol Renal Physiol. 2012. Vol. 302 (11). F. 1494−1502.

99. Bauer C. Staging of chronic kidney disease: Time for a course correction / C. Bauer, M.L. Melamed, T.H. Hostetter // J Am Soc Nephrol. 2008. Vol. 19. P. 844–846.

100. Bauvois B. Specific changes in plasma concentrations of matrix metalloproteinase-2 and -9,TIMP-1 and TGF-beta1 in patients with distinct types of primary glomerulonephritis./ Bauvois B., Mothu N, Nguyen J, Nguyen-Khoa T, Nöel LH, Jungers P.//Nephrol Dial Transplant. 2007. V.22. №4. P.1115-1122

101. Bek K. Chronic kidney disease inchildren in Turkey / K. Bek, S. Akman, I. Bilge, R. Topaloğlu, S. Calişkan, H. Peru, N .Cengiz, O. Söylemezoğlu // Pediatr Nephrol. 2009. Vol. 24. P. 797–806.

102. Bengatta S. MMP9 and SCF Protect from Apoptosis in Acute Kidney Injury / S. Bengatta, C. Arnould, E. Letaverbier et al. // J Am Soc Nephrol. 2009. Vol. 20. № 4. P. 787–797.

103. Berding G. Estimation of glomerular filtration rate in liver-transplanted children: Comparison of simplified procedures using 51Cr-EDTA and endogenous markers with Sapirsteins method as a reference standard / G. Berding, S. Geisler, M. Melter, P. Marquardt // Pediatr Transplantation. 2010.

104. Van Biesen W. The importance of standardization of creatinine in the implementation of guidelines and recommendations for CKD: Implications for CKD management programmes / W. Van Biesen, R. Vanholder, N. Veys et al. // Nephrology Dialysis Transplantation. 2006. Vol. 21 (1). P. 77−83.

105. Bokenkamp A. Cystatin C: A new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height / A.Bokenkamp, M. Domanetzki, R. Zinck, G. Schumann, D. Byrd, J. Brodehl // Pediatrics. 1998. Vol. 101. P. 875–881.

106. Bokenkamp A. Reference values for cystatin C serum concentrations in children / A.Bokenkamp, M. Domanetzki, R. Zinck et al. // Pediatr Nephrol. 1998. Vol. 12. P. 125–129.

107. Bottinger E.P. TGF-beta signaling in renal disease / E.P. Bottinger, M. Bitzer // J Am Soc Nephrol. 2002. Vol. 13. P. 2600–2610.

108. Bottinger E. TGF-β in Renal Injury and Disease / E. Böttinger // Seminars in Nephrology. 2007. Vol. 27, Issue 3. P. 309−320.

109. Branten A.J.W. Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome / A.J.W. Branten, G.Vervoort, J.F.M. Wetzels // Nephrology Dialysis Transplantation. 2005. Vol. 20 (4). P. 707−711.

110. Brenner B.M. Dietary protein intakte and the progressive nature of kidney disease: the role of haemodynamically mediated glomerular injuri in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis / B.M. Brenner, T.W. Meyer, T.H. Hostetter // N Engl J Med. 1982. Vol. 30. P. 652−659.

111. Brenner B.M. Haemodynamically mediated glomerular injuri and the progressive nature of kidney disease / B.M. Brenner // Kidney Int. 1983. Vol. 23. P. 647−655.

112. Brenner B.M. The history and future of renoprotection / B.M. Brenner // Kidney Int. 2003. Vol. 64. P. 1163−1168.

113. Brew K. The tissue inhibitors of mettaloproteinases (TIMPs): as ancient family with structural and functional diversity / K. Brew, H. Nagase // Biochemica and Biophisica Acta. 2010. Vol. 1. P. 55−71.

114. Brooks C. Fragmented mitochondria are sensitized to Bax insertion and activation during apoptosis / C. Brooks, S.-G. Cho, C.-Y. Wang, T. Yang, Z. Dong // Am J Physiol Cell Physiol. 2011. Vol. 300 (3). P. C447–C455.

115. Caltik Y.A. The relation between treatment and prognosis of childhood membranoproliferative glomerulonephritis / Y.A. Caltik , O. Aydog , S.G. Akyuz // Ren Fail. 2014. Vol. 28. P. 1−5.

116. Cameron J.S. The long-term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis / J.S. Cameron, D.R. Turner, C.S. Ogg et al. // Clin Nephrol. 1978. Vol. 10. P. 213–218.

117. Capettini L. Role of renin-angiotensin system in inflammation, immunity and aging / L. Capettini, F.Montecucco, F. Mach et al. // Current Pharmaceutical Design. 2012. Vol. 18, Issue 7. P. 963−970.

118. Cardenas-Gonzalez M.C. Proximal renal tubular injury in rats subchronically exposed to low fluoride concentrations / M.C. Cardenas-Gonzalez, L.M. Del

Razo, J. Barrera-Chimal et al. // Toxicol Appl Pharmacol. 2013. Vol. 272 (3). P. 888−94.

119. Catania J.M. Role of matrix metalloproteinases in renal pathophysiologies / J.M. Catania, G. Chen, A.R. Parrish // AJP Renal Physiol. 2007. Vol. 292 (3). P. F905−F911.

120. Carome M.A. Human glomeruli express TIMP-1 mRNA and TIMP-2 protein and mRNA / M.A.Carome, L.J. Striker, E.P. Peten, J. Moore, C.W. Yang, W.G., Stetler-Stevenson G.E. Striker // Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol. 1993. Vol. 264. P. F293–F299.

121. Celedon C.G. Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidneys / C.G. Celedon, M. Bitsori, K. Tullus // Pediatric Nephrology. 2007. Vol. 22, Issue 7. P. 1014−1020.

122. Cerqueira D.C. A predictive model of progression of CKD to ESRD in a predialysis pediatric interdisciplinary program./Cerqueira D.C., Soares C.M/, Silva V.R., Magalhaes J.O. et al.// Clin J Am Soc Nephrol. 2014. V.9. №4. P.728-735.

123. Chen L.Z. Efficacy and safety of cyclosporine A in treatment of refractory nephrotic syndrome in children: a systematic review of randomized controlled trials / L.Z. Chen, X.Y. Jiang, H.Y. Lu et al. // Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2009. Vol. 47 (12). P. 898−903.

124. Chesney R.W. Report of an NIH task force on research priorities in chronic kidney disease in children / R.W. Chesney, E. Brewer, M. Moxey-Mims, S. Watkins et al. // Pediatr Nephrol. 2006. Vol. 21 (1). P. 14−25. Epub 2005 Oct 27.

125. Christensson A. Serum cystatin C is a more sensitive and more accurate marker of glomerular filtration rate than enzymatic measurements of creatinine in renal transplantation / A. Christensson, J. Ekberg, A. Grubb et al. // Nephron Physiol. 2003. Vol. 94 (2). P. 19−27.

126. Chrysant S.G. Pharmacological and clinical profile of moexipril: a concise review / S.G. Chrysant, G.S. Chrysant // J Clin Pharmacol. 2004. Vol. 44. P. 827–836.

127. Cockcroft D.W. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine / D.W. Cockcroft, M.H. Gault // Nephron. 1976. Vol. 16 (1). P. 31−41.

128. Collins A.J. CKD surveillance using administrative data: Impact on the health care system / A.J.Collins, S.C. Chen, D.T. Gilbertson, R.N. Foley // Am J Kidney Dis. 2009. Vol. 53 (Suppl. 3). P. S27–S36.

129. Conti M. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction / M. Conti, S. Moutereau, M. Zater, M. K. Lallali, A. Durrbach, P. Manivet, P. Eschwege, S. Loric // Clin Chem Lab Med. 2006. Vol. 44. P. 288–291.

130. Coppo R. Factors predicting progression of IgA nephropathies / R. Coppo, G. D'Amico // Journal of Nephrology. 2005. Vol. 18, Issue 5. P. 503−512.

131. Coppo R. Behalf of the EC Biomed Concerted Action Project BMH4-97-2487 (DG 12-SSMI) and IgACE European Collaborative Group. IgACE: A Placebo-Controlled, Randomized Trial of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Children and Young People with IgA Nephropathy and Moderate Proteinuria / R. Coppo, L. Peruzzi, A. Amore, A. Piccoli, P. Cochat, R. Stone, M. Kirschstein, T. Linne // JASN. 2007. Vol. 18 (6). P. 1880−1888.

132. Coresh J. Chronic kidney disease is common: what do we do next? / J. Coresh, L. Stevens, A.S. Levey // Nephrol Dial Transplant. 2008. Vol. 23. P. 1122−1125.

133. Coresh J. Prevalence of chronic kidney disease in the United States / J. Coresh, E. Selvin, L.A. Stevens, J. Manzi et al. // JAMA. 2007. Vol. 298. P. 2038–2047.

134. Couser W.G. Tonelli The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases / W.G. Couser, G. Remuzzi, S.M. Mendis // Kidney International. 2011. Vol. 80. P. 1258−1270.

135. Deshmane S.L. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview / S.L. Deshmane, S. Kremlev, S. Amini, B.E. Sawaya // J Interferon Cytokine Res. 2009. Vol. 29 (6). P. 313−326.

136. Dharnidharka V.R. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis / V.R. Dharnidharka, C. Kwon, G. Stevens // Am J Kidney Dis. 2002. Vol. 40. P. 221–226.

137. Dhaun N. The Endothelin System and Its Antagonism in Chronic Kidney Disease / N. Dhaun, J. Goddard, D.J. Webb // J Am Soc Nephrol. 2006. Vol. 17. P. 943−955.

138. Dias A.H. Comparison of GFR calculation methods: MDRD and CKD-EPI vs. 99mTc-DTPA tracer clearance rates / A.H. Dias, S. Pintao, P. Almeida, T. Martins // Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation. 2013. Vol. 73 (4). P. 334−338.

139. Diaz L.N. Comparison of ambulatory blood pressure and Take Force criteria to identify pediatric hypertension / L.N. Diaz, E.H. Garin // Ped Nephrol. 2007. Vol. 22 (4). P. 554−558.

140. Ding G. Angiotensin II induces apoptosis in rat glomerular epithelial cells / G. Ding, K. Reddy, A. Kapasi, N. Franki, N. Gibbons // American Journal of physiology-renal physiology. 2002. Vol. 283. P. F173−F180.

141. Dirks J.H. Prevention of chronic kidney and vascular disease: Toward global health equity — The Bellagio 2004 Declaration / J.H. Dirks, D. de Zeeuw, S.K. Agarwal et al. // Kidney Int. 2005. Vol. 98 (Suppl.). P. S1−S6.

142. Dixon R. Activation of mitogenic pathways by albumin in kidney proximal tubule epithelial cells: Implications for the pathophysiology of proteinuric states / R. Dixon, N.J. Brunskill // J Am Soc Nephrol. 1999. Vol. 10. P. 1487 –1497.

143. Van Dyck M. Renoprotection by ACE inhibitors after severe hemolytic uremic syndrome / M. Van Dyck, W. Proesmans // Pediatric Nephrology. 2004. Vol. 19, Issue 6. P. 688−690.

144. Dounousi E. Mononuclear Leukocyte Apoptosis and Inflammatory Markers in Patients with Chronic Kidney Disease / E. Dounousi, E. Koliousi, A. Papagianni et al. // Am J Nephrol. 2012. Vol. 36. P. 531–536.

145. Eddy A.A. Molecular basis of renal fibrosis / A.A. Eddy // Pediatr Nephrol. 2000. Vol. 15. P. 290−301.

146. Eddy A.A. Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Chronic Kidney Disease: Evidence and Mechanisms of Action / A.A. Eddy, A.B. Fogo // J Am Soc Nephrol. 2006. Vol. 17. P. 2999–3012.

147. El-Agroudy A.E. Soluble Fas: a useful marker of inflammation and cardiovascular diseases in uremic patients / A.E. El-Agroudy, A. El-Baz // Clin Exp Nephrol. 2010. Vol. 14. P. 152–157.

148. Elmarakby A.A. Induction of hemeoxygenase-1 reduces glomerular injury and apoptosis in diabetic spontaneously hypertensive rats / A.A. Elmarakby, J. Faulkner, B. Baban, M.A. Saleh, J.C. Sullivan // American Journal of Physiology — Renal Physiology. 2012. Vol. 302, Issue 7. P. F791−F800.

149. Elmore S. Apoptosis: A rewiew of programmed cell death / S. Elmore // Toxical Patol. 2007. Vol. 35 (4). P. 495−516.

150. El-Nahas A.M. Chronic kidney disease: the global challenge / A.M. El-Nahas, A.K. Bello // Lancet. 2005. Vol. 365. P. 331–340.

151. Erkan E. Mitochondria Are the Major Targets in Albumin-Induced Apoptosis in Proximal Tubule Cells / E. Erkan, P. Devarajan, G.J. Schwartz // J Am Soc Nephrol. 2007. Vol. 18 (4). P. 1199−1208.

152. Erkan E. Proteinuria and progression of glomerular diseases / E. Erkan // Pediatric Nephrology. 2013. Vol. 28, Issue 7. P. 1049−1058.

153. ESPN/ERA-EDTA Registry (2010). ESPN/ERA-EDTA registry annual report 2008. URL: http://www.espn-reg.org/

154. Evans M. Glomerular filtration rate-estimating equations for patients with advanced chronic kidney disease / M. Evans, K.J. van Stralen, S. Schon et al. // Nephrology Dialysis Transplantation. 2013. Vol. 28, Issue 10. P. 2518−2526.

155. Fadeel B. The potential role of apoptosis in Human diseases / B. Fadeel, S. Orrenius, B. Zhivotovsky // Med Principles Pract. 2000. Vol. 9. P. 151−163.

156. Fan L. Glomerular filtration rate estimation using cystatin C alone or combined with creatinine as a confirmatory test / L. Fan, L.A. Inker, J. Rossert // Nephrology Dialysis Transplantation. 2014. Vol. 29, Issue 6. P. 1195−1203.

157. Ferris M.E. Trends in treatment and outcomes of survival of adolescents initiating end-stage renal disease care in the United States of America / M.E. Ferris, D.S. Gipson, P.L. Kimmel, P.W. Eggers // Pediatric Nephrology. 2006. Vol. 21 (7). P. 1020−1026.

158. Filler G. Diagnostic sensitivity of serum cystatin for impaired glomerular filtration rate / G. Filler, F.Priem, I. Vollmer et al. // Ped Nephrol. 1999. Vol. 13. P. 501–505.

159. Filler G. Cystatin C as a marker of GFR: History, indications, and future research / G. Filler, A. Bokenkamp, W. Hofmann, T. Le Bricon, C. Martinez-Bru, A. Grubb // Clin Biochem. 2005. Vol. 38. P. 1–8.

160. Filler G. Methods of assessing renal function / G. Filler , A. Yasin, M. Medeiros // Pediatric Nephrology. 2014. Vol. 29, Issue 2. P. 183−192.

161. Filler G. The usefulness of cystatin C and related formulae in pediatrics / G. Filler, S.-H.S. Huang, A. Yasin // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.2012. Vol. 50, Issue 12. P. 2081−2091.

162. Fine L.G. Is there a common mechanism for the progression of different types of renal disease other than proteinuria? Towards the unifying theme of chronic hypoxia / L.G.Fine, D.Bandyopadhay, J.T. Norman // Kidney Int. 2000. Vol. 57 (Suppl. 75). P. 22−26.

163. Fivush B.A. Chronic renal insufficiency in children and adolescents: the 1996 annual report of NAPRTCS. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study / B.A. Fivush, K. Jabs, A.M. Neu, E.K. Sullivan, L. Feld, E. Kohaut, R. Fine // Pediatr Nephrol. 1998. Vol. 12. P. 328–337.

164. Floege J. Glomerular cells, extracellular matrix accumulation, and the development of glomerulosclerosis in the remnant kidney model / J. Floege, C.E. Alpers, M.W. Burns, P. Pritzl, K. Gordon, W.G. Couser, R.J. Johnson // Lab Invest. 1992. Vol. 66. P. 485 –497.

165. Fogo A. Glomerular hypertrophy in minimal change disease predicts subsequent progression to focal glomerular sclerosis / A. Fogo, E.P. Hawkins, P.L. Berry et al. // Kidney Int. 1990. Vol. 38. P. 115−123.

166. Fogo A.B. Mechanisms of progression of chronic kidney disease / A.B. Fogo // Pediatr Nephrol. 2007. Vol. 24. P. 2011−2022.

167. Fogo A.B. Progression and potential regression of glomerulosclerosis / A.B. Fogo // Kidney Int. 2001. Vol. 59. P. 804−819.

168. Fogo A.B. The glomerulus — a view from the inside — the endothelial cell / A.B. Fogo, V. Kon // International Journal of Biochemistry and Cell Biology. 2010. Vol. 42 (9). P. 1388−1397.

169. Foley R.N. Cystatin C Levels in U.S. Adults, 1988–1994. Versus 1999–2002: NHANES / R.N. Foley, Ch. Wang, J.J. Snyder, A.J. Collins // CJASN. 2009. Vol. 4 (5). P. 965−972.

170. Fox C.S. A multi-marker approach to predict incident CKD and microalbuminuria / C.S. Fox, P. Gona, M.G. Larson et al. // J Am Soc Nephrol. 2010. Vol. 21. P. 2143–2149.

171. Frennby B. The use of iohexol clearance to determine GFR in patients with severe chronic renal failure —A comparison between different clearance techniques / B. Frennby, G. Sterner, T. Almen et al. // Clinical Nephrology. 1995. Vol. 43 (1). P. 35−46.

172. Fried L. Inflammatory and Prothrombotic Markers and the Progression of Renal Disease in Elderly Individuals / L. Fried, C. Solomon, M. Shlipa // JASN. 2004 Vol. 15 (12): 3184−3191.

173. Frish S.M. Disruption of epithelial cell-matrix interactions induces apoptosis / S.M. Frish, H. Francis // Journal of cell biology.1994. № 4. P. 619−626.

174. Furth S.L. Design and Methods of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Prospective Cohort Study / S.L. Furth, S.R. Cole, M. Moxey-Mims // Clin J Am Soc Nephrol. 2006. Vol. 1 (5). P. 1006–1015.

175. Futrakul N. Urgent call for reconsideration of chronic kidney disease / N. Futrakul, P. Futrakul // World J Nephrol. 2012. Vol. 1 (6). P. 155–159.

176. Galteau M.M. Determination of serum cystatin C: biological variation and reference values./Galteau MM, Guyon M, Gueguen R, Siest G.//Clin Chem Lab Med. 2001. V.39. №9.P. 850-857.

177. Garin E.H. Cyclosporine therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. A controlled study / E.H. Garin, J.K. Orak, K.L. Hiott, S.E. Sutherland // Am J Dis Child. 1988. Vol. 142 (9). P. 985–988.

178. Gellermann J. Sequential maintenance therapy with cyclosporin A and mycophenolate mofetil for sustained remission of childhood steroid-resistant nephrotic syndrome / J. Gellermann , J.H. Ehrich , U. Querfeld // Nephrology, Dialysis, Transplantation. 2012. Vol. 27, Issue 5. P. 1970−1978.

179. Genovese F. The extracellular matrix in the kidney: A source of novel non-invasive biomarkers of kidney fibrosis? / F. Genovese, A.A. Manresa, D.J. Leeming // Fibrogenesis and Tissue Repair.2014. Vol. 7, Issue 1. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3986639/pdf/1755-1536-7-4.pdf

180. Gipson D.S. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults / D.S. Gipson, H. Trachtman, F.J. Kaskel // Kidney International. 2011. Vol. 80, Issue 8. P. 868−878.

181. Goes M.A. Serum-soluble Fas and serum levels of erythropoietin in chronic kidney disease / M.A. Goes, M.A. Daboni, S.R Manfredi et al. // Clin Nephrol. 2010. Vol. 73 (1). P. 7−13.

182. Grandaliano G. MCP-1 and EGF renal expression and urine excretion in human congenital obstructive nephropathy / G. Grandaliano, L. Gesualdo, F.Bartoli // Kidney Int. 2000. Vol. 58 (1). P. 182–192.

183. Green D.R., Kroemer G. The pathophysiology of mitochondrial cell death / D.R. Green, G.Kroemer // Science. 2004. Vol. 305. P. 626−629.

184. Groothoff J.W. Mortality and causes of death of end-stage renal disease in children: a Dutch cohort study / J.W. Groothoff, M.P. Gruppen, M. Offringa, J.Hutten, M.R. Lilien, N.J. van de Kar, E.D. Wolff, J.C.Davin, H.S. Heymans // Kidney Int. 2002. Vol. 61. P. 621–629.

185. Grubb A. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children / A. Grubb, U. Nyman, J.Bjork, V. Lindstrom, B. Rippe, G.Sterner et al. // Clin Chem. 2005. Vol. 51. P. 1420–1431.

186. Grubb A. Generation of a New Cystatin C — Based Estimating Equation for Glomerular Filtration Rate by Use of 7 Assays Standardized to the International

Calibrator / A. Grubb, M. Horio , L.O. Hansson // Clinical Chemistry. 2014. Vol. 60. P. 974−986.

187. Hamasaki Y. Prospective 5-year follow-up of cyclosporine treatment in children with steroid-resistant nephrosis / Y. Hamasaki, N. Yoshikawa, H. Nakazato // Pediatric Nephrology. 2013. Vol. 28, Issue 5. P. 765−771.

188. Hamed E.A. Hypoxia and oxidative stress markers in pediatric patients undergoing hemodialysis: Cross section study / E.A. Hamed, T.B. El-Abaseri, A.O. Mohamed et al. // BMC Nephrology. 2012. Vol. 13, Issue 1. Article № 136.

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

190. Hattori S. Japanese Society for Pediatric Nephrology. The 1998 report of the Japanese National Registry data on pediatric end-stage renal disease patients / S. Hattori, K. Yosioka, M. Honda, H. Ito // Pediatr Nephrol. 2002. Vol. 17. P. 456–61.

191. He W. Matrix Metalloproteinase-7 as a Surrogate Marker Predicts Renal Wnt/β-Catenin Activity in CKD / W. He, R.J. Tan, Y. Li // J Am Soc Nephrol. 2012. Vol. 23 (1). P. 294−304.

192. Van der Heijden B.J. Renal replacement therapy in children: Data from 12 registries in Europe / B.J. van der Heijden, P.C.W. van Dijk, K. Verrier-Jones, K.J. Jager, J.D. Briggs // Pediatric Nephrology. 2004. Vol. 19, Issue 2. P. 213−22.

193. Hellerstein S. The ratio of urinary cystatin C to urinary creatinine for detection of decreased GFR / S. Hellerstein, M. Berenbom, P. Erwin et al. // Pediatr Nephrol. 2004. Vol. 19 (5). P. 521−525.

194. Herget-Rosenthal S. Increased urinary cystatin C reflects structural and functional renal tubular impairment independent of glomerular filtration rate / S.

Herget-Rosenthal, J.A. van Wijk, M. Brocker-Preuss, A. Bokenkamp // Clin Biochem. 2007. Vol. 40. P. 946–951.

195. Hiep M. Clinical characteristics and outcomes of children with stage 3−5 chronic kidney disease / M. Hiep, K. Ismaili, F. Collart et al. // Pediatric Nephrology. 2010. Vol. 25 (5). P. 935−940.

196. Hillege H.L. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population / H.L. Hillege, V. Fidler, G.F. Diercks et al. // Circulation. 2002. Vol. 106 (14). P. 1777−1782.

197. Hoek F.J. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate / F.J.Hoek, F.A. Kemperman, R.T. Krediet // Nephrol Dial Transplant. 2003. Vol. 18. P. 2024–2031. Abstract/FREE Full Text.

198. Hofmann W. Diagnostic pathways for exclusion and diagnosis of kidney diseases / W. Hofmann, J.H.H. Ehrich, W.G. Guder, F. Keller // Clinical Laboratory. 2012. Vol. 58, Issue 9−10. P. 871−889.

199. Hogas S.M. Methods and potential biomarkers for the evaluation of endothelial dysfunction in chronic kidney disease: A critical approach / S.M. Hogas, L. Voroneanu, D.N. Serban et al. // Journal of the American Society of Hypertension. 2010. Vol. 4, Issue 3. P. 116–127.

200. Hogg R.J. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification / R.J. Hogg, S. Furth, K.V. Lemley, R. Portman, G.J. Schwartz, J. Coresh, E. Balk, J. Lau, A. Levin, A.T. Kausz, G. Eknoyan, A.S. Levey // Pediatrics. 2003. Vol. 111. P. 1416–1421.

201. Hogg R.J. Screening for CKD in children: a global controversy / R.J. Hogg // Clin J Am Soc Nephrol. 2009. Vol. 4. P. 509–515.

202. Hojs R. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function / R. Hojs, S. Bevc, R. Ekart, M.Gorenjak, L. Puklavec // Nephrology Dialysis Transplantation. 2006. Vol. 21 (7). P. 1855−1862.

203. Honeycutt A. Medical Costs of CKD in the Medicare Population / A. Honeycutt, J. E. Segel, X. Zhuo et al. // JASN. 2013. Vol. 24. P. 1478−1483.

204. Horio M. GFR estimation using standardized serum cystatin C in Japan / M. Horio, E. Imai, Y. Yasuda et al. // Am J Kidney Dis. 2013. Vol. 61 (2). P. 197−203.

205. Hsu C.Y. Where is the epidemic in kidney disease? / C.Y. Hsu // J Am Soc Nephrol. 2010. Vol. 21. P. 1607–1611.

206. Huang Y. A mutant, noninhibitory plasminogen activator inhibitor type 1 decreases matrix accumulation in experimental glomerulonephritis / Y. Huang, M. Haraguchi, D.A. Lawrence, W.A. Border, L. Yu. // Clin. Invest. 2003. Vol. 112. P. 379–388.

207. Hughes J. Apoptosis in glomerulonephritis / J.Hughes, J.S. Savill // Curr Opin Nephrol Hypertens. 2005. Vol. 14 (4). P. 389−395.

208. Inker L.A. Cystatin C as a marker of glomerular filtration rate: Prospects and limitations / L.A. Inker, A.Okparavero // Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2011. Vol. 20 (6). P. 631−639.

209. Inker L.A. Estimated GFR, Albuminuria, and Complications of Chronic Kidney Disease / Lesley A. Inker, Josef Coresh, Andrew S. Levey, Marcello Tonelli, Paul Muntner // JASN. 2011. Vol. 22. P. 2322−2331.

210. Ishikura K. Progression to end-stage kidney disease in Japanese children with chronic kidney disease: Results of a nationwide prospective cohort study / K. Ishikura, O. Uemura, Y. Hamasaki et al. // Nephrology Dialysis Transplantation. 2014. Vol. 29, Issue 4. P. 878−884.

211. Jaber B.L. Mechanisms of neutrophil apoptosis in uremia and relevance of the Fas (APO-1, CD95). Fas ligand system / B.L.Jaber, M.C. Perianayagam, V.S. Balakrishnan, A.J. King // J leuk biology. 2001. Vol. 69 (6). P. 1006−1012.

212. Jacobsson L. A method for the calculation of renal clearance based on a single plasma sample / L. Jacobsson // Clinical Physiology. 1983. Vol. 3 (4). P. 297−305.

213. Jafar T.H. AIPRD study group: progression of CKD: the role of BP control, proteinuria and ACE inhibition. A patient-level meta-analysis / T.H. Jafar, P.C. Stark, C.H. Schmid, M. Landa // Ann Int Med. 2003. Vol. 139. P. 244–252.

214. Jia G. Chronic treatment with lisinopril decreases proliferative and apoptotic pathways in autosomal recessive polycystic kidney disease / G. Jia , M. Kwon, H.L. Liang et al. // Pediatric Nephrology. 2010. Vol. 25, Issue 6. P. 1139−1146.

215. De Jong P.E. Is Cystatin C the Answer to detecting Progression in CKD? / P.E. de Jong, R.T. Gansevoort // J Am Soc Nephrol. 2011. Vol. 22. P. 1–13.

216. Kadler K.E. Collagen fibrillogenesis: Fibronectin, integrins, and minor collagens as organizers and nucleators / K.E. Kadler, A. Hill, E.G. Canty-Laird // Curr Opin Cell Biol. 2008. Vol. 20. P. 495–501.

217. Kalluri R. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis / R. Kalluri, E.G. Neilson // J Clin Invest. 2003. Vol. 112. P. 1776–1784.

218. Karsch-Volk M. Kidney function and clinical recommendations of drug dose adjustment in geriatric patients / M. Karsch-Völk, E. Schmid, S. Wagenpfeil et al. // BMC Geriatr. 2013. Vol. 13. P. 92.

219. Kawamura T. Primary membranoproliferative glomerulonephritis on the decline: decreased rate from the 1970s to the 2000s in Japan / T. Kawamura, J. Usui, K. Kaseda // Clinical and Experimental Nephrology. 2013. Vol. 17, Issue 2. P. 248−254.

220. KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis/ Kai-Uwe Eckardt, B.L. Kasiske et al. // Kidney Int. Suppl. 2012. V.2 №2.P.156-176

221. Khalil W.M. Comparative Study Between99mTc-MDP and 99mTc-DTPA as a Predictor For Renal function / W.M. Khalil, H.A. Shousha, H.F. Khalil, E.M. Mohamedy // Australian Journal of Basic and Applied Sciences. 2013. Vol. 7 (2). P. 360−367.

222. Khan S. Apoptosis and JNK activation are differentially regulated by Fas expression level in renal epithelial cells / S. Khan, A. Koepke, G. Jarad et al. // Kindey Int. 2001. Vol. 60. P. 60−65.

223. Kiberd B. The chronic kidney disease epidemic: stepping back and looking forward / B. Kiberd // Am Soc Nephrol. 2006. Vol. 17. P. 2967−2973.

224. Kida Y. Peritubular capillary rarefaction: A new therapeutic target in chronic kidney disease / Y. Kida, B.N. Tchao, I. Yamaguchi // Pediatric Nephrology. 2014. Vol. 29, Issue 3. P. 333−342.

225. Kiley S.C. Growth factor-mediated phosphorylation of proapoptotic BAD reduces tubule cell death in vitro and in vivo / S.C. Kiley, B.A.Thornhill, S.S. Tang, J.R. Ingelfinger, R.L. Chevalier // Kidney Int. 2003. Vol. 63. P. 33−42.

226. Kimura N. Synthetic/secreting and apoptotic phenotypes in renal biopsy tissues from hypertensive nephrosclerosis patients / N. Kimura, S. Yonemoto, T. Machiguchi et al. // Hypertension Research. 2006. Vol. 29, Issue 8. P. 573−580.

227. Klahr S. The role of vasoactive compounds, growth factors and cytokines in the progression of renal disease / S. Klahr, J.J. Morrissey // Kidney Int. 2000.Vol. 57 (Suppl. 75). P. 7−14.

228. Korbet S.M. Treatment of Primary FSGS in Adults / S.M. Korbet // JASN. 2012. Vol. 23 (11). P. 1769−1776.

229. Krawczeski C.D. Serum Cystatin C is an early predictive biomarker of acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass / C.D. Krawczeski, R.G. Vandevoorde, T. Kathman, M.R. Bennett, J.G. Woo, Y. Wang, R.E. Griffiths, P. Devarajan // CJASN. 2010. Vol. 5 (9). P. 1552−1557.

230. Krutzen E. Plasma clearance of a new contrast agent, iohexol: A method for the assessment of glomerular filtration rate / E. Krutzen, S.E. Back, I. Nilsson-Ehle, P. Nilsson-Ehle // Journal of Laboratory and Clinical Medicine. 1984. Vol. 104 (6). P. 955−961.

231. Kupferman J.C. BP Control and Left Ventricular Hypertrophy Regression in children with CKD the CKiD Study Group / J.C. Kupferman, L.A. Friedman, Ch. Cox, J. Flynn, S. Furth, B. Warady, M. Mitsnefes // JASN. 2014. Vol. 25. P. 167−17.

232. Kwon Y.E. Clinical features and outcomes of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants in Korean adult patients / Y.E. Kwon, S.H. Han, J.H. Kie et al. // BMC Nephrol. 2014. Vol. 25 (15). P. 52.

233. Lambert E. TIMPs as multifacial proteins. Critical review in Oncology / E. Lambert, E. Dasse, E. Petitfrere // Hematology. 2004. Vol. 49 (3). P. 187−198.

234. Lamoureux F. Mapping cyclosporine-induced changes in protein secretion by renal cells using stable isotope labeling with amino acids in cell culture (SILAC) / F. Lamoureux, L.N. Gastinel, E. Mestre et al. // Journal of Proteomics.2012. Vol. 75, Issue 12. P. 3674−3687.

235. Lan H.Y. Diverse roles of TGF-β. Smads in renal fibrosis and inflammation / H.Y. Lan // Int J Biol Sci. 2011. Vol. 7 (7). P.1056−67.

236. Larsson A. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L / A. Larsson, J. Malm, A. Grubb, L.O. Hansson // Scand J Clin Lab Invest. 2004. Vol. 64. P. 25–30.

237. Larsson A. Cystatin C and modification of diet in renal disease (MDRD) estimated glomerular filtration rate differ during normal pregnancy / A. Larsson, M. Palm, L.O. Hansson et al. //Acta Obstet Gynecol Scand. 2010. Vol. 89 (7). P. 939-44.

238. Le-Bricon T. Plasma cystatin C is superior to 24-h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation / T. Le-Bricon, E. Thervet, M. Froissart, M. Benlakehal, B. Bousquet, C. Legendre, D. Erlich // Clin Chem. 2000. Vol. 46. P.1206–1207. FREE Full Text.

239. Lemley K.V. When to initiate ACEI/ARB therapy in patients with type 1 and 2 diabetes / K.V. Lemley // Pediatric Nephrology October. 2010. Vol. 25, Issue 10. P. 2021−2034.

240. Levey A.S. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group / A.S. Levey, J.P. Bosch, J.B. Lewis et al. // Ann Intern Med. 1999. Vol. 130 (6). P. 461−70.

241. Levey A.S. A new equation to estimate glomerular filtration rate / A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid et al. // Ann Intern Med. 2009. Vol. 150. P. 604−612.

242. Levey A.S. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives — a position statement from kidney disease improving global outcomes / A.S. Levey, R.Atkins, J. Coresh et al. // Kidney Int. 2007. Vol. 72. P. 247–259.

243. Levey A.S. Chronic kidney disease: Common, harmful, and treatable — World Kidney Day 2007 / A.S. Levey, S.P. Andreoli, T. DuBose, R.Provenzano, A.J. Collins // J Am Soc Nephrol. 2007. Vol. 18. P. 374 –378.

244. Levey A.S. GFR estimation: From physiology to public health / A.S. Levey, L.A. Inker, J. Coresh // Am J Kidney Diseases. 2014. Vol. 63, Issue 5. P. 820−834.

245. Levin A. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward / A. Levin, P.E. Stevens // Kidney Int. 2014. Vol. 85 (1). P. 49−61.

246. Lezaic V. Cystatin C and serum creatinine as predictors of kidney graft outcome / V. Lezaic, M. Dajak, D. Radivojevic, S. Ristic, J. Marinkovic // Int Urol Nephrol. 2014. Vol. 46 (7). P. 1447−54.

247. Li X. PKC-promotes renal tubular cell apoptosis associated with proteinuria / X. Li, N. Pabla, Q.Wei et al. // J Am Society of Nephrology. 2010. Vol. 21 (7). P. 1115−1124.

248. Liberthal W. Mechanisms of apoptosis and its potential role in renal tubular epithelial cell injury / W. Liberthal, J.S. Levine // Am J Physiol. 1996. Vol. 271. P. 477−488.

249. Lin J. Associations of diet with albuminuria and kidney function decline / J. Lin, F.B. Hu, G.C. Curhan // Clin J Am Soc Nephrol. 2010. Vol. 5 (5). P. 836−43.

250. Litwin M. Risk factors for renal failure in children with non-glomerular nephropathies / M. Litwin // Pediatric Nephrology. 2004. Vol. 19 (2). P. 178−186.

251. Liu Y. Epithelial to mesenchymal transition in renal fibrogenesis: pathologic significance, molecular mechanism, and therapeutic intervention / Y. Liu // J Am Soc Nephrol. 2004. Vol. 15. P. 1–12.

252. Liu Y. Renal fibrosis: New insights into the pathogenesis and therapeutics / Y. Liu // Kidney Int. 2006. Vol. 69. P. 213–217.

253. Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis / Y. Liu // Nature Reviews Nephrology. 2011. Vol. 7, Issue 12. P. 684−696.

254. Lo C.S. Dual RAS blockade normalizes angiotensin-converting enzyme-2 expression and prevents hypertension and tubular apoptosis in Akita angiotensinogen-transgenic mice / C.S. Lo, F. Liu, Y. Shi, H. Maachi, I. Chenier, N. Godin, J.G. Filep, J.R. Ingelfinger, S.L. Zhang, J.S. Chan // Am J Physiol Renal Physiol. 2012.Vol. 302 (7). P. F840−52. Doi: 10.1152/ajprenal.00340.2011. Epub 2011 Dec 28.

255. Locatelli F. Proteinuria and blood pressure as causal components to progression to end — stage renal failure / F. Locatelli, D. Marcelli, M. Comelli et al. // Nephrol Dial Transplant. 1996. Vol. 11. P. 461–467.

256. Lorz C. Modulation of renal tubular cell survival: where is the evidence? / C. Lorz, A. Benito-Martin, P. Justo, A.B. Sanz, N. Sanchez, J. Egido, A. Ortiz // Curr Med Chem. 2006. Vol. 13. P. 763 –771.

257. Lorz C. Proapoptotic Fas ligand is expressed by normal kidney tubular epithelium and injured glomeruli / C. Lorz, A. Ortiz, P. Justo, S. González-Cuadrado, N. Duque, C. Gomez-Guerrero, J. Egido // J Am Soc Nephrol. 2000. Vol. 11. P.1266 –1277.

258. Ma Y.C. On behalf of the Chinese eGFR Investigation Collaboration: Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease / Y.C. Ma, L. Zuo, J.H. Chen, Q. Luo, X.Q.Yu, Y.Li, J.S. Xu, S.M. Huang, L.N.Wang, W. Huang, M.Wang, G.B. Xu, H.Y. Wang // J Am Soc Nephrol. 2006. Vol. 17. P. 2937–2944.

259. Mak R.H. Chronic kidney disease in children: state of the art / R.H. Mak // Pediatr Nephrol. 2007. Vol. 22 (10). P. 1687−1688.

260. Malgorzewicz S. Plasminogen activator inhibitor-1 in kidney pathology (Review) / S. Małgorzewicz, E. Skrzypczak-Jankun, J. Jankun // Int J of Molecular Medicine. 2013. Vol. 31, Issue 3. P.503−510.

261. Mallick N.P. How far since Ellis? TheManchester Study of glomerular disease / N.P. Mallick, C.D. Short, L.P. Hunt // Nephron. 1987. Vol. 46. P. 113–124.

262. Marti H.P. Role of matrix metalloproteinases in the progression of renal lesions / H.P. Marti // Presse Med. 2000.Vol. 29 (14). P. 811–817.

263. Maschio G. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and kidney protection: the AIPRI trial. The ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency (AIPRI) Study Group / G. Maschio, D. Alberti, F. Locatelli, J.F. Mann, M. Motolese, C. Ponticelli, E. Ritz, G. Janin, P. Zucchelli // J Cardiovasc Pharmacol. 1999. Vol. 33 (Suppl. 1). P. S16−20. Discussion S41−3.

264. Matsuda R. Measurement of urinary annexin V by ELISA and its significance as a new urinary-marker of kidney disease / R. Matsuda, N. Kaneko, Y. Horikawa, F. Chiwaki, M. Shinozaki, S. Abe, W. Yumura, H. Nihei, T. Ieiri // Clin Chim Acta. 2000. Vol. 298 (1−2). P. 29−43.

265. Matsushita K. Risk Implications of the New CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Equation Compared With the MDRD Study Equation for Estimated GFR: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / K. Matsushita, E. Selvin, L.D. Bash, B.C. Astor, J. Coresh // American Journal of Kidney Diseases. 2010. Vol. 55 (4). P. 648−659.

266. McDonald S.P. Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association. Long-term survival of children with end-stage renal disease / S.P. McDonald, J.C. Craig // N Engl J Med. 2004.Vol. 350. P. 2654–2662.

267. McLaughlin, M.-J. Early recognition of CKD can delay progression / M.-J. McLaughlin, A.E. Courtney // Practitioner. 2013. Vol. 257 (1758). P. 13−17.

268. McTaggart S. Paediatric report. ANZDATA Registry report 2009, Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry / S. McTaggart, S. McDonald, P. Henning, H. Dent. — South Australia: Adelaide, 2009.

269. Mekahli D. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study / D. Mekahli, A. Liutkus, B. Ranchin // Pediatr Nephrol. 2009. Vol. 24. P. 1525−1532.

270. Merino A. Effect of Different Dialysis Modalities on Microinflammatory Status and Endothelial Damage / A. Merino, J. Portolés, R. Selgas, R.Ojeda, P. Buendia, J. Ocaña et al. // CJASN. 2010. Vol. 5 (2). P. 227−234.

271. Metcalfe W. How does early chronic kidney disease progress? A Background Paper prepared for the UK Consensus Conference on Early Chronic Kidney Disease / W. Metcalfe // Nephrol Dial Transplant. 2007. Vol. 22 (Suppl. 9). P. ix26–ix30.

272. Mitsnefes M. Hypertension and Progression of Chronic Renal Insufficiency in Children: A Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) / M. Mitsnefes, P.-L. Ho, P.T. McEnery // JASN. 2003. Vol. 14. P. 2618−2622.

273. Moorhouse R.C. Endothelin antagonism and its role in the treatment of hypertension/ Moorhouse R.C., Webb D.J., Kluth D.C., Dhaun N.//Curr. Hypertens Rep. 2013. V.15. №5. P. 489-496

274. Mott J.D. Regulation of matrix biology by matrix metalloproteinases / J.D. Mott, Z. Werb // Curr Opin Cell biol. 2004. Vol. 16. P. 558−564.

275. Musia K. Matrix metalloproteinase and soluble Fas/FasL system as novel regulators of apoptosis in children and young adults on chronic dialysis / K. Musia, D. Zwolinska // Apoptosis. 2011. Vol. 16. P. 653−659.

276. Mussap M. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients / M. Mussap, M. Dalla Vestra, P. Fioretto, A. Saller, M.Varagnolo et al. // Kidney Int. 2002. Vol. 61. P. 1453.

277. Nangaku M. Mechanisms of tubulointerstitial injury in the kidney: final common pathways to end-stage renal failure / M. Nangaku // Intern Med. 2004. Vol. 43. P. 9−17.

278. Nangaku M. Regulation of hypoxia-inducible factor in kidney disease / M. Nangaku, C. Rosenberger, S.N. Heyman, K.-U. Eckardt // Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2013. Vol. 40, Issue 2. P. 148−157.

279. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // Am J Kidney Dis. 2002. Vol. 39 (2, Suppl. 1). P. S1−266.

280. Neilson E.G. Web Surveillance for CKDJ / E.G. Neilson // Am Soc Nephrol. 2013. Vol. 24. P. 1−3.

281. Nejat M. Albuminuria increases cystatin C excretion: implications for urinary biomarkers / M. Nejat, J.V. Hill, J.W. Pickering, C.L. Edelstein, P. Devarajan, Z.H. Endre // Nephrol Dial Transplant. 2012. Vol. 27 (Suppl. 3). P. iii96−103.

282. Helou R. Should we continue to use the Cockcroft-Gault formula? / R. Helou // Nephron Clinical Practice. 2010. Vol. 116 (3). P. 172−185.

283. Nelson C.I. Systemic and vascular inflammation is elevated in early IgA and type 1 diabetic nepthropathies and relates to vascular disease risk factors and renal function / C.I. Nelson, C.S. Karschimkus, G. Dragicevic et al. // Clinical Chemestry. 2005. Vol. 51. P. 1531−1533.

284. Neu A.M. Chronic dialysis in children and adolescents. The 2001 NAPRTCS annual report / A.M. Neu, P.L. Ho, R.A. McDonald, B.A. Warady // Pediatric Nephrology. 2002. Vol. 17 (8). P. 656−663.

285. Nguyen T. Slowing chronic kidney disease progression: results of prospective clinical trials in adults / T. Nguyen, R.D. Toto // Pediatric Nephrology. 2008. Vol. 23, Issue 9. P. 1409−1422.

286. Niaudet P. Cyclosporin in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children / P. Niaudet, R. Habib, M.J. Tete et al. // Pediatr Nephrol. 1987. Vol. 1. P. 566−573.

287. Niaudet P. Long-term outcome of children with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome / P. Niaudet // Clin J Am Soc Nephrol. 2009. Vol. 4. P. 1547−1548.

288. Noone D. Chronic kidney disease: a new look at pathogenetic mechanisms and treatment options / D. Noone, C. Licht // Pediatr. nephrology. 2014. V.29. №5. P 779-792

289. Norman J.T. Chronic hypoxia as a mechanism for progressive renal fibrosis / J.T. Norman, L.G. Fine // Drug Discovery Today: Disease Mechanisms. 2007. Vol. 4, Issue 1. P. 29−36.

290. Noronha I.L. The inflammatory component in progressive renal disease — Are interventions possible? / I.L. Noronha, C.K. Fujihara, R. Zatz // Nephrol Dial Transplant. 2002. Vol. 17. P. 363–368.

291. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) 2008 Annual report. 2008. The EMMES Corporation, Rockville, MD. URL: https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/Annual%20Report%20-2008.pdf webcite. Accessed 24/01/2014.

292. Oh S. Bilirubin attenuates the renal tubular injury by inhibition of oxidative stress and apoptosis / S. Oh, E. Lee, S. Kim, K. Na, D. Chae, S. Kim, H. Chin // BMC Nephrology. 2013. Vol. 14. P. 105.

293. O'Hare A.M. Covinsky Prediction Modeling to Assess the Prognostic Significance of a Biomarker Panel / A.M. O'Hare, E. Kenneth // J Am Soc Nephrol. 2010. Vol. 21. P. 2017–2019.

294. Okamura D.M. Cysteamine Modulates Oxidative Stress and Blocks Myofibroblast Activity in CKD / D.M. Okamura, N.M. Bahrami, S. Ren et al. // JASN. 2014. Vol. 25. P. 43−54.

295. Page-McCaw A., Ewald A.J., Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling / A. Page-McCaw, A.J.Ewald, Z. Werb // Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2007. Vol. 8, Issue 3. P. 221−233.

296. Peng J. Hyperglycemia, p53 and mythochondrial pathway of apoptosis are involved in the susceptibility of diabetic models to ischemic acute kindey injury / J. Peng, X. Li, D. Zhang et al. // Kindey Int. 2014. Doi: 10.1038/ki.2014.

297. Peralta C.A. Cystatin C Identifies Chronic Kidney Disease Patients at Higher Risk for Complications / C.A. Peralta, R. Katz, M. J. Sarnak // JASN. 2011. Vol. 22 (1): 147−155.

298. Perianayagam M.C. Serum soluble Fas (CD95) and Fas ligand profiles in chronic kidney disease / M.C. Perianayagam, S.L. Murray, V.S. Balakrishnan et al. // J Lab Clin Med. 2000. Vol. 136. P. 320−327.

299. Perico N. Pathophysiology of disease progression in proteinuric nephropathies / N. Perico, I. Codreanu, A.Schieppati, G. Remuzzi // Kidney Int. 2005. Vol. 67. P. S79–S82.

300. Perkins B.A. 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 / B.A. Perkins, R.G. Nelson, B.E. Ostrander, K.L. Blouch, A.S. Krolewski, B.D. Myers, J.H. Warram // J Am Soc Nephrol. 2005. Vol. 16. P. 1404–1412.

301. Premaratne E. Serial measurements of cystatin C are more accurate than creatinine-based methods in detecting declining renal function in type 1 diabetes. /Premaratne E., Maclsaac RJ, Finch S. et al // Diabetes Care. 2008.№31. p.971-973

302. Poggio E.D. 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 / E.D. Poggio, X. Wang, T. Greene, F. van Lente, P.M. Hall // Journal of the American Society of Nephrology. 2005. Vol. 16 (2). P. 459−466.

303. Rao V.H. Increased expression of MMP-2, MMP-9 (type IV collagenases/gelatinases), and MT1-MMP in canine X-linked Alport syndrome (XLAS) / V.H. Rao, G.E. Lees, C.E. Kashtan, R. Nemori, R.K. Singh, D.T. Meehan, K. Rodgers, B.R. Berridge, G. Bhattacharya, D.P. Cosgrove // Kidney Int. 2003. Vol. 63. P. 1736–1748.

304. Rees L. Long-term outcome after renal transplantation in childhood / L. Rees // Pediatr Nephrol. 2009. Vol. 24. P. 475–484.

305. Reidy K. Pathophysiology of focal segmental glomerulosclerosis / K. Reidy, F.J. Kaskel // Pediatr Nephrol. 2007 .Vol. 22. P. 350–354.

306. Reilly J.T. Fibronectin (serum spreading factor): Its localization in normal and fibrotic tissue / J.T. Reilly, J.R. Nash // J Clin Pathol. 1988. Vol. 41. P. 1269–1272.

307. Roos J.F. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children--a meta-analysis./ Roos JF, Doust J, Tett SE et al.// Clin Biochem. 2007. V.40. №5. P383-391.

308. Rubel D. Antifibrotic, nephroprotective effects of paricalcitol versus calcitriol on top of ACE-inhibitor therapy in the COL4A3 knockout mouse model for progressive renal fibrosis / D. Rubel, J. Stock, A. Ciner, H. Hiller, R. Girgert, G.A. Mrller, O. Gross // Nephrol Dial Transplant. 2014. Vol. 29 (5). P. 1012−9. Doi: 10.1093/ndt/gft434. Epub 2013 Nov 5.

309. Ruggenenti P. Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy for nondiabetic progressive renal diseas / P. Ruggenenti, G. Remuzzi // Curr Opin Nephrol Hypertens. 1997. Vol. 6. P. 489−495.

310. Ruggenenti P. Ramipril in non-diabetic renal failure (REIN study) / P. Ruggenenti, A. Perna, G. Remuzzi // Lancet. 1997. Vol. 350, Issue 9079. P. 736.

311. Ruggenenti P. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies / P. Ruggenenti et al. // Kidney Int. 1998. Vol. 53 (5). P. 1209–1215.

312. Ruggenenti P. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria / P. Ruggenenti, A. Perna, G. Gherardi, G. Garini, C. Zoccali, M. Salvadori, F. Scolari, F.P. Schena, G. Remuzzi // Lancet. 1999. Vol. 354. P. 359–364.

313. Ruggenenti P. Retarding progression of chronic renal disease. The neglected issue of residual proteinuria / P. Ruggenenti, A. Perna, G. Remuzzi // Kidney Int. 2003. Vol. 63 (6). P. 2254−2261.

314. Ruggenenti P. REIN-2 study group. Blood pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic CKD / P. Ruggenenti, A. Perna // Lancet. 2005. Vol. 365. P. 939–946.

315. Ruggenenti P. Mechanisms and Treatment of CKD / P. Ruggenenti, P. Cravedi, G. Remuzzi // JASN. 2012. Vol. 23 (12). P. 1917−1928.

316. Ruilope L.M. Blood pressure lowering or selection of antihypertensive agents: which is more important? / L.M. Ruilope, J. Segura // NDT. 2006. Vol. 21. P. 843–845.

317. Rule A.D. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: Accuracy in good health and in chronic kidney disease / A.D. Rule, T.S. Larson, E.J. Bergstralh, J.M. Slezak, S.J. Jacobsen, F.G. Cosio // Annals of Internal Medicine. 2004. Vol. 141 (12). P. 929−937.

318. Rule A.D. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations / A.D. Rule, E.J. Bergstralh, J.M. Slezak et al. // Kidney Int. 2006. Vol. 69. P. 399–405.

319. Rule A.D. Cystatin C is more than GFR, and this may be a good thing / A.D. Rule, J.C. Lieske // J Am Soc Nephrol. 2011. Vol. 22. P. 795–797.

320. Ruster A.C. Angiotensin II as a morphogenic cytokine stimulating renal fibrogenesis / A.C. Ruster, G. Wolf // J Am Soc Nephrol. 2011. Vol. 22 (7). P. 1189−99.

321. Sanders P.W. Activation of the Fas/Fas ligand pathway in hypertensive renal disease in Dahl. Rapp rats / P.W. Sanders, P.-X. Wang // BMC Nephrology. 2002. Vol. 3. P. 1−9. Article number 1.

322. Sanz A.B. Mechanisms of Renal Apoptosis in Health and Disease / A.B. Sanz, B. Santamaría, M. Ruiz-Ortega, J. Egido, A. Ortiz // JASN. 2008. Vol. 19. P. 1634−1642.

323. Schieppati A. Chronic renal diseases as a public health problem: Epidemiology, social, and economic implications / A. Schieppati, G. Remuzzi // Kidney Int. 2005. Vol. 68 (Suppl. 1). P. S7–S10.

324. Schlondorf D. The role of chemokines in the initiation and progression of renal disease / D. Schlondorf // Kidney Int. 1995. Vol. 47. P. S44−S47.

325. Schnaper H.W. TGF-beta signal transduction and mesangial cell fibrogenesis / H.W. Schnaper, T. Hayashida, S.C. Hubchak et al. // Am J Physiol Renal Physiol. 2003. Vol. 284. P. F243–F252.

326. Schwartz G.J. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine/ Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A // Pediatrics// 1976. v. 58.p 259 –263

327. Schwartz G.J. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents / G.J. Schwartz, L.P. Brion, A. Spitzer // Pediatr Clin North Am. 1987. Vol. 34. P. 571– 590.

328. Schwartz G.J. Measurement and Estimation of GFR in Children and Adolescents / G.J. Schwartz, D.F. Work // CJASN. 2009. Vol. 4 (11). P. 1832−1843.

329. Schwartz G.J. New Equations to Estimate GFR in Children with CKD / G.J. Schwartz, A. Muñoz, M.F. Schneider, R.H. Mak, F. Kaskel, B.A. Warady, S.L. Furth // JASN. 2009. Vol. 20 (3). P. 629−637.

330. Sean E.K. Macrophages and progressive tubulointerstitial disease / E.K. Sean, P. Cockwell // Kidney Int. 2005. Vol. 68. P. 437−455.

331. Sethna C.B. Treatment of FSGS in Children / C.B. Sethna, D.S. Gipson // Adv Chronic Kidney Dis. 2014. Vol. 21 (2). P. 194−9.

332. Shah S.V. The third World Kidney Day: Looking back and thinking forward / S.V. Shah, J. Feehally // Kidney Int. 2008. Vol. 73. P. 372–374.

333. Shankland S.J. The podocyte's response to injury: Role in proteinuria and glomerulosclerosis / S.J. Shankland // Kidney Int.2006. Vol. 69. P. 2131−2147.

334. Sharma A.P. Diagnostic Accuracy of Cystatin C — Based eGFR Equations at Different GFR Levels in Children / A.P. Sharma, A.Yasin, A.X. Garg, G. Filler // CJASN. 2011. Vol. 6 (7). P. 1599−1608.

335. Shimizu H. Anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy attenuates renal injury induced by protein-overload proteinuria / H. Shimizu, S. Maruyama, Y. Vuzawa et al. // J Am Soc Nephrol. 2003. Vol. 14. P. 1496–1505.

336. Siddique K. Validation of the CKiD formula to estimate GFR in children post renal transplant / K. Siddique, D. Leonard, L. Seikaly, M.G. Borders // Pediatric Nephrology. 2014. Vol. 29, Issue 3. P. 445−451.

337. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and Management of Chronic Kidney Disease: Guideline 103 [Internet], 2008; [consultado el 15-6-2010]. URL: http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/103/index.html

338. Sirwal I.A. Estimation of glomerular filtration rate (GFR) / I.A. Sirwal, K.A. Banday, A.R. Reshi, M.A. Bhat, M.M. Wani // JK Science. 2004. Vol. 6 (3). P. 121−123.

339. Sylvana M.L. de Mik. Pathophysiology and treatment of focal segmental glomerulosclerosis: the role of animal model / M.L. Sylvana, M.J. de Mik, R.W. Hoogduijn, de Bruin, J.M.F. Dor // BMC Nephrology. 2013, Vol. 14. P. 74.

340. Slort P.R. Comparing cystatin C and creatinine in the diagnosisof pediatric acute renal allograft dysfunction / P.R. Slort, N. Ozden, L. Pape, G. Offner,W.F. Tromp, A.J. Wilhelm, A. Bokenkamp // Pediatr Nephrol. 2012. Vol. 27. P. 843–849.

341. Soares C.M. Clinical outcome of children with chronic kidney disease in a pre-dialysis interdisciplinary program / C.M. Soares, J.S. Diniz, E.M. Lima et al. // Pediatric Nephrology. 2008. Vol. 23, Issue 11. P. 2039−2046.

342. Soto K. Cystatin C as a Marker of Acute Kidney Injury in the Emergency Department / K. Soto, S. Coelho, B. Rodrigues, H. Martins, F. Frade, S. Lopes, L. Cunha, A. L. Papoila, P. Devarajan // CJASN. 2010. Vol. 5 (10). P. 1745−1754.

343. Stam F. Impaired renal function is associated with markers of endothelial dysfunction and increased inflammatory activity / F. Stam, C. van Guldener, C.G. Schalkwijk, P.M. ter Wee, A.J. Donker, C.D. Stehouwer // Nephrol Dial Transplant. 2003. Vol. 18. P. 892–898.

344. Stam F. Endothelial dysfunction contributes to renal function-associated cardiovascular mortality in a population with mild renal insufficiency: the Hoorn study / F. Stam, C. van Guldener, A. Becker et al. // J Am Soc Nepnrol. 2006. Vol. 17. p. 537−545.

345. Staples A.O. Association between clinical risk factors and progression of chronic kidney disease in children / A.O. Staples, L.A. Greenbaum, J.M. Smith, D.S. Gipson et al. // Clin J Am Soc Nephrol. 2010. Vol. 5. P. 2172–2179.

346. Staples A.O. Risk factors for progression of chronic kidney disease / A.O. Staples, C. Wong // Curr Opin Pediatr. 2010. Vol. 22. P. 161−169.

347. Stevens L.A. Comparative Performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equations for Estimating GFR Levels Above 60 mL/min/1.73 m^2 / Lesley A. Stevens, Christopher H. Schmid, Tom Greene, Yaping (Lucy) Zhang, MS, Gerald J. Beck, Marc Froissart, Lee L. Hamm, Julia B. Lewis, Michael Mauer, Gerjan J. Navis, Michael W. Steffes, Paul W. Eggers, Josef Coresh // American Journal of Kidney Diseases. 2010. Vol. 56, Issue 3. P. 486−495.

348. Stubbs J. R. Is fibroblast growth factor 23 a harbinger of mortality in CKD? / J.R. Stubbs, S. Egwuonwu // Pediatric Nephrology. 2012. Vol. 27, Issue 5. P. 697−703.

349. Sugiyama H. Apoptosis in glomerular sclerosis / H. Sugiyama, N. Kashihara, H. Makino, Y. Yamasaki, Z. Ota // Kidney Int.1996. Vol. 49.P. 103–111.

350. Sun H.L. ACE-inhibitor suppresses the apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress in renal tubular in experimental diabetic rats / H.L. Sun, L. Sun, Y.Y. Li et al. // Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes. 2009. Vol. 117, Issue 7. P. 336−344.

351. Sun C.-Y. Aliskiren reduced renal fibrosis in mice with chronic ischemic kidney injurybeyond the direct renin inhibition / C.-Y. Sun, W.-J. Cherng, H.-Z. Jian // Hypertension Research. 2012. Vol. 35, Issue 3. P. 304−311.

352. Taal M.W. Proinflammatory gene expression and macrophage recruitment in the rat remnant kidney / M.W. Taal, K. Zandi-Nejad, B. Weening et al. // Kidney Int. 2000. Vol. 58 (4). P. 1664−1676.

353. Taal M.W. Renal risk scores: Progress and prospects / M.W. Taal, B.M. Brenner // Kidney Int. 2008. Vol. 73. P. 1216–1219.

354. Taal M.W. Renoprotective benefits of RAS inhibition: From ACEI to angiotensin II antagonists / M.W. Taal, B.M. Brenner // Kidney Int. 2000. Vol. 57. P. 1803–1817.

355. Taylor A.T. 99mTc(CO)3(NTA) and 131I-OIH: comparable plasma clearances in patients with chronic kidney disease / A.T. Taylor , M. Lipowska , H. Cai // J Nucl Med. 2013. Vol. 54 (4). P. 578−84.

356. Tam F.W. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and connective tissue growth factor (CCN2) as prognostic markers for progression of diabetic nephropathy / F.W.Tam, B.L. Riser, K. Meeran, J. Rambow, C.D. Pusey, A.H. Frankel // Cytokine. 2009. Vol. 47. P. 37–42.

357. Tan R.J. Matrix metalloproteinases in kidney homeostasis and diseases / R.J. Tan, L. Yo // Am J Physiol Renal Physiol. 2012. Vol. 302 (1). P. F1351−F1361.

358. Tanaka A. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin using serum cystatin C as a marker of renal function / A. Tanaka, T.A. Otsuka et al. // Antimicrob Agents Chemother. 2009. URL: http://aac.asm.org/cgi/content/abstract/54/2/778

359. Tang S. Albumin stimulates interleukin-8 expression in proximal tubular epithelial cells in vitro and in vivo / S. Tang, J.C.K. Leung, K. Abe et al. // J Clin Invest. 2003. Vol. 111. P. 515 –527.

360. Tangri N. Filtration Markers May Have Prognostic Value Independent of Glomerular Filtration Rate / N. Tangri, L.A. Inker, H. Tighiouart, E. Sorensen, V. Menon, G. Beck, M. Shlipak, J. Coresh, A.S. Levey, M.J. Sarnak // J Am Soc Nephrol. 2012. Vol. 23. P. 351−359.

361. Tao Y. Pathways of caspase-mediated apoptosis in autosomal-dominant polycystic kidney disease / Y. Tao, J. Kim, M. Stanley et al. // Kidney Int. 2005. Vol. 67. P. 909 –919.

362. Tesch G.H. Monocyte chemoattractant protein1 promotes macrophage-mediated tubular injury, but not glomerular injury in nephrotoxic serum nephritis / G.H. Tesch, A. Schwarting, K. Rinoshita et al. // J Clin Invest. 1999. Vol. 103 (1). P. 73−80.

363. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents // Pediatrics. 2004. Vol. 114 (2, Suppl.). P. 555−76.

364. The Renal Association. UK Renal Registry. The Sixth annual report. 2012. URL: http://www.renalreg.com/home.htm

365. The 1998 report of the Japanese National Registry data on pediatric end-stage renal disease patients // Pediatr Nephrol. 2002. Vol. 17. P. 456–461.

366. Troyanov S. Soluble Fas: a novel predictor of atherosclerosis in dialysis patients / S. Troyanov, M.J.Hebert, M. Masse et al. // Am J Kidney Dis. 2003. Vol. 41. P.1043−1051.

367. Uchida K. Measurements of cystatinC and creatinine in urine / K. Uchida, A. Goton // Clin Chim Acta. 2002. Vol. 323 (12). P. 121−128.

368. Uramatsu T. Involvement of apoptosis inhibitor of macrophages in a rat hypertension model with nephrosclerosis: Possible mechanisms of action of olmesartan and azelnidipine / T. Uramatsu, T. Nishino, Y. Obata et al. // Biological and Pharmaceutical Bulletin.2013. Vol. 36, Issue 8. P. 1271−1277.

369. US Renal Data System (USRDS) Annual data report: Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD. 2013.

370. Van der Veerl S.N. Measuring the quality of renal care: things to keep in mind when selecting and using quality indicators / S.N. van der Veerl, W. van Biesen, C.

Couchoud, C.R.V. Tomson, K.J. Jage // Nephrol Dial Transplant. 2014. Vol. 29. P. 1460−1467.

371. Velde M. Screening for Albuminuria Identifies Individuals at Increased Renal Risk / M. Velde, N. Halbesma, F.T. de Charro et al. // JASN. 2009. Vol. 20. P. 852−862.

372. Viedt C. MCP-1 induces inflammatory activation of human tubular epithelial cells: involvement of the transcription factors, nuclear factor-kappa B and activating protein-1 / C. Viedt, R. Dechend, J. Fei // J Am Soc Nephrology. 2002. Vol. 13 (6). P.1534–47.

373. Visse R. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry / R. Visse, H. Nagase // Circ Res. 2003. Vol. 92. P. 827–839.

374. Vivian E. Therapeutic approaches to slowing the progression of diabetic nephropathy — is less best? / E. Vivian, C. Mannebach // Drugs Context. 2013. Vol. 27. P. 212−249.

375. Van Vliet A. Distribution of fibronectin isoforms in human renal disease / A. van Vliet, H.J. Baelde, L.J.Vleming, E. de Heer, J.A. Bruijn // J Pathol. 2001. Vol. 193. P. 256–262.

376. Webb N.J. Randomized, double-blind, controlled study of losartan in children with proteinuria./Webb NJ, Lam C, Loeys T, Shahinfar S, Strehlau J, Wells TG, Santoro E, Manas D, Gleim GW.//Clin J Am Soc Nephrol. 2010. V.5. №3. P.417-424

377. Webb N.J. Losartan and enalapril are comparable in reducing proteinuria in children with Alport syndrome./Webb NJ, Shahinfar S, Wells TG, Massaad R, Gleim GW, McCrary Sisk C, Lam C.//Pediatr Nephrol. 2013. V.28. №5. P.737-743

378. Weichun He. Matrix Metalloproteinase-7 as a Surrogate Marker Predicts Renal Wnt / β-Catenin Activity in CKD / He. Weichun, R.J. Tan, Y. Li, D. Wang, J. Nie, F. F. Hou // J Am Soc Nephrol. 2012. Vol. 23 (1). P. 294−304.

379. Weir M.R. Antihypertensive drugs, dietary salt, and renal protection: How low should you go with which therapy? / M.R. Weir, L. Dworkin // Am J Kidney Dis. 1998. Vol. 32. P. 1−22.

380. White S.L. Comparison of the Prevalence and Mortality Risk of CKD in Australia Using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study GFR Estimating Equations: The AusDiab (Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle) Study / S.L. White, K.R. Polkinghorne, R.C. Atkins, S.J. Chadban // American Journal of Kidney Diseases. 2010. Vol. 55, Issue 4. P. 660−670.

381. Wingen A.-M. Randomised multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children / A.-M. Wingen, C. Fabian-Bach, F. Schaefer, O. Mehls // Lancet. 1997. Vol. 349 (9059). P. 1117−1123.

382. Wolf G. Angiotensin II: a pivotal factor in the progression of renal disease / G. Wolf // Nephrol Dial Transplant.1999. Vol. 14 (Suppl. 1). P. 42−44.

383. Wolf G. Renal injury due to renin-angiotensin-aldosterone system activation of the transforming growth factor-β pathway / G. Wolf // Kidney Int. 2006. Vol. 70, Issue 11. P. 1914−1919.

384. Wornle M. Effects of chemokines on proliferation and apoptosis of human mesangial cells / M. Wornle, H. Schmid, M. Merkle, B. Banas // BMC Nephrology. 2004. Vol. 5. P. 8.

385. Wu C.K. Cystatin Cand long-term mortality among subjects with normal creatinine-based estimated glomerular filtration rates: NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) / C.K. Wu, J.W. Lin, J.L. Caffrey, M.H. Chang, J.J. Hwang, Y.S. Lin // J Am Coll Cardiol. 2010. Vol. 56. P. 1930–1936.

386. Wu D.T. TGF-β Concentration Specifies Differential Signaling Profiles of Growth Arrest. Differentiation and Apoptosis in Podocytes / D.T. Wu, M. Bitzer, W. Ju, P. Mundel, E.P. Bottinger // JASN. 2005. Vol. 16. P. 3211−3221.

387. Wu J. Peripheral blood CD8αα+CD11c+MHC-II+CD3- cells attenuate autoimmune glomerulonephritis in rats / J. Wu, C. Zhou, J. Robertson, C. Carlock, Y.H. Lou // Kidney Int. 2013. Vol. 85 (5). P. 1078−90.

388. Wuhl E. ESCAPE Trial GroupAntihypertensive and antiproteinuric efficacy of ramipril in children with chronic renal failure / E. Wuhl, O. Mehls, F. Schaefer // Kidney Int. 2004.Vol. 66 (2). P. 768−76.

389. Wunnapuk K.L. Renal biomarkers predict nephrotoxicity after paraquat / Wunnapuk K, Liu X., Peake P. et al. // Toxicol Lett. 2013. Vol. 222 (3). P. 280−8.

390. Xiaoning Li. PKC-δ Promotes Renal Tubular Cell Apoptosis Associated with Proteinuria / Li. Xiaoning, N. Pabla, Q. Wei, G. Dong, R.O. Messing, C.-Yi. Wang, Z. Dong // JASN. 2010. Vol. 21. P. 1115−1124.

391. Yang H., Fogo A.B. Cell senescence in the aging kidney / H. Yang, A.B. Fogo // J Am Soc Nephrol. 2010. Vol. 21. P. 1436–1439.

392. Yang J. Disruption of tissue-type plasminogen activator gene in mice reduces renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy / J.Yang, R.W. Shultz, W.M. Mars et al. // J Clin Invest. 2002. Vol. 110. P. 1525–1538.

393. Ying W.Z. Induction of apoptosis during development of hypertensive nephrosclerosis / W.Z. Ying, P.X. Wang, P.W. Sanders // Kidney Int. 2000. Vol. 58. P. 2007–2017.

394. Yu H.T. Progression of Chronic Renal Failure / H.T. Yu // Arch Intern Med. 2003. Vol. 163 (12). P. 1417−1429.

395. Zappitelli M. Derivation and validation of cystatin C-/ Based prediction equations for GFR in children / M. Zappitelli, P. Parvex, L. Joseph, G. Paradis, V. Grey, S. Lau, L. Bell // Am J Kidney Dis. 2006. Vol. 48. P. 221–230.

396. Zeisberg M. Mechanisms of tubulointerstinal fibrosis / M. Zeisberg, E.G. Neilson // JASN. 2010. Vol. 21. P. 1819−1834.

397. Zeisberg M. Stage-specific action of matrix metalloproteinases influences progressive hereditary kidney disease / M. Zeisberg, M. Khurana, V.H. Rao, D. Cosgrove, J.P. Rougier, M.C. Werner, C.F. Shield, Z. Werb, R. Kalluri // PLoS Med. 2006. Vol. 3. P. 535–546.

398. Zhu H. Signal transduction: how do cells sense oxygen? / H. Zhu, H.F. Bunn // Science. 2001. Vol. 29. P. 2449−2451.

399. Zoccali C. Endothelial dysfunction in CKD: a new player in town? / C. Zoccali // Nephrology and dialysis. 2008. Vol. 23 (3). P. 783−785.

400. Zuk A. Expression of fibronectin splice variants in the postischemic rat kidney / A. Zuk, J.V. Bonventre, K.S. Matlin // Am J Physiol Renal Physiol. 2001. Vol. 280. P. F1037–F1053.

401. Zuk A. Polarity, integrin, and extracellular matrix dynamics in the postischemic rat kidney / A. Zuk, J.V. Bonventre, D. Brown et al. // Am J Physiol. 1998. Vol. 275. P. C711–C731.