

На правах рукописи

Баширова Зиля Рамилевна

**КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАТРИКСНЫХ
МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ИНГИБИТОРОВ У ДЕТЕЙ
С АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОЙ ПОЛИКИСТОЗНОЙ
БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И СИНДРОМОМ АЛЬПОРТА**

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в обособленном структурном подразделении Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в отделе наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М. С. Игнатовой.

Научный руководитель: **Османов Исмаил Магомедтагирович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

Официальные оппоненты: **Вялкова Альбина Александровна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Макарова Тамара Петровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Защита диссертации состоится «15 февраля 2023 г. в 10.00ч. на заседании диссертационного совета 21.3.054.01. на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного высшего образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38 и на сайте: <http://www.rmapo.ru>)

Автореферат разослан «__» _____ 202__.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Зыков Валерий Петрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Прогрессирующие заболевания с развитием фиброза жизненноважных органов занимают 45% случаев смертей в развитых странах. В структуре патологии с высокой смертностью хроническая болезнь почек поражает около 10% мирового населения. Ограничение доступности заместительной почечной терапии - диализа, трансплантации почек приводит к прогрессированию ХБП до терминальной стадии являющийся фатальной [Mutsaers H.A. et al., 2016].

Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек и синдром Альпорта в популяции – редкие заболевания, но наиболее часто встречающиеся в структуре наследственно обусловленных заболеваний почек с прогрессирующим течением.

У 9,3% пациентов с ХБП установлен генетический диагноз нефропатий, из которых синдром Альпорта и АДПБП являются наиболее распространенными моногенными причинами ХБП. Мутации *COL4A3*, *COL4A4* и *COL4A5* составляли 30% пациентов с генетической причиной ХБП, а *PKD1* и *PKD2* – 31% [Groopman E.E., 2019].

Возраст достижения тХПН у пациентов с АДПБП имеет большую индивидуальную вариабельность, даже между членами семьи, имеющими одну и ту же мутацию. Около у 50% людей с АДПБП развивается тХПН к 60 годам [Cornec-Le Gall E., 2013]. Известен прогноз при X-сцепленной форме синдрома Альпорта: около 50% мужчин нуждаются в диализе и (или) трансплантации почки в возрасте до 30 лет, 80% – к 40 годам и 100% – к 60 годам. Пациенты женского пола с X-сцепленным синдромом Альпорта имеют более благоприятный прогноз: около 12% пациентов развивают терминальную стадию почечной недостаточности к 45 годам, к 60 годам этот показатель увеличивается до 30%, к 80 годам – до 40%.

Прогрессирование заболеваний почек на морфологическом уровне характеризуется развитием нефро- и артериосклероза. Формирование клинико-лабораторных признаков прогрессирования нефропатий: артериальной гипертензии, протеинурии, снижения скорости клубочковой фильтрации, можно отсрочить во времени, в связи с чем поиск маркеров прогрессирования ХБП на ранних стадиях заболевания является перспективным не только для прогнозирования течения нефропатий, но и своевременного назначения новых патогенетически обоснованных методов терапии, что позволит замедлить прогрессирование болезни и пролонгировать додиализный этап и является актуальной задачей современной нефрологии.

Прогрессирование ХБП независимо от этиологии, в том числе при АДПБП и синдроме Альпорта, определяется развитием ТИФ [Козловская Л.В., 2005; Eddy A.A. et al., 2004; Liu B.C., 2018; Oliveira E.A., 2018; Yamanouchi M., 2019; Bagnasco S.M., 2019; Safirstein R., 2021].

Известно, что в основе формирования ТИФ лежит дисбаланс между синтезом и деградацией (протеолизом) компонентов ЭЦМ. Главную роль в процессах расщепления компонентов ЭЦМ играют матриксные металлопротеиназы, протеолитическая активность которых регулируется системой ингибиторов, включающих тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП) и ингибитор активатора плазминогена I типа (ПАИ-I) [Eddy A.A. et al., 2006; Pakshir P., 2018; Flevaris P., 2017; Rabcieian R., 2018].

В связи с этим нарушение системы протеолиза приводит к развитию нефросклероза. Вместе с тем, данных об особенностях изменения системы протеолиза, ее клинико-прогностическом значении при аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек и синдроме Альпорта в современной литературе недостаточно, что обуславливает актуальность данного исследования.

Степень разработанности темы. Роль матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов освещена в трудах многих авторов, преимущественно экспериментальных работах, в которых показано нарушение экспрессии факторов протеолиза при различных вариантах нефропатий, в том числе и при синдроме Альпорта АДПБП [Ahmed A.K. et al., 2009; Cai G. et al., 2008; Eddy A.A., 2009; Liu B. et al., 2012; Meehan D.T. et al., 2009; Norman, J.T. et al., 2011; Zeisberg M. et al., 2006; Бобкова И.Н. и др., 2006; Zakiyanov O., 2021; Parrish A.R., 2017; Zeisberg M., 2010]. Однако характер и степень выраженности изменений в системе ММП/ТИМП на разных этапах течения заболеваний, их взаимосвязь с фиброзными изменениями в тубулоинтерстиции почек у детей до настоящего времени не изучена. Исследования по оценке уровня компонентов системы протеолиза в моче пациентов с синдромом Альпорта и АДПБП отсутствуют. Определение клинико-прогностического значения матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов у детей с АДПБП и синдромом Альпорта представляется актуальным и значимым для разработки новых методов лечения и замедления развития ХБП для пролонгирования додиализного этапа течения аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек и синдрома Альпорта у детей.

Цель исследования – установление клинического и прогностического значения показателей уровня матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче у детей при аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек и синдроме Альпорта для разработки ранних критериев их прогрессирования.

Для достижения поставленной цели сформулированы и решены следующие **задачи**:

1. Установить связь уровня основных компонентов системы протеолиза – матриксных металлопротеиназ 2, 3, 9 типов и факторов, регулирующих их активность: ТИМП-1, ТИМП-2 и ПАИ-I (ингибитора активатора плазминогена I типа) в крови и моче у детей с аутосомно-

доминантной поликистозной болезнью почек и синдромом Альпорта с гендерной принадлежностью, отягощенностью наследственного анамнеза по патологии почек.

2. Выявить связь показателей уровня матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче с выраженностью клинических проявлений у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек и синдромом Альпорта.

3. Определить связь уровней матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче с характером течения аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек и синдрома Альпорта у детей.

4. Разработать прогностические критерии неблагоприятного течения аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек и синдрома Альпорта у детей.

Научная новизна исследования. Впервые установлено, что тяжесть артериальной гипертензии, увеличение суммарного объема почек, снижение индекса интегрального захвата у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек коррелируют с выраженностью дисбаланса в системе протеолиза, прежде всего, за счет повышенного уровня ингибиторов матричных металлопротеиназ (тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ 1 типа и ингибитора активатора плазминогена 1 типа) в сыворотке крови и моче.

Доказано, что прогностически неблагоприятными маркерами прогрессирования аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек являются высокий сывороточный и мочевого уровни активности ингибитора активатора плазминогена 1 типа, высокий мочевого уровень тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ 1 типа и низкий коэффициент матричной металлопротеиназы 2 типа к тканевому ингибитору матричных металлопротеиназ 2 типа в сыворотке крови.

Установлено, что чем тяжелее артериальная гипертензия, развитие протеинурии нефротического уровня у детей с синдромом Альпорта, тем более выражен дисбаланс в системе протеолиза, прежде всего, за счет сниженного уровня матричной металлопротеиназы 9 типа в крови и моче и повышенного уровня ингибиторов матричных металлопротеиназ – ингибитора активатора плазминогена 1 типа и тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ 1 типа в моче. Не выявлено связи факторов протеолиза в крови и моче у детей с синдромом Альпорта в зависимости от наличия сенсоневральной тугоухости.

Маркерами прогрессирующего течения синдрома Альпорта являются низкий уровень матричной металлопротеиназы 9 типа и высокий – тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ 1 типа в сыворотке крови и в моче.

Разработаны научно обоснованные математические прогностические модели для выявления больных с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек и синдромом Альпорта с высоким риском прогрессирования.

Теоретическая и практическая значимость. Установлена возможность прогнозирования неблагоприятного течения аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек у детей при выявлении высокого сывороточного и мочевого уровней активности ингибитора активатора плазминогена 1 типа, высокого мочевого уровня тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ 1 типа и низкого коэффициента матричной металлопротеиназы 2 типа к тканевому ингибитору матричных металлопротеиназ 2 типа в сыворотке крови.

Обосновано включение в обследование пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек и синдромом Альпорта исследование сывороточного и мочевого уровней матричной металлопротеиназы 9 типа, ингибитора активатора плазминогена 1 типа и тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ 1 типа для прогнозирования тяжести артериальной гипертензии.

Продемонстрирована целесообразность определения тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ 1 типа в моче для прогнозирования развития протеинурии нефротического уровня у детей с синдромом Альпорта.

Предложено при аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек и синдроме Альпорта использовать разработанные математические прогностические модели для выявления пациентов с высоким риском быстрого прогрессирования заболевания.

Методология и методы исследования. Методология исследования включала определение уровней факторов протеолиза в сыворотке крови и моче, оценку функционального состояния почек и характера течения заболевания у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек и синдромом Альпорта с применением комплекса анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных обследований, использование математической статистики.

Положения, выносимые на защиту:

1. Отсутствует взаимосвязь уровня матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови и моче у детей с АДПБП и синдромом Альпорта в возрасте от 2 до 17 лет с гендерным признаком, отягощенностью наследственного анамнеза, в том числе по ранней, до 30 лет, терминальной ХПН у детей с синдромом Альпорта.

2. Факторами риска осложнений АДПБП у детей является снижение ММП-9 и повышение ТИМП-1 в сыворотке крови и моче, повышение активности ПАИ-1 в сыворотке крови, а для синдрома Альпорта у детей – повышение ТИМП-1 в моче.

3. Факторами риска прогрессирующего течения АДПБП у детей является повышение ТИМП-1 и активности ПАИ-1 в сыворотке крови, факторами риска прогрессирующего течения синдрома Альпорта – снижение ММП-9 и повышение ТИМП-1 в сыворотке крови и моче.

4. Независимыми предикторами прогрессирования АДПБП установлены активность ПАИ-1 в крови, коэффициент ММП-2/ТИМП-2 в крови и суммарный объем почек, скорректированный на поверхность тела, для синдрома Альпорта – ТИМП-1 в моче.

5. Разработанные математические прогностические модели позволяют дифференцировать детей с АДПБП и синдромом Альпорта с прогрессирующим течением, что способствует повышению эффективности терапии.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационное исследование проведено в соответствии с формулой специальности 3.1.21. Педиатрия, охватывающей проблемы изучения врожденных и наследственных болезней у детей, а также разработки методов диагностики и лечения детских болезней (пп. 5 и 6 области исследования).

Степень достоверности результатов. Достоверность полученных данных обеспечивается достаточным и репрезентативным объемом выборок обследованных пациентов, использованием современных и адекватных методов исследования, использованием современных методов статистической обработки полученных данных в соответствии с критериями доказательной медицины. Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов выполненных разноплановых исследований.

Проведение диссертационного исследования одобрено Этическим комитетом ФГБУ «Московского НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздравсоцразвития России (выписка из протокола ЛЭК № 37 от 20.12.2011 г.; в 2014 г. учреждение переименовано в «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России», приказ № 3 от 17.01.2014 г.).

Результаты работы доложены и обсуждены на совместной научно-практической конференции сотрудников отдела наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М. С. Игнатовой обособленного структурного подразделения Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 08.12.2021 г, протокол № 6.

Материалы диссертации представлены на научно-практических конференциях с международным участием, зарубежных конгрессах: XIV Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (РФ, г. Москва, 2015 г.), 55th ERA-EDTA Congress (Дания, 2018 г.), 18th Congress of the International Pediatric Nephrology Association (Италия, 2019 г.), 54th ESPN Annual Meeting (Словения, 2022 г.).

Внедрение результатов исследования. Основные положения, изложенные в диссертационной работе, внедрены в практическую деятельность работы отделения нефрологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З. А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы» (г. Москва) с 2022 г., акт внедрения от 15.04.2022 г., и отдела наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М.С. Игнатовой обособленного структурного подразделения Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва) с 2022 г., акт внедрения от 13.04.2022 г.

Личный вклад автора. Автор лично участвовал во всех этапах выполнения диссертационного исследования: в формировании идеи и гипотезы исследования, выполнении анализа отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, определении цели, задач, выборе адекватных методов исследования, разработке протоколов исследования. Соискатель лично проводил анализ когорты пациентов, обратившихся за помощью в отдел наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М. С. Игнатовой ОСП НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ. Автором проведена стратификация пациентов для проведения исследования, согласно критериям включения и исключения сформирована база данных с последующим анализом полученных результатов, проведена статистическая обработка результатов и подготовка основных публикаций по выполненной работе. Написание глав диссертации, формулировка основных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций осуществлялись лично автором.

Публикации. По теме диссертации опубликовано десять печатных работ, два из которых – в изданиях из перечня рецензируемых научных журналов ВАК Минобрнауки РФ.

В соответствии с п. 14 Положения представлено заключение «Экспертно-аналитического центра РАН» № 180422-1 18.04.2022, проверка по программе «Антиплагиат» составила 88,20% оригинального текста.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 234 страницах печатного текста на русском языке, состоит из введения, четырех глав, включающих обзор литературы, материалы и методы, собственные исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, приложение. Диссертация иллюстрирована 109 таблицами и 32 рисунками. Список литературы содержит 248 работ, включая 30 отечественных и 218 иностранных источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач в исследование включено 84 ребенка в возрасте от 2 до 17 лет, из них основную группу составили 72 ребенка с моногенными заболеваниями почек, которые соответствовали критериям включения и исключения: 40 детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек (23 мальчика и 17 девочек, на момент включения медиана возраста составляла 11,8 лет (6,0–15,0)); и 32 ребенка с синдромом Альпорта (15 мальчиков и 17 девочек, на момент включения медиана возраста – 10,5 лет (7,5–15,0)); контрольную группу составили 12 детей без почечной патологии (7 мальчиков и 5 девочек, в возрасте 12 лет (7–13)). Средняя продолжительность наблюдения детей с АДПБП составила 4,0 года (3,05–5,0), с синдромом Альпорта – 5,5 лет (3,5–6,5).

Критерии включения в исследование: 1) подтвержденные АДПБП и синдром Альпорта; 2) возраст от 2-х до 17 лет; 3) подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: 1) для АДПБП – наличие солитарных кист почек, аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек, поликистоз почек в рамках наследственных синдромов (синдромы Шерешевского–Тернера, Хиппель Линдау, Барде–Бидля, туберозный склероз и др.); 2) для синдрома Альпорта – наличие гематурии (болезнь тонких базальных мембран, семейная IgA-нефропатия, гематурия при системных заболеваниях); 3) отказ от подписания информированного согласия.

Критериями диагностики для АДПБП являлись: у детей от 1 до 15 лет – наличие 1 или 2 кист в почках (односторонних или двусторонних) по данным УЗИ при наличии поликистоза почек у родственников первой линии родства [Reed B. et al., 2008; Gabow P.A. et al., 1997]; у детей старше 15 лет – наличие более трех одно- или двусторонних кист при наличии поликистоза почек у родственников первой линии родства [Pei Y. et al., 2009]; при отсутствииотягощенного семейного анамнеза по АДПБП и при наличии по данным УЗИ увеличения размеров почек и более 5 двусторонних кист – предполагалась мутация de novo [Reed B. et al., 2008].

Критериями диагностики для синдрома Альпорта было наличие диагностических признаков. Главный критерий – наличие стойкой гематурии. В случае, когда у пациентов отмечалось наличие одной или нескольких вторичных признаков или двух/несколько дополнительных признаков в дополнение к основной характеристике, был диагностирован синдром Альпорта (I. Основная характеристика: стойкая гематурия; II. Вторичные признаки: II-1. Мутации в генах коллагена IV типа, II-2. Аномальная экспрессия коллагена IV типа, II-3. Нарушения, специфичные для базальной мембраны клубочков; III. Дополнительные признаки: III-1. Семейный анамнез заболеваний почек, III-2. Двусторонняя нейросенсорная глухота, III-3.

Глазные аномалии, III-4. Диффузный лейомиоматоз) [Flinter, F.A. et al., 1988; Nozu K. et al., 2019]. Впоследствии всем детям диагноз «синдром Альпорта» был подтвержден либо проведением морфологического исследования нефробиоптата, либо проведением молекулярно-генетического исследования методом NGS.

Контрольную группу составили 12 практически здоровых детей, не имеющих заболеваний почек. Забор крови и мочи у детей контрольной группы проводился в рамках обследования пациентов в Институте по поводу дискинезии желчевыводящих путей в отделении гастроэнтерологии, а также перед проведением хирургической коррекции фимоза в отделении детской хирургии.

Всем пациентам вышеперечисленных групп проведено комплексное обследование: клинико-генеалогический анализ с изучением родословных, уточнением массы тела при рождении пациентов, оценкой сведений о наличии заболеваний ОМС и ХБП у родственников, пробандов; клиническое обследование детей в при включении в исследование и в динамике наблюдения с оценкой физического развития, наличие и выраженность АД; функциональное исследование почек с определением рСКФ, рассчитанной по формуле Шварца, а также темпы снижения функций почек в год на основании расчетной СКФ с учетом длительности наблюдения; инструментальное обследование (УЗИ, СМАД; статическая нефросцинтиграфия с внутривенным введением ТС-99мТехнекек (ДМСА) с последующим расчетом ИИЗ), тональная пороговая аудиометрия для детей с синдромом Альпорта; определение матриксных металлопротеиназ ММП-2, ММП-3, ММП-9 и ингибиторов матриксных металлопротеиназ ТИМП-1, ТИМП-2 в сыворотке крови и моче, которое проводилось иммуноферментным методом с использованием наборов реактивов ELISA/R&D Systems Quantikine, США; определение ингибитора матриксных металлопротеиназ ПАИ-I проводилось иммуноферментным методом реактивами фирмы Technoclone (Австрия) на лабораторном анализаторе Wallac 1420 Multilabel Counter (Victor 2) (Финляндия); все показатели матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в моче пересчитывались на уровень креатинина в моче и выражались в нг/ммоль Cr для ММП, ТИМП и антигена ПАИ-I, а для активности ПАИ-I в моче – Ед/ммоль/Cr; статистическая обработка данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик – IBM Corporation) и GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, США).

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенный анализ факторов протеолиза в крови и моче у детей с АДПБП и синдромом Альпорта в зависимости от гендерного признака (группа детей с АДПБП: 23 мальчика и 17 девочек, медиана возраста – 11,8 (6,0–15) (медиана возраста мальчиков – 13,0 (9,0–15,5) лет,

медиана возраста девочек – 11,0 (8,0–14,0) лет; группа детей с синдромом Альпорта (15 мальчиков и 17 девочек), медиана возраста – 10,5 (7,5–15) (медиана возраста мальчиков – 10,0 (8,0–15,0) лет, медиана возраста девочек – 11,0 (6,0–15,0) лет), отягощенности наследственного анамнеза, в том числе по ранней (до 30 лет) терминальной хронической почечной недостаточности у детей с синдромом Альпорта, так как большинство пациентов с синдромом Альпорта начинают заместительную почечную терапию в раннем взрослом возрасте, особенно мужчины, которые обычно начинают ЗПТ на десять лет раньше, чем женщины. У детей с АДПБП наследственность в 10% случаев (4 ребенка) не отягощена, что предполагает высокую вероятность развития заболевания *de novo*, у 6 детей (15%) уточнить семейный анамнез не представилось возможным из-за отсутствия сведений по родословной одного из родителей, наследственность была отягощена в 75% случаев (у 30 детей); у детей с синдромом Альпорта наследственность была отягощена в 87,5% случаев (28 детей), из них в семьях ранняя (до 30 лет) терминальная хроническая почечная недостаточность была констатирована у 12 детей (100% мужчины); в 6,25% случаев (у 2 детей) наследственность по синдрому Альпорта не отягощена, что предполагает заболевание *de novo*; у 2 детей (6,25%) нет данных для анализа родословной одного из родителей) не выявил статистически значимых различий ($p \geq 0,05$).

С целью уточнения возможности использования факторов протеолиза в качестве факторов риска развития осложнений АДПБП и синдрома Альпорта у детей был проведен анализ связи факторов протеолиза с критериями тяжести состояния и выраженностью клинических проявлений (рисунок 1).



Рисунок 1 – Критерии тяжести состояния и выраженность клинических проявлений для АДПБП и синдрома Альпорта

Примечания

* суммарный объем почек, скорректированный на поверхность тела ($\text{см}^3/1,73\text{м}^2$, %);

** индекс интегрального захвата по данным статистической нефросцинтиграфии;

*** суточная экскреция белка с мочой, стандартизированная на поверхность тела ($\text{мг}/\text{м}^2/24$ ч);

**** стадия хронической болезни почек (в нашем исследовании анализ в зависимости от стадии

ХБП не проводился, так как у 84,4% детей с синдромом Альпорта была 1 стадия ХБП).

Согласно рекомендациям Европейского общества гипертонии по лечению повышенного артериального давления у детей и подростков (2016 г.) с модификациями («Руководство по клинической практике для скрининга и лечения высокого кровяного давления у детей и подростков», 2017 г.), АГ определялась как среднее САД и/или ДАД \geq 95-го перцентиля (на основе перцентилей возраста, пола и роста) [National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents., 2004; Lurbe E. et al., 2016; Flynn J.T. et al., 2017].

Суммарный объем почек, определенный по УЗИ, был скорректирован на стандартную поверхность тела для исключения влияния возраста и роста с последующей оценкой по центильным таблицам [Scholbach T. et al., 2012].

Индекс интегрального захвата по данным статической нефросцинтиграфии с внутривенным введением ТС-99м-Технемек (ДМСА) оценивался как показатель объема функционирующей паренхимы, отражающий захват радиофармпрепарата каждой почкой в отдельности в процентах от введенной в кровоток «активности», определялся по формуле:

$$\text{ИИЗ (справа/слева)} = \text{захват препарата (справа/слева)} - \text{фон (справа/слева)} \times 100.$$

Значения ИИЗ у здоровых людей составляют 46–70 для каждой из почек, суммарно – 92–140. Снижение этого показателя свидетельствует об уменьшении объема жизнеспособной почечной ткани. ИИЗ не зависит от возраста и роста, так как корректируется на вес (до 40 кг – значение 1,3; 41–55 кг – значение 1,15; более 55 кг – не делится) [Фомин Д.К., 2009].

Суточная потеря белка с мочой у детей с синдромом Альпорта была стандартизирована на поверхность тела для исключения влияния роста и веса. Согласно рекомендациям IPNA 2020 года, нефротическим уровнем суточной экскреции с мочой принято считать протеинурию > 40 мг/ч/м² или ≥ 1000 мг/м²/день [Trautmann A. et al., 2020].

Наличие сенсоневральной тугоухости у детей с синдромом Альпорта констатировалось на основании результатов тональной пороговой аудиометрии.

37 детей с АДПБП, включенных в исследование по анализу взаимосвязи факторов протеолиза с АД, были разделены на 2 группы: с САД $< 95\%$ (26 человек: 13 мальчиков и 13 девочек; медиана возраста – 13 (9–14) лет;) и с САД $\geq 95\%$ (11 человек: 9 мальчиков и 2 девочки; медиана возраста – 15 (14,0–16,5) лет).

Суммарный объем почек, скорректированный на стандартную поверхность тела, определен у 40 детей с АДПБП. У 75% с АДПБП соответствовал более 97% (30 детей: 17 мальчиков, 13 девочек; медиана возраста – 14 (9,0–15,0) лет), у 25% был в пределах нормы

(менее 97%) (10 детей: медиана возраста – 8,5 (4,75–14) лет).

Статическая нефросцинтиграфия с внутривенным введением ТС-99м-Технемек (ДМСА) и последующим расчетом индекса интегрального захвата была проведена 26 детям с АДПБП. У 69,3% исследуемых детей с АДПБП индекс интегрального захвата был снижен (18 детей: 11 мальчиков, 7 девочек; медиана возраста – 14 (11–15) лет), у 30,7% – норма (8 детей: 4 мальчика, 4 девочки; медиана возраста – 6,5 (4–13) лет).

В результате анализа связи факторов протеолиза с критериями тяжести АДПБП установлены следующие факторы риска развития осложнений (таблица 1).

Таблица 1 – Факторы риска развития осложнений АДПБП у детей

| Факторы риска | | ОР (95% ДИ) | Sen | Spec | PPV | NPV |
|----------------------|--|---------------------|-----|------|-----|-----|
| АГ | ММП-9 (кровь) снижение | 2,85 (2,03–4,0) | 74 | 76 | 77 | 73 |
| | ММП-9 (моча) снижение | 3,22 (2,05–5,05) | 76 | 66 | 58 | 82 |
| ↑ объема почек | ТИМП-1 (кровь) повышение | 4,61 (2,71–7,85) | 82 | 68 | 60 | 87 |
| | ПАИ-1 (активность, кровь) повышение | 2,0 (1,44–2,77) | 64 | 65 | 60 | 70 |
| | ММП-2 (моча) снижение | 2,16 (1,64–2,84) | 68 | 76 | 80 | 63 |
| | ММП-9 (моча) снижение | 2,6 (1,83–3,66) | 72 | 71 | 70 | 73 |
| | ТИМП-1 (моча) повышение | 3,5 (2,31–5,28) | 78 | 73 | 70 | 80 |
| ↓ ИИЗ | ТИМП-1 (моча) повышение | 2,17 (1,31–3,6) | 68 | 56 | 37 | 83 |

Примечание – ОР (95% ДИ) – относительный риск (95% доверительный интервал); Sen – чувствительность; Spec – специфичность; PPV – положительная прогностическая ценность; NPV – отрицательная прогностическая ценность; ↑ объема почек – увеличение суммарного объема почек по УЗИ, стандартизированного на стандартную поверхность тела (см³/1,73м², %); ИИЗ – индекс интегрального захвата по данным статической нефросцинтиграфии; ↓ ИИЗ – снижение индекса интегрального захвата.

Из 32 детей с синдромом Альпорта, АД с САД < 95% был у 78,1% детей (25 человек: 12 мальчиков и 13 девочек (медиана возраста – 9 (8,0–13,0) лет), с САД ≥ 95% – 21,9% (7 человек: 3 мальчика и 4 девочки; медиана возраста – 12,5 (10,5–14,5) лет). Все дети находились на терапии иАПФ с нефропротективной и/или гипотензивной целью, назначенной off-label с согласия законных представителей в дозе 0,1 мг/кг/24 ч (0,07–1,66), что является некоторым ограничением исследования.

В зависимости от уровня суточной протеинурии (мг/м²/24 ч), дети с синдромом

Альпорта были разделены на 2 подгруппы: с СПБ меньше нефротического уровня (менее 1000 мг/м²/24 ч) – 78,1% (25 детей: 10 мальчиков, 15 девочек; медиана возраста – 10,0 (6,0–13,0)), с СПБ нефротического уровня – 21,9% (7 детей: 5 мальчиков, 2 девочки; медиана возраста – 15 (12,5–15,0) лет).

У 34,4% детей с синдромом Альпорта была выявлена сенсоневральная тугоухость (СНТ 1 степени – у 5 детей (15,6%), 2 степень – у 4 (12,5%), 3 степень – 2 детей (6,3%), в связи с малочисленностью групп все дети с СНТ объединены в 1 группу (11 детей: 8 мальчиков, 3 девочки; медиана возраста – 14,0 (10,0–15,0) лет)), у 65,6% детей слух был в норме (21 ребенок: 7 мальчиков, 14 девочек; медиана возраста – 9,0 (6,0–12,0) лет).

У детей с синдромом Альпорта установлены следующие **факторы риска развития осложнений** (таблица 2).

Таблица 2 – Факторы риска развития осложнений синдрома Альпорта у детей

| Факторы риска | | ОР (95% ДИ) | Sen. | Spec. | PPV | NPV |
|---------------|-------------------------|---------------------|------|-------|-----|-----|
| АГ | ТИМП-1 (моча) повышение | 4,57 (2,75–7,6) | 82 | 70 | 64 | 86 |
| ↑СПБ | ТИМП-1 (моча) повышение | 1,87 (1,16–3,01) | 100 | 76 | 68 | 100 |
| СНТ | – | – | – | – | – | – |

Примечание – ОР (95% ДИ) – относительный риск (95% доверительный интервал); Sen – чувствительность; Spec – специфичность; PPV – положительная прогностическая ценность; NPV – отрицательная прогностическая ценность; ↑СПБ – увеличение суточной экскреции белка с мочой (мг/м²/24ч); СНТ – сенсоневральная тугоухость

Согласно рекомендациям рабочей группы ERA-EDTA по наследственным заболеваниям почек и Национального почечного фонда «Инициатива качества исходов болезней почек (KDOQI)», быстрое прогрессирование ХБП определяется как устойчивое снижение рСКФ на ≥ 5 мл/мин/1,73 м² за 1 год и/или на $\geq 2,5$ мл/мин/1,73 м² в год в течение 5 лет [Levin A. et al., 2013; Gansevoort R.T. et al., 2016].

Для определения роли матриксных металлопротеиназ, их ингибиторов и коэффициентов ММП/ТИМП в крови и моче в качестве факторов прогрессирования дети с АДПБП и синдромом Альпорта были разделены на 2 группы в зависимости от снижения рСКФ:

1) медленно прогрессирующее течение АДПБП и синдрома Альпорта (определялось при снижении рСКФ на менее 5 мл/мин/1,73 м² за 1 год и/или на менее 2,5 мл/мин/1,73 м² в год в течение 5 лет);

2) прогрессирующее течение АДПБП и синдрома Альпорта (определялось при снижении рСКФ на ≥ 5 мл/мин/1,73 м² за 1 год и/или на $\geq 2,5$ мл/мин/1,73 м² в год в течение 5 лет и отклонении увеличения объема почек в год более 100% от должноствующего у детей с АДПБП)

Прогрессирующее течение АДПБП отмечалось у 26 детей с АДПБП (72,3%), медленно прогрессирующее – у 10 детей (27,7%); с синдромом Альпорта – у 28,1% выявлено прогрессирующее течение заболевания, у 71,9% – медленно прогрессирующее.

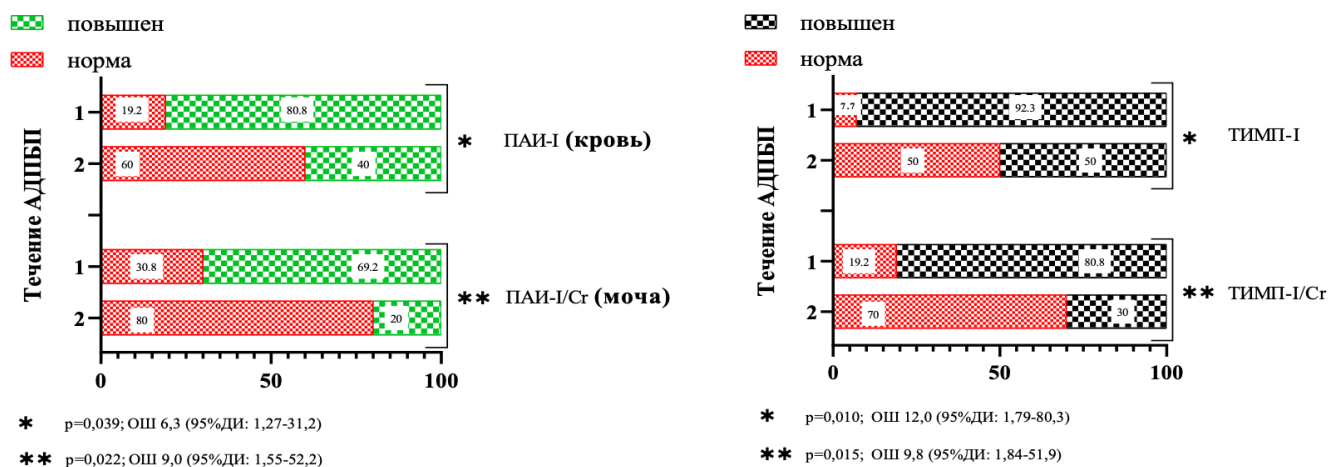
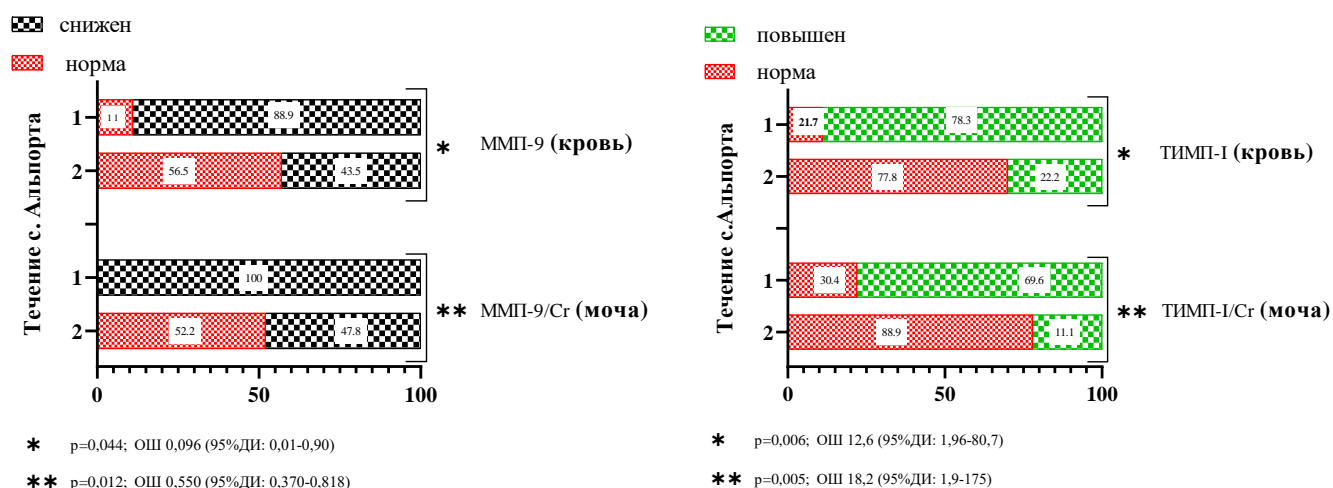


Рисунок 3.8 – Частота (%) повышенного уровня ПАИ-I в крови (ед/мл) и моче (ед/ммоль Cr) (А), также частота (%) повышенного уровня ТИМП-I в крови (нг/мл) и моче (нг/ммоль Cr) (Б) у детей с АДПБП в зависимости от характера течения ($n = 36$, %). Для анализа данных использовался точный критерий Фишера, $p < 0,05$; 1 – прогрессирующее течение; 2 – медленно прогрессирующее течение АДПБП

При проведении оценки частоты изменений факторов протеолиза в крови у детей с синдромом Альпорта в зависимости от характера течения установлено, что частота сниженного уровня ММП-9 ($p=0,044$) и повышенного уровня ТИМП-1 ($p=0,006$) в крови статистически значимо чаще выявлено у детей с прогрессирующим течением синдрома Альпорта, по сравнению с медленно прогрессирующим. Шансы выявления прогрессирующего течения при наличии указанных факторов существенно возрастали: при сниженном уровне ММП-9 – в 10,7 раза (95% ДИ: 5,11–22), при повышенном уровне ТИМП-1 – в 12,6 раза (1,96–80,7). Теснота выявленных связей между наличием прогрессирующим течением заболевания и перечисленными факторами, оцененная с помощью V Крамера, была относительно сильной для обоих факторов ($V = 0,412$ и $V = 0,520$ соответственно) (рисунок 4.1).

При проведении оценки частоты изменений факторов протеолиза в моче у детей с синдромом Альпорта в зависимости от характера течения установлено, что частота сниженного уровня ММП-9 ($p=0,012$) и повышенного уровня ТИМП-1 ($p=0,005$) в моче статистически значимо чаще отмечалась у детей с прогрессирующим течением заболевания, по сравнению с медленно прогрессирующим. Шансы выявления прогрессирующего течения при наличии указанных факторов существенно возрастали: при сниженном уровне ММП-9 – в 1,82 раза (95% ДИ: 1,23–2,71), при повышенном уровне ТИМП-1 – в 18,2 раза (1,96–175). Теснота выявленных связей была относительно сильной для обоих факторов ($V = 0,485$ и $V = 0,527$

соответственно).



Примечание – 1 – прогрессирующее течение; 2 – медленно прогрессирующее течение синдрома Альпорта.

Рисунок 4.1 – Частота (%) пониженного уровня ММП-9 в крови (нг/мл) и моче (нг/ммоль Cr) (А) и частота (%) повышенного уровня ТИМП-1 в крови (нг/мл) и моче (нг/ммоль Cr) (Б) у детей с синдромом Альпорта в зависимости от характера течения ($n = 32$, %). Для анализа данных использовался точный критерий Фишера, $p < 0,05$

У детей с АДПБП и синдромом Альпорта факторы риска прогрессирующего течения представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Факторы риска прогрессирующего течения АДПБП и синдрома Альпорта

| Факторы риска | | ОР (95% ДИ) | Sen. | Spec. | PPV | NPV |
|---------------|--------------------------|---------------------|------|-------|-----|------|
| АДПБП | ТИМП-1 (кровь) повышение | 7,14 (3,4–14,9) | 88% | 65% | 50% | 93% |
| | ПАИ-1 (кровь) повышение | 3,1 (2,04–4,88) | 76% | 67% | 60% | 80% |
| | ТИМП-1 (моча) повышение | 3,64 (2,38–5,57) | 78% | 72% | 70% | 80% |
| | ПАИ-1 (моча) повышение | 2,7 (1,94–3,65) | 72% | 78% | 80% | 69% |
| СА | ММП-9 (кровь) снижение | 5,1 (2,89–9,2) | 83% | 67% | 57% | 89% |
| | ТИМП-1 (кровь) повышение | 3,59 (2,44–5,26) | 78% | 79% | 79% | 78% |
| | ММП-9 (моча) снижение | 1,82 (1,23–2,71) | 100% | 68% | 53% | 100% |
| | ТИМП-1 (моча) повышение | 6,36 (3,59–11,2) | 86% | 75% | 70% | 89% |

Примечание – ОР (95% ДИ) – относительный риск (95% доверительный интервал); Sen – чувствительность; Spec – специфичность; PPV – положительная прогностическая ценность; NPV – отрицательная прогностическая ценность.

Прогноз болезни у пациентов с синдромом Альпорта и АДПБП – актуальная задача современной нефрологии, обусловленная необходимостью выявления детей с высоким риском быстрого прогрессирования на ранней стадии заболевания.

Нами разработаны прогностические модели, позволяющие классифицировать обследуемых пациентов по риску прогрессирующего течения АДПБП и синдрома Альпорта с помощью метода дискриминантного анализа с пошаговым отбором факторов.

Для определения независимых лабораторных предикторов прогрессирования АДПБП у детей в многофакторный дискриминантный анализ были включены статистически значимые факторы, которые определены методом однофакторного линейного регрессионного анализа (таблица 4).

Таблица 4 – Факторы риска прогрессирования АДПБП у детей (пошаговый дискриминантный анализ с включением прогностических признаков)

| Факторы | β -коэффициенты функции |
|---|-------------------------------|
| ПАИ-I активность, кровь (ед/мл) | 0,003 |
| ММП-2/ТИМП-2, кровь (усл. ед.) | -0,354 |
| Суммарный объем почек, скорректированный на поверхность тела, (см ³ /1,73 м ² /%) | 0,009 |
| Const. | -1,067 |

Примечание – зависимая переменная – быстрое или медленное прогрессирование АДПБП у детей (годовое изменение увеличения объема почек более/менее 100% от должствующего и снижение рСКФ в год). Прогрессирующее течение – отклонение увеличения объема почек в год более 100% от должствующего и снижение рСКФ на ≥ 5 мл/мин/1,73 м² за 1 год и/или на $\geq 2,5$ мл/мин/1,73 м² в год в течение 5 лет.

Нами разработана прогностическая модель, позволяющая классифицировать по риску прогрессирующего течения АДПБП:

$$Y = -1,067 + 0,003 * X_{\text{ПАИ-I, кровь}} + 0,009 * X_{\text{Сум.объем почек}} - 0,354 * X_{\text{ММП-2/ТИМП-2, кровь}}$$

где Y – значение дискриминантной функции, характеризующей вероятность выявления прогрессирующего течения АДПБП у детей (прогноз прогрессирования);

$X_{\text{ПАИ-I, кровь}}$ – ПАИ-I активность, кровь (ед/мл);

$X_{\text{Сум.объем почек}}$ – суммарный объем почек, скорректированный на стандартную поверхность тела (см³/1,73 м²/%);

$X_{\text{ММП-2/ТИМП-2, кровь}}$ – коэффициент ММП-2/ТИМП-2, кровь (усл. ед.).

Значение константы дискриминации определено исходя из центроидов, составивших 0,221 и -0,637 в основной группе и группе сравнения, соответственно, константа дискриминации составила -0,416. (Основной группой считалась группа детей с АДПБП с прогрессирующим течением, группой сравнения – с медленно прогрессирующим). При

значениях дискриминантной функции выше $-0,416$ предполагался высокий риск прогрессирующего течения АДПБП. А при значениях дискриминантной функции ниже $-0,416$ риск прогрессирующего течения считался низким.

Исходя из коэффициентов дискриминантной функции, отмечалось увеличение вероятности прогрессирующего течения АДПБП при увеличении значений ПАИ-1 (активность, кровь (ед/мл)), а также при увеличении суммарного объема почек, скорректированного на стандартную поверхность тела, и при уменьшении коэффициента ММП-2/ТИМП-2 в крови. Чувствительность разработанной модели составила 73,1%, а специфичность – 88,9%; 77,1% исходных показателей классифицировано верно. Данная модель показала высокую точность прогноза, ROC-анализ: AUC (площадь под ROC-кривой) – $0,838 \pm 0,074$ (95% ДИ: $0,693-0,982$). Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,003$). Качество модели – очень хорошее ($> 0,8$) (рисунок 2).

Для определения независимых лабораторных предикторов прогрессирования синдрома Альпорта у детей в многофакторный дискриминантный анализ были включены статистически значимые факторы, которые определены методом однофакторного линейного регрессионного анализа. Независимым предиктором прогрессирования синдрома Альпорта определен ТИМП-1 в моче (нг/ммоль Cr) (таблица 5).

Таблица 5 – Факторы риска прогрессирования синдрома Альпорта у детей (пошаговый дискриминантный анализ с включением прогностических признаков)

| Факторы | β -коэффициенты функции |
|-----------------------------|-------------------------------|
| ТИМП-1 в моче (нг/ммоль Cr) | 0,000234 |
| Const. | -0,305 |

Примечание – зависимая переменная – быстрое или медленное прогрессирование синдрома Альпорта у детей. Прогрессирующее течение – снижение рСКФ ≥ 5 мл/мин/1,73 м² за 1 год и/или на $\geq 2,5$ мл/мин/1,73 м² в год в течение 5 лет.

Разработанная нами прогностическая модель позволяет классифицировать обследуемых пациентов по риску прогрессирующего течения синдрома Альпорта:

$$Y = -0,305 + 0,00234 * X_{\text{ТИМП-1, моча}},$$

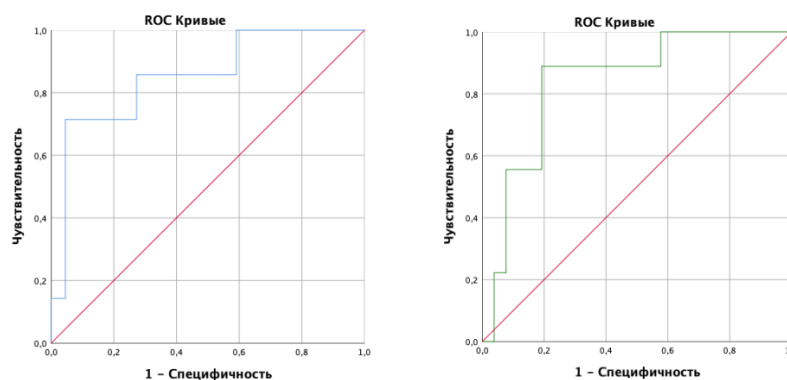
где Y – значение дискриминантной функции, характеризующей вероятность выявления прогрессирующего течения синдрома Альпорта у детей (прогноз прогрессирования);

$X_{\text{ТИМП-1, моча}}$ – ТИМП-1 в моче (нг/ммоль Cr).

Значение константы дискриминации было определено исходя из центроидов, составивших $-0,223$ и $0,700$ в основной группе и группе сравнения, соответственно, константа дискриминации составила $0,447$. (Основной группой считалась группа детей с синдромом Альпорта с прогрессирующим течением, сравнения – с медленно прогрессирующим). При

значениях дискриминантной функции выше 0,447 предполагался высокий риск прогрессирующего течения синдрома Альпорта. А при значениях дискриминантной функции ниже 0,447 риск прогрессирующего течения считался низким.

Исходя из коэффициентов дискриминантной функции, отмечалось увеличение вероятности прогрессирующего течения синдрома Альпорта при увеличении значений ТИМП-1 в моче (нг/ммоль Cr). Чувствительность разработанной модели составила 87,0%, а специфичность – 100%; 79,3% исходных показателей классифицировано верно. Данная модель показала высокую точность прогноза, ROC-анализ: *AUC* (площадь под ROC-кривой) – $0,851 \pm 0,087$ (95% ДИ: 0,680–1,0). Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,006$). Качество модели – очень хорошее ($> 0,8$) (рисунок 2).



А

Б

Рисунок 2 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности прогрессирующего течения АДПБП (А) и синдрома Альпорта (Б) у детей

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование установило факторы неблагоприятного течения АДПБП и нефропатии при синдроме Альпорта. Научно обоснована необходимость исследования показателей системы протеолиза в сыворотке крови и моче у детей с АДПБП и синдромом Альпорта для раннего прогнозирования характера течения заболевания почек. Предложенные математические модели для выявления пациентов высокого риска по прогрессированию заболевания позволят использовать их как факторы риска прогрессирования нефропатий с ранней оценкой неинвазивных маркеров фиброза почечной ткани и критериев эффективности нефропротективной терапии.

ВЫВОДЫ

1. У детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек нет статистически значимых различий уровня факторов протеолиза в сыворотке крови и моче в

зависимости от гендерного признака, отягощенности наследственности. У детей с синдромом Альпорта нет статистически значимых различий уровня факторов протеолиза в сыворотке крови и моче в зависимости от гендерного признака, отягощенности наследственности по ранней, до 30 лет, терминальной хронической почечной недостаточности и наличию сенсоневральной тугоухости.

2. При аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек и синдроме Альпорта выявляется дисбаланс системы протеолиза в виде снижения сывороточного и мочевого уровней матричных металлопротеиназ и повышения сывороточного и мочевого уровней и их ингибиторов, что отражает снижение деградации и увеличение синтеза ЭЦМ. Установлена зависимость выраженности дисбаланса системы протеолиза от скорости прогрессирования аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек и синдрома Альпорта.

3. Риск развития артериальной гипертензии (среднее артериальное давление более или равно 95 перцентили) в 8,8 раза больше при низком сывороточном уровне матричной металлопротеиназы 9 типа у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек. Повышенный сывороточный уровень тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы 1 типа в 9,7 раза выявляется чаще у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек, имеющих суммарный объем почек более 97 перцентили. Повышенный мочевого уровень тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ 1 типа в 8,3 раза наблюдается чаще у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек, имеющих низкий индекс интегрального захвата по данным статической нефросцинтиграфии.

4. Наиболее быстрое прогрессирование аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек отмечается у детей при наличии одновременно трех показателей: высокого сывороточного уровня активности ингибитора активатора плазминогена 1 типа, низкого коэффициента матричной металлопротеиназы 2 типа к тканевому ингибитору матричных металлопротеиназ 2 типа в сыворотке крови и суммарного объема почек, скорректированного на стандартную поверхность тела более 97 перцентили.

5. У детей с синдромом Альпорта, осложненного артериальной гипертензией (среднее артериальное давление более или равно 95 перцентили), мочевого уровень матричной металлопротеиназы 9 типа ниже, а тканевой ингибитор матричных металлопротеиназ 1 типа выше, чем у детей с нормотонией. Повышенный мочевого уровень тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ 1 типа в 1,87 раза выявляется у детей с синдромом Альпорта, имеющих протеинурию нефротического уровня (суточная экскреция белка в моче, стандартизированная на поверхность тела более 1000 мг/м²/24 ч), чем при более низком уровне суточной экскреции белка с мочой.

6. Наиболее быстрое прогрессирование синдрома Альпорта наблюдается у детей

при высоком мочевом уровне тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ 1 типа.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования неблагоприятного течения аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек у детей рекомендуется определение сывороточных уровней активности ингибитора активатора плазминогена 1 типа, матричной металлопротеиназы 2 типа и тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ 2 типа, и мочевых уровней тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ 1 типа, и активности ингибитора плазминогена 1 типа.

2. У детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек и синдромом Альпорта с артериальной гипертензией для прогнозирования ее тяжести рекомендовано исследование сывороточных и мочевых уровней матричной металлопротеиназы 9 типа, ингибитора активатора плазминогена 1 типа и тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ 1 типа. Для прогнозирования развития протеинурии нефротического уровня у детей с синдромом Альпорта рекомендовано исследование тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ 1 типа в моче.

4. С целью прогноза характера течения аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек у детей рекомендуется исследование ПАИ-I (активность) в крови, ММП/ТИМП-2 в крови и суммарного объема почек, скорректированного на поверхность тела, результаты которых вносятся в формулу расчета:

$$Y = -1,067 + 0,003 * X_{\text{ПАИ-I, кровь}} + 0,009 * X_{\text{Сум.объем почек}} - 0,354 * X_{\text{ММП-2/ТИМП-2, кровь}},$$

где Y – значение дискриминантной функции, характеризующей вероятность выявления прогрессирующего течения АДПБП у детей;

$X_{\text{ПАИ-I, кровь}}$ – ПАИ-I активность, кровь (ед/мл);

$X_{\text{Сум.объем почек}}$ – суммарный объем почек, скорректированный на стандартную поверхность тела ($\text{см}^3/1,73 \text{ м}^2/\%$);

$X_{\text{ММП-2/ТИМП-2, кровь}}$ – коэффициент ММП-2/ТИМП-2, кровь (усл. ед.).

При значениях дискриминантной функции ниже $-0,416$ прогнозируется медленное прогрессирование заболевания, а при значениях дискриминантной функции выше $-0,416$ прогнозируется прогрессирующее течение АДПБП.

5. С целью прогноза характера течения синдрома Альпорта у детей рекомендуется

исследование ТИМП-1 в моче, стандартизированный на креатинин мочи, результат которого вносится в формулу расчета:

$$Y = -0,305 + 0,00234 * X_{\text{ТИМП-1, моча}},$$

где Y – значение дискриминантной функции, характеризующей вероятность выявления прогрессирующего течения синдрома Альпорта у детей;

$X_{\text{ТИМП-1, моча}}$ – ТИМП-1 в моче (нг/ммоль Cr).

При значениях дискриминантной функции выше 0,447 прогнозируется высокий риск прогрессирующего течения синдрома Альпорта, а при значениях дискриминантной функции ниже 0,447 прогнозируется медленное прогрессирование заболевания.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Баширова, З.Р. Роль матричных металлопротеиназ в прогрессировании наследственных заболеваний почек (обзор литературы) / З.Р. Баширова // Клиническая нефрология. 2013. - № 4. – С. 8-12.
2. Баширова, З.Р. Клиническое значение определения матричных металлопротеиназ и их ингибиторов у детей с синдромом Альпорта / З.Р. Баширова, В.В. Длин, Е.С. Воздвиженская, И.М. Османов // Клиническая нефрология. – 2014. - № 4. – С. 51-57.
3. Баширова, З.Р. Определение матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек / З.Р. Баширова, И.М. Османов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. - Т. 60, № 4. - С. 197-198 (тезисы).
4. Баширова, З.Р. Оценка определения матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче в качестве показателя степени прогрессирования при синдроме Альпорта / З.Р. Баширова, И.М. Османов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. - Т. 60, № 4. – С. 198 (тезисы).
5. Bashirova, Z.R. Comparison of clinical course of x-linked alport syndrome in girls and boys / Z.R. Bashirova, S.V. Papizh, L.S. Prikhodina // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2018. – Vol. 33, № S1. – P. 308 (тезисы).
6. Bashirova, Z.R. Comparison of clinical course of x-linked alport syndrome in girls and boys / Z.R. Bashirova, S.V. Papizh, L.S. Prikhodina // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2018. – Vol. 33, № S1. – P. 308 (тезисы).

7. Bashirova, Z.R. Proteolysis factors as predictors of progression in autosomal dominant polycystic kidney disease in children/ Z.R. Bashirova // Pediatric Nephrology – 2019. - Vol. 34 – P. 210 (тезисы).

8. Баширова, З.Р. Клинико-прогностическое значение факторов протеолиза у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек / З.Р. Баширова // Нефрология. – 2019. - Т. 23, № 2. - С. 91-99.

9. Баширова, З.Р. Ассоциация факторов протеолиза с прогрессированием аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек у детей / З.Р. Баширова, И.М. Османов // Клиническая нефрология. – 2021. - № 4. – С. 26-32.

10. Bashirova, Z.R. Urinary proteolysis factors as a prognostic marker for the progression of X-linked Alport syndrome in children/ Z.R. Bashirova, I.M.Osmanov // Pediatric Nephrology – 2022. - Vol. 37 – P. 2906-2907 (тезисы).

11. Баширова, З.Р. Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1-го типа как фактор риска развития осложнений синдрома Альпорта у детей. / З.Р. Баширова, И.М. Османов // Практика педиатра. – 2022. - № 3. – С. 56-62.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АДПБП – аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек

ДАД – диастолическое артериальное давление

иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИИЗ – индекс интегрального захвата

ММП – матриксные металлопротеиназы

ММП-2,3,9 – матриксная металлопротеиназа 2, 3, 9 типа

ММП-2,3,9/Сг в моче – матриксная металлопротеиназа 2, 3, 9 типа в моче, стандартизированная на креатинин мочи

ОМС – органы мочевой системы

ПАИ-I – ингибитор активатора плазминогена

ПАИ-I/Сг в моче – ингибитор активатора плазминогена в моче, стандартизированный на креатинин мочи

СА – синдром Альпорта

САД – систолическое артериальное давление

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточный мониторинг артериального давления

СНТ – сенсоневральная тугоухость

ТИМП – тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ

ТИМП-1,2– тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1, 2 типа

ТИМП-1,2/Cr в моче – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1, 2 типа в моче, стандартизированный на креатинин мочи

ТИФ – тубулоинтерстициальный фиброз

тХПН– терминальная хроническая почечная недостаточность

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХБП – хроническая болезнь почек

ЭМП – эпителиально-мезенхимальный переход

ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс